

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Bakalářská práce**

**2007**

**Petra Martinová**

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD**

**Migréna–přehled novějších poznatků o příčinách a  
patofyziologii onemocnění**

Bakalářská práce

**CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE**  
**FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ**

**MIGRAINE – A SURVEY OF RECENT  
INFORMATIONS REGARDING ETIOLOGY AND  
PATHOPHYSIOLOGY OF DISEASE**

**HRADEC KRÁLOVÉ 2007**

**PETRA MARTINCOVÁ**

Ráda bych poděkovala svému konzultantovi Doc. Mudr. Josefu Herinkovi za odborné vedení a ochotnou pomoc při vypracování mé bakalářské práce.

Prolašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením pana doc. MUDr. Josefa Herinka, DrSC. za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Hradci Králové dne 1.5. 2007

**Petra Martincová**

## Souhrn

Migréna je jeden z nejčastějších typů primárních bolestí hlavy. Jedná se o velmi specifické, chronické, záchvatovité, neurologické onemocnění, které je nejčastěji způsobeno zvýšenou dráždivostí CNS. Migréna je charakterizována opakovanými atakami pulzující, převážně unilaterální bolesti hlavy, trvající obvykle 4 – 72 hodin, která je provázena alespoň jedním z následujících příznaků: nauzea, vomitus, fotofobie, fonofobie, odorofobie. Mezi záchvaty nemá nemocný obvykle žádné potíže. Výskyt migrény je častější u žen než u mužů. Nemocný může sám na sobě pozorovat několik fází vývoje – fázi prodromů, aury, bolesti hlavy a fázi postdromální. Za patofyziologický korelát onemocnění je pokládána korová šířící se deprese. U migrény nebyly prokázány žádné strukturální změny mozku a pomocná vyšetření vykazují většinou normální výsledky. Migréna může vyústit v závažné komplikace, zahrnující například migrenózní infarkt či status migrenosus. Nutná je diagnóza onemocnění, která se vyskytují souběžně s migrénou. Nejčastěji se setkáváme s migrénou a cévními mozkovými příhodami nebo migrénou a epilepsií. Při migréně nedochází k ohrožení života nemocného, avšak pro mnoho lidí znamená velmi závažný zdravotní a sociální problém.

## **Abstract**

The migraine is one of the most frequent type of the primary headache. It is a very specific disabling, attack illness, which is usually caused by increased irritability of CNS. The migraine is characterised by recurrent attacks of throbbing head pain, which lasts usually about 4-72 hours. It is regularly accompanied with several symptoms as, eg., nausea, vomitus photophobia, phonophobia, odorophobia. There are obviously no symptoms within interattacks intervals. The occurrence of migraine is the most frequent at women in comparison with men. It has been therefore suggested that cranial vessels, their innervation or the control mechanisms have a role in this disorder. Observations of human patients have suggested that human aura has its experimental equivalent in the cortical spreading depression. Any marked structural changes of the brain were not evidenced during migraine and the auxiliary examination shows mostly normal results too. The migraine can lead into some complications, e.g., brain stroke or status migrenosus. A concomitance migraine together with epilepsy or headstrokes is relatively frequent. Although migraine is not life-threatening disorder, it represents unpleasant medical and social problem for many people.





# 1. Obsah

<b>1. OBSAH.....</b>	<b>5</b>
<b>2. ÚVOD.....</b>	<b>6</b>
<b>3. KLASIFIKACE BOLESTÍ HLAVY.....</b>	<b>8</b>
3.1. PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY .....	8
3.2. SEKUNDÁRNÍ BOLESTI HLAVY .....	8
<b>4. CHARAKTERISTIKA VLASTNÍHO ONEMOCNĚNÍ.....</b>	<b>11</b>
4.1. CHARAKTERISTIKA PRIMÁRNÍCH BOLESTÍ HLAVY .....	11
4.1.1. Migréna.....	11
4.1.2. Cluster headache – CH.....	12
4.1.3. Chronická paroxysmální hemikranie .....	12
4.1.4. Tenzní typ bolesti hlavy- TTH .....	12
4.2. EPIDEMIOLOGIE MIGRÉNY .....	13
4.3. KLINICKÝ PRŮBĚH MIGRENÓZNÍHO ZÁCHVATU .....	13
4.3.1. Fáze prodromů.....	13
4.3.2. Fáze aury .....	14
4.3.3. Fáze bolesti hlavy .....	16
4.3.4. Fáze postdromální, postparoxysmální- terminální fáze .....	19
4.4. KLASIFIKACE MIGRÉNY .....	19
4.5. CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ MIGRÉNY .....	20
4.5.1. Migréna bez aury ( běžná, prostá migréna ) .....	20
4.5.2. Migrény s aurou (klasická, migraine accompagnée ).....	21
4.5.3. Oftalmoplegická migréna.....	25
4.5.4. Retinální migréna.....	26
4.5.5. Periodické syndromy v dětství.....	26
4.5.6. Komplikace migrény .....	27
4.5.7. Migrenózní stavy nesplňující všechna kritéria.....	28
4.6. ZVLÁŠTNOSTI MIGRÉNY U ŽEN ( HORMONÁLNĚ PODMÍNĚNÉ MIGRÉNY ).....	28
4.7. KOMORBIDITA .....	29
<b>5. PŘÍČINY A RIZIKOVÉ FAKTORY.....</b>	<b>30</b>
5.1.  PŘÍČINY AKTIVACE TRIGEMINOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU.....	32
5.2. PŘEHLED HLAVNÍCH ALIMENTÁRNÍCH FAKTORŮ .....	32
<b>6. PATOFYZIOLOGIE MIGRÉNY .....</b>	<b>34</b>
6.1. PŘEHLED VAZOAKTIVNÍCH NEUROPEPTIDŮ A DALŠÍCH NEUROTRASMITERŮ.....	36
<b>7. .NEUROANATOMICKÉ KORELÁTY .....</b>	<b>40</b>
7.1. NERVUS TRIGEMINUS – TROJKLANÝ NERV – V.HLAVOVÝ NERV .....	40
<b>8. DIAGNOSTICKÁ VYŠETŘENÍ.....</b>	<b>42</b>
8.1. .NEUROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ .....	42
8.2. NEUROFYZIOLOGICKÉ METODY .....	42
8.2.1. Elektroencefalografie – EEG.....	42
8.3. ZOBRAZOVACÍ METODY .....	42
8.3.1. CT a MRI .....	42
8.3.2. SPECT.....	43
8.4. DALŠÍ POMOČNÁ VYŠETŘENÍ .....	43
<b>9. ZÁVĚR.....</b>	<b>44</b>
<b>SEZNAM LITERATURY</b>	
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b>	

## 2. Úvod

Bolest hlavy je jednou z nejčastějších potíží postihující lidstvo. Velký význam a hlavní roli přisuzujeme především migréně. Migréna zdaleka není onemocněním moderní doby. Již v době neolitické byly nalezeny lebky se známkami trepanace, které měly vyhánět démony a zlé duchy. První popis migrény byl nalezen na jedné sumérské destičce z doby mezi 4 a 3 tisíciletím př.n.l. V současné době sice neznáme podrobně všechny mechanismy vzniku a rozvoje migrény, avšak jsou již definovány hlavní stavební kameny složité mozaiky patofyziologie tohoto onemocnění.

Revoluční význam pro poznání těchto mechanismů představoval především objev různých tříd a podtříd receptorů 5-HT. 5-HT může být uvolňován z perivaskulárních zakončení nervových vláken vycházejících z rapheálních jader v mozковém kmeni anebo prostřednictvím SP, která jej uvolňuje z trombocytů a mastocytů. Vnímání bolesti je zprostředkováno tzv. trigeminovaskulárním systémem a k udržení této bolesti přispívá uvolnění neurotransmiterů z trigeminových aferentních vláken do stěny cév dury mater a mening s rozvojem sterilního neurogenního zánětu.

Klinický průběh migrenózního záchvatu má obecně 4 fáze vývoje - fázi prodromů, aury, bolesti hlavy a fázi postdromální. Podle mezinárodní klasifikace bolestí hlavy rozdělujeme několik typů migrény, které se liší nejen délkou trvání záchvatu, ale také periodicitou, lokalizací bolesti hlavy a věkovou vazbou. U migrény se předpokládá existence určité genetické dispozice, která je u většiny migreniků schopna sama vyvolat opakované záchvaty migrény bez přítomnosti dalšího spouštěcího faktoru, avšak u 85 % migreniků stojí za migrenózními záchvaty řada vnějších či vnitřních faktorů. Mezi hlavní provokační faktory patří například – psychosociální stres, emoce, změny počasí, spánek, porušení spánkového režimu, intenzivní sensorické podněty, hlad, fyzikální podněty, dietní faktory včetně alkoholických nápojů a hormonální změny.

Ačkoliv migréně zatím nebyl přiřazen žádný z typů mendelovské dědičnosti, v současné době je aktuálním problémem zkoumání genetického základu migrény jako součásti multifaktoriálního mechanismu tohoto onemocnění. Toto úsilí podporují – mimo jiné – některé nálezy ze studií rodin a populačních studií dvojčat. Je důležité si také uvědomit, že diagnóza bolestí hlavy je vždy pouze deskriptivní, neznáme dosud žádnou vyšetřovací metodu, která by jednoznačně rozlišila jednotlivé typy bolestí hlavy.

V této práci bych ráda popsala do jaké míry migréna ovlivňuje náš život, etiopatogenezi tohoto pro mnoho lidí záhadného onemocnění, jednotlivé mediátory procesu a typy migrény, ale také především základní projevy na náš lidský organismus.

### **3. Klasifikace bolestí hlavy**

Klasifikace bolestí hlavy podle IHS - International Headache Society

#### **3.1. Primární bolesti hlavy**

##### **1. Migréna**

##### **2. Tenzní bolesti hlavy ( tension-type headache = TTH)**

2.1 Epizodické TTH ( ETTH)

2.2 Chronické TTh ( CTTH)

##### **3. Cluster headache a chronická paroxysmální hemikranie**

3.1 Cluster headache

3.2 Chronická paroxysmální hemikranie

3.3 Bolesti hlavy nesplňující všechna kritéria

##### **4. Různé bolesti hlavy bez strukturální léze**

4.1 Idiopatické bolesti hlavy

4.2 Bolesti hlavy ze zevní komprese lebky

4.3 Bolesti hlavy z chladového stimulu

4.4 Benigní bolesti hlavy při kašli

4.5 Benigní bolesti hlavy po tělesné aktivitě

4.6 Bolesti hlavy během sexuální aktivity

#### **3.2. Sekundární bolesti hlavy**

##### **5. Posttraumatické bolesti hlavy**

5.1 Akutní

5.2 Chronické

##### **6. Bolesti hlavy v rámci cévního onemocnění**

6.1 Akutní ischemické poruchy

6.2 Intrakraniální hematomy

- 6.3 Subarachnoideální krvácení
- 6.4 Vaskulární malformace bez ruptury
- 6.5 Arteriitis
- 6.6 Arteriální bolest karotická či vertebrální
- 6.7 Cerebrální flebotrombóza
- 6.8 Arteriální hypertenze
- 6.9 Bolesti hlavy u jiných cévních onemocnění

## **7. Bolesti hlavy u nevaskulárních intrakraniálních poruch**

- 7.1 Likvorová hypertenze
- 7.2 Likvorová hypotenze
- 7.3 Intrakraniální infekce
- 7.4 Intrakraniální sarkoidóza a jiná neinfekční zánětlivá onemocnění
- 7.5 Bolesti hlavy po intratekálních injekcích
- 7.6 Intrakraniální neoplazmata
- 7.7 Bolesti hlavy při jiných intrakraniálních chorobách

## **8. Bolesti hlavy vyvolané akutní aplikací určitých látek**

- 8.2 Chronické užívání
- 8.3 Bolesti hlavy po vynechání akutního užívání
- 8.4 Bolesti hlavy po přerušení chronického užívání

## **9. Bolesti hlavy v rámci celkových infekcí**

## **10. Bolesti hlavy v rámci metabolických poruch**

- 10.1 Hypoxie
- 10.2 Hyperkapnie
- 10.3 Hyperkapnie + hypoxie
- 10.4 Hypoglykemie
- 10.5 Dialýza
- 10.6 Jiné metabolické poruchy

## **11. Bolesti hlavy či obličeje v rámci onemocnění lebky, krku, očí...**

11.1 Lebka

11.2 Šíje

11.3 Oči

11.4 Uši

11.5 Nos a dutiny nosní

11.6 Zuby, čelisti

11.7 Onemocnění temporomandibulárního skloubení

## **12. Kraniální neuralgie, kořenové bolesti a deafferentační bolesti**

12.1 Perzistentní bolesti způsobené lézí mozkových nervů

12.2 Neuralgie trigeminu

12.3 neuralgie glosofaryngu

12.4 Neuralgie n. intermedius

12.5 Neuralgie n. laryngeus superior

12.6 Okcipitální neuralgie

12.7 Centrální příčiny bolesti hlavy a obličeje

12.8 Bolesti obličeje jiné než ve skupinách 11 a 12

## **13. Neklasifikovatelné bolesti hlavy**

( Waberžinek, 2000 ).

## 4. Charakteristika vlastního onemocnění

### 4.1. Charakteristika primárních bolestí hlavy

Skupina primárních bolestí zahrnuje veškeré cefalalgie bez onemocnění, které by s nimi bylo v přímé souvislosti. Na rozdíl od sekundárních bolestí hlavy, kde se jedná o cefalalgie vyskytující se jako příznak – symptom základního cerebrálního či extracerebrálního onemocnění- symptomatické bolesti.

Jedním z hlavních problémů primárních bolestí hlavy (viz také tab. 1), které zabraňují správné volbě léčebného postupu, je jejich vzájemná kombinace (nejčastěji migréna a tenzní typ bolesti hlavy) a výskyt doprovodných prvků sekundárních bolestí hlavy. Jednotlivé typy primárních bolestí se liší především trváním záchvatu, periodicitou, lokalizací bolestí, věkovou vazbou, genetickými faktory, doprovodnými jevy, intenzitou, trváním jednotlivých atak a někdy i účinností léčebných postupů.

#### 4.1.1. Migréna

Slovo - *migréna* je odvozeno z řeckého slova – *hemicrania* (polovina hlavy).

Migréna je jeden z nejčastějších typů primárních bolestí hlavy. Jedná se o velmi specifické, chronické, záchvatovité, neurologické onemocnění, které je nejčastěji způsobeno zvýšenou dráždivostí CNS. U migrény nejsou prokázány žádné strukturální změny mozku (krvácení do mozku, nádor, zánět) a pomocná vyšetření v mnoha případech vykazují normální výsledky.

Migréna je charakterizována opakovanými atakami pulzující, převážně unilaterální bolesti hlavy, trvající obvykle 4 – 72 hodin, která je provázena alespoň jedním z následujících doprovodných příznaků: nauzea, vomitus, fotofobie, fonofobie, odorofobie,. V některých případech se také můžeme u migreniků setkat s motorickými poruchami ( monoparézy, hemiparézy ) a přechodnou poruchou řeči ( dysartrie, dysfázie, afázie). Migréna se vyskytuje častěji u žen než mužů a postihuje prakticky všechny věkové skupiny. Fyzická námaha bolesti značně zhoršuje. Migrenik především vyhledává temnou klidnou místnost. Mezi záchvaty nemá nemocný obvykle žádné potíže. Migréna neohrožuje nemocného na životě, avšak ve velké míře dokáže život značně znepríjemnit, v průběhu vlastního záchvatu často bývá postižený vyřazen z činnosti.

#### 4.1.2. Cluster headache – CH

Tímto typem primárních bolestí trpí v 90% muži kolem 30. roku věku. Jde o bolesti periorbitální lokalizace, velmi intenzivní a neměnicí stranu. Nemocný má denně 1-7 záchvatů, podle definice nesmí trvat jeden záchvat déle než 180 minut bez léčby. Příznaky – ptóza víček, mióza, překrvení spojivek, zčervenání, pocení čela a obličeje, edém víček. Nemocný obvykle chodí po místnosti. Někdy předchází atace konzumace alkoholu či vazodilatační léčba.

#### 4.1.3. Chronická paroxysmální hemikranie

Velmi vzácný typ primárních bolestí hlavy, který je častější u žen. Typické jsou velmi intenzivní, periorbitální či temporální bolesti, trvající 2 – 45 minut. V průměru se vyskytuje 5 atak denně. Homolaterálně lze pozorovat překrvení spojivek, lakrimaci, zduření nosní sliznice, ptózu a edém víček..

#### 4.1.4. Tenzní typ bolesti hlavy- TTH

Obecně je tento typ primární bolesti hlavy charakterizován trváním jedné ataky mezi 30 minutami až 7 dny. Pro diagnózu je nutná přítomnost alespoň dvou z těchto faktorů – bolesti hlavy jsou tlakové, svíravé, nikoliv pulzující, lokalizace je oboustranná až difúzní, námaha bolesti obvykle nezhoršuje a nemocný je schopen vykonávat běžnou činnost ( Medová a Kalvach 1998; Silberstain, 2000; Anonym, 2002; Cady a spol., 2004; Waberžinek a spol., 2006; Goadsby, 2007; <http://www.pfizer.cz> ).

Tabulka č. 1 – Přehled nejčastějších primárních bolestí hlavy

<i>Typ- název</i>	<i>Lokalizace- bolesti</i>	<i>Charakter bolesti</i>	<i>Začátek bolesti</i>	<i>Doprovodné příznaky</i>	<i>Délka trvání ataky</i>
<b>Migréna</b>	unilaterálně temporálně	pulzující	náhlý	nauzea vomitus fotofobie fonofobie odorofobie	4-72 hod.
<b>Cluster headache</b>	unilaterálně frontoorbitálně retroorbitálně	krutá palčivá trhavá	náhlý	nosní kongesce zarudnutí spojivek serózní rinorea	15- 180 min.
<b>Tenzní cefalea</b>	difúzní bilaterální	tupá tlaková	zvolna	závratě hučení v uších nauzea, vomitus bolest v ramenou	30 min – 7 dnů



## 4.2. Epidemiologie migrény

První záchvaty migrény pozorujeme převážně v dětství nebo v době dospívání. Naopak ve vyšším věku, zvláště po 50. roce života, jsou záchvaty spíše sekundárního charakteru. S prvními migrenózními záchvaty se setkáváme dříve u chlapců než u dívek a první záchvat migrény s aurou prodělávají jedinci obou pohlaví dříve než záchvat bez aury. U chlapců je vrchol výskytu migrény s aurou kolem 5. roku a migrény bez aury kolem 10.-11. roku života. U dívek vrcholí výskyt migrény s aurou kolem 12.-13. roku a výskyt migrény bez aury mezi 14. a 17. rokem života. Prevalence migrény je před pubertou vyšší u chlapců než u dívek, poté se poměr vyrovnává a již ve věku 20 let trpí ženy více než 2× častěji migrénou než muži. Vrchol prevalence je u obou pohlaví kolem 40. roku života s více než trojnásobnou převahou u žen. V dalších letech poté prevalence migrény u obou pohlaví pozvolna klesá.

Epidemiologické údaje z České republiky nejsou k dispozici, avšak při použití kritérií IHS byly zjištěny následující údaje, doložené v tabulce č.2 ( Medová a Kalvach 1998; Waberžinek, 2000; Silberstain, 2000; Waberžinek, 2003; Bergerot a spol., 2006; <http://www.czech-hs.cz> ).

**Tabulka č. 2 - Prevalence bolestí hlavy (podle IHS,1988)**

<i>Typ bolesti hlavy</i>	<i>Celoživotní prevalence v %</i>	
	<i>u žen</i>	<i>u mužů</i>
<b>Migréna</b>	15 – 20	6
<b>Tenzí bolesti hlavy</b>	88	69
<b>Všechny typy bolesti hlavy</b>	99	93

## 4.3. Klinický průběh migrenózního záchvatu

Obecně má migrenózní záchvat 4 fáze vývoje-

### 4.3.1. Fáze prodromů

Patofyziologie této fáze je značně nejasná, vychází ze zjištění, že v období asi 24 hodin před migrenózním záchvatem dochází ke zvýšení hladiny 5-HT v trombocytech, které představují primární nosič této látky. S touto skutečností souvisí řada prodromálních příznaků, asi 50% migreniků udává před začátkem záchvatu

zvýšení citlivosti na zevní podněty, podrážděnost, změny nálady, větší chuť na některá jídla ( zvláště sladkosti), opakované zívání a motorický neklid. Někdy nemocný trpí děsivými sny anebo je záchvat ohlašován průjemem, častějším močením, pocitu ztuhlého krku. Přiřazení těchto příznaků ke komplexu vlastních projevů migrény je někdy značně obtížné a vyžaduje pečlivou anamnézu.

#### **4.3.2. Fáze aury**

Aura předchází anebo doprovází vlastní bolesti hlavy. Aura se může opakovat, aniž by se objevily bolesti hlavy (status migrenózní aury). Jeden nemocný může mít různé typy aury, anebo se jednotlivé typy mohou střídát. Samotná aura se vyvíjí postupně během 5-20 minut a trvá zpravidla méně než 60 minut. Bolesti hlavy navazují buď přímo na auru, nebo se objevují po intervalu kratším než 60 minut. V období mezi koncem aury a začátkem bolesti hlavy pozorujeme poruchy nálad, deprese, poruchy vyjadřování apod. Někdy se bolesti hlavy vůbec nevyvíjejí (aura bez bolesti hlavy) a někdy přetrvávají příznaky aury i během stadia bolesti hlavy. Při trvání delším než 60 minut máme podezření na rozvoj *migrenózního infarktu*.

Fáze aury se vyskytuje pouze u menší části pacientů ( 30% migreniků ) .

**Vizuální aura** – migrenik popisuje jednoduché fenomény (skotomy, fosfeny), ale i velmi komplexní projevy v zorném poli, vjemy třpytivých útvarů v zorném poli, klikaté vlnovky, předměty mohou rotovat, měnit tvar a barvy, jsou ostré i neostré.

**Negativní skotomy** – určitá část zorného pole úplně mizí (např. při čtení vymizí část textu).

**"Syndrom Alenky v říši divů"** - postavy v okolí jsou protáhlé, deformované.

**Senzitivní aura** - většinou ve smyslu brachiofaciálních parestézií a hemiparestézií (brnění, mravenčení) s pozdějším šířením na dolní končetiny. Při podrobnějším vyšetření jsou často zjišťovány poruchy polohocitu a pohybecitu, poruchy vibrační citlivosti apod.

Patofyziologicky během této fáze dochází prokazatelně k poklesu mozkové perfuze, energetického metabolismu a přechodně se zvyšuje hladina 5- HT. Podle současných představ a výzkumů hrají primární úlohu při vzniku aury – neurogenní mechanismy CSD. Tyto mechanismy jsou vyvolány spontánními neurálními výboji

v oblasti jader mozkového kmene (periaqueductální šed', ganglion Gasseri, jádra hypotalamu). Byly objeveny v roce 1944 Lealem (cit. : Kotas a spol., 2002) v mozkové kůře králíků, ale také krysy. Navzdory intenzivnímu výzkumu nebyly mnohé mechanismy CSD zcela pochopeny. Korovou šířící se depresi lze u experimentálních zvířat vyvolat určitým druhem stimulace obnažené mozkové kůry. Nejběžnějším podnětem je krátká opakovaná elektrická stimulace povrchu mozku vysokofrekvenčními elektrickými impulsy nebo mechanická stimulace kortexu lehkými dotyky skleněnou tyčinkou, novější studie používají také lokální podání koncentrovaného  $K^+$  či glutamátu. Takto prováděná stimulace určité korové arey vyvolá protražovanou depolarizaci neuronů, provázenou masivními přesuny sodíkových iontů dovnitř a draslíkových iontů ven z nervových buněk. Nadlimitní extracelulární koncentrace kalia depolarizuje přilehlé neurony, z kterých se opět uvolňuje kalium a proces se šíří jako koncentrická vlna depolarizace rychlostí asi 2-5 mm/min po mozkové kůře. Zvýšená koncentrace extracelulárního kalia je schopna vyvolat depolarizaci v membránách buněk s dostatečnou hustotou napěťově či chemicky řízených kanálů. V důsledku toho se zvyšuje permeabilita membrány pro další látky, které se dostávají do extracelulárního prostoru, např. L-glutamová kyselina. CSD tak pomalu šíří a postupně zachvacuje přilehlé korové oblasti. Může se také šířit na opačnou stranu hemisféry a nepostihuje pouze spontánní elektrickou aktivitu, ale také korové evokované odpovědi na různé senzitivní a sensorické podněty.

Zajímavé také je, že CSD je doprovázena výraznými změnami krevního průtoku. Na počátku sice přechodně stoupá perfuze příslušných korových oblastí, avšak poté dochází k poklesu o 20 – 30 % pod bazální úroveň. Přechodný pokles tlaku kyslíku a vzestup laktátu v takto postižené části mozku svědčí pro to, že korový energetický metabolismus je natolik vystupňován, že mozek se stává na krátkou dobu hypoxickým. Zdá se, že počáteční vzestup perfuze odpovídá reaktivní hyperemii. CSD tedy můžeme charakterizovat jako pomalu se šířící vlnu deprese elektrické aktivity mozku s poruchou iontové homeostázy a nadměrnou depolarizací nervových buněk, která zpravidla postupuje okcipitofrontálním směrem. Tento stav je spojen s náhlou změnou excitability v důsledku uvolnění glutamátu. V období aury se zvyšuje obrát vysokoenergetických fosfátů a poklesne intracelulární obsah hořčíku.

### 4.3.3. Fáze bolesti hlavy

Patofyziologie této fáze je charakterizována poklesem hladiny 5-HT o více jak 50 %. Během ataky se prudce zvyšuje vylučování 5-HIAA, což je hlavní metabolit 5-HT. Tato souvislost svědčí pro masivní degradaci 5-HT. Není zatím přesně známo, zda hlavní úloha 5-HT spočívá především v účasti na centrálních mechanismech kontrolujících bolest, anebo v přímém působení na cévní stěnu. Pravděpodobná je jeho účast v obou uvedených dějích. Vlastní příčinou bolestí hlavy je dilatace meningeálních arteriol, zvláště tvrdé pleny a průvodní zánětlivé a edematózní změny. Tyto cévy jsou bohatě inervovány algickými vlákny z nervus trigeminus a bolest se proto rozšiřuje především do periorbitální a frontotemporální krajiny, dále pak do inervační oblasti ganglion semilunare Gasseri. V určitém stadiu CSD se pravděpodobně aktivuje hypersenzitivní trigeminální systém. Moskowitz ( cit.: Waberžinek, 2000 ) předpokládal, že aktivace trigeminálního systému je vyvolána depolarizací trigeminových nervových vláken obklopující piální arterie. Tato depolarizace je způsobena vzestupem extracelulární koncentrace kalia, s následnou propagací CSD po mozkové kůře. Moskowitz ( cit.: Waberžinek, 2000 ) také jako první vyslovil hypotézu, že depolarizace nervových vláken trigeminu s následným uvolněním neurotransmiterů z nervových zakončení ve stěně cév mozkových obalů a rozvoj kolaterálního sterilního zánětu, je patofyziologickým podkladem pro vznik a udržování bolesti u migrény.

Při aktivaci nociceptivních zakončení trigeminovaskulárního systému vznikají impulsy, které se propagují ortodromně podél axonu. Axonový reflex vzniká tak, že jakmile vzruch dosáhne místa větvení, pokračuje nejen ortodromním směrem, ale propaguje se též antidromně do druhé terminální větve. Tak by mohlo dojít k propagaci vzruchové aktivity na duru a uvolnění mediátorů ve stěně cév inervující duru mater. Z toho tedy vyplývá, že po depolarizaci zakončení nociceptivních vláken trigeminovaskulárního systému se vzruchy propagují ortodromně směrem do gasserského ganglia a při dosažení místa axonálního větvení se současně propagují také antidromně do další axonální větve. Tento jev se označuje – axonální reflex a vede k šíření celého procesu na další intrakraniální cévy. Při depolarizaci trigeminových terminálních nociceptivních vláken se uvolňují z terminálních zakončení vazoaktivní neuropeptidy – SP, NKA, CGRP. Uvolnění těchto neuropeptidů bylo experimentálně prokázáno drážděním Gasserského ganglia. Nervová zakončení 1. větve trigeminu obsahují rovněž 5-HT receptory, které inhibují uvolnění peptidů. Pokles hladiny 5-HT,

který je charakteristický pro fázi migrenózního záchvatu tak znamená, že tato inhibice je při migréně značně nedostatečná a dochází k uvolnění velkého množství těchto neuropeptidů. 5-HT může být uvolňován z perivaskulárních zakončení nervových vláken vycházejících z rapheálních jader v mozkovém kmeni anebo prostřednictvím SP. SP uvolňuje 5-HT z trombocytů a 5-HT, histamin a další substance včetně prostaglandinů z mastocytů. Mnohé z těchto uvolněných látek, především SP, 5-HT a histamin působí na specifické endoteliální receptory, vedou tak k syntéze vazodilatačně působícího NO v endoteliálních buňkách a tak dochází k vazodilataci cévní stěny. CGRP, na rozdíl od SP, vede k vazodilataci přímým působením na hladké svalstvo cévní stěny.

SP a NKA způsobují natolik velké zvýšení permeability cévní stěny, že může docházet k extravaskulárnímu úniku plasmatických proteinů. Vyvíjí se sterilní perivaskulární zánět. NO se svým prozánětlivým působením významně podílí na rozvoji tohoto zánětu, stimuluje zpětně nociceptivní nervová zakončení a vede k dalšímu uvolňování neuropeptidů. Tím vzniká bludný kruh prohlubující celý proces. Prostaglandiny uvolněné z mastocytů rovněž snižují práh podráždění nociceptivních zakončení a senzibilizují je. Zejména u migrény bez aury se předpokládá, že některé provokační faktory mohou vést k tvorbě NO svým přímým působením na endoteliální receptory. Dilatované cévy vysílají algické podněty ortodromně zpět do trigeminálního ganglia a současně způsobují uvolnění neuropeptidů – především SP, kalcitoninu, CGRP, neurotoxinu A.

Na závěr bych tedy uvedla hlavní následky trigeminovaskulární hyperaktivity a antidromním podrážděním vláken trigeminu -

- vazodilatace cerebrálních cév
- extravazace plazmy
- aktivace trombocytů a zvýšení jejich trombocytů k cévní stěně
- degranulace žírných buněk s následným uvolněním „zánětlivých“ mediátorů
- neurogenní sterilní zánět cévní stěny
- mohutná iritace nociceptivních sensorů v cévních stěnách

Pro migrenózní bolesti hlavy je typické, že se velmi často objevují po fázi prodromálních příznaků či po příznacích aury, ale také zcela samostatně a nečekaně v kteroukoliv denní dobu a někdy i v noci. Bolesti jsou převážně unilaterálního

charakteru s maximem v fronto-temporální krajině, s častou propagací do očí i do okcipitální krajiny, velice intenzivní, pulzující, velice specifické. Oboustranná lokalizace bolestí však není výjimkou a nevylučuje migrénu. Záchvat bolestí trvá u typické migrény bez léčby 4- 72 hod. U těžkých záchvatů může trvat až 3 dny přerušovaně či trvale ( Waberžinek, 2000; Silberstein, 2000; Kotas a spol., 2001; Waberžinek, 2003; Pietrobon a Striessnig, 2003; Cady a spol., 2004; Waberžinek a spol., 2006; Goadsby, 2007; <http://www.czech-hs.cz> ).

### **Lokalizace bolesti**

V roce 2004 byla dokončena studie týkající se lokalizace bolestí hlavy – A Tertiary Care Study of 1283 migraineurs a uveřejněna v časopise The Journal of Head and Face Pain. Tato studie přinesla následující poznatky:

V očích – **67,1 %** migreniků, temporální - **58 %**, frontální – **55,9 %**, okcipitální – **39,8 %**, parietální – **24,1 %**, difúzní bolest – **17,5 %**

Bolest je tedy nejčastěji pociťována za okem, v čele, ve spánku nebo fronto-temporálně. Může se šířit okcipitálně nebo i do šíje a šíří se dopředu. Velmi vzácná je bolest postihující především tvář ( → facial migraine ). Tato migréna se může šířit do ucha, oka nebo do šíje.

Také byla vytvořena stupnice od 0 – 3 týkající se pravidelnosti výskytu bolesti. 0 - žádný, 1- výskyt za 1/3 času, 2- mezi 1/3 a 2/3 času, 3 – více než 2/3 ( Kelman, 2005 ).

MIDAS – Migraine Disability Assesment – jedná se o jednu z dalších studií, která byla vytvořena na základě podrobných klinických rozhovorů a která naopak rozdělila bolesti hlavy do sedmi stupňů. Každý stupeň má svou charakteristiku, a se zvyšujícím se číslem graduje jak intenzita bolesti, tak výskyt četnosti záchvatu ( Cady a spol., 2004 ).

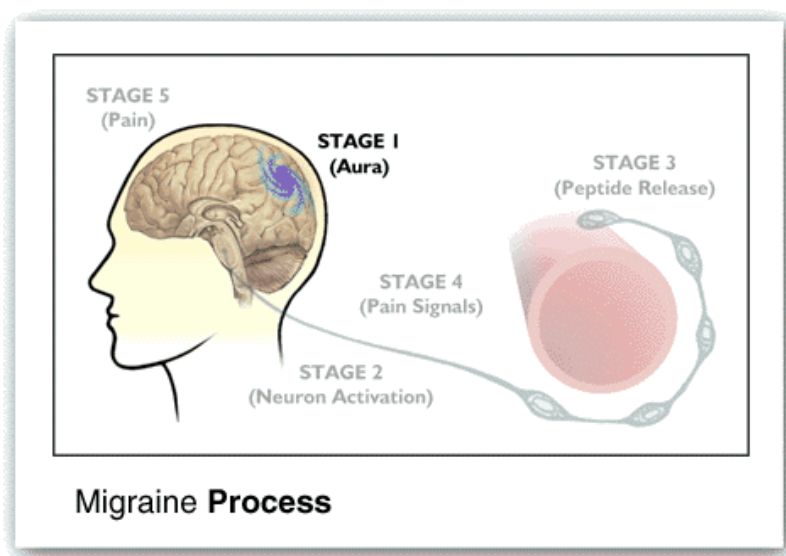
### **Doprovodné příznaky –**

Nauzea, vomitus, fonofobie, odorofobie, fotofobie, polyurie, gastrointestinální poruchy, větší citlivost kůže hlavy, chlad končetin, nechutenství, pocení, zblednutí obličeje, pocit lepkavých rukou a nohou, u části nemocných je také přítomna hypertenze, hypotenze, tachykardie či bradykardie.

V průměru se záchvaty opakují 2 krát – 5 krát do měsíce. U záchvatů vyskytujících se 10 krát a více do měsíce mluvíme o migréně kombinované s jinými typy bolesti hlavy.

#### 4.3.4. Fáze postdromální, postparoxysmální- terminální fáze

V této fázi se nemocný cítí velmi unaven, je vyčerpaný, netečný, únavu často doprovází bolesti svalstva. Někdy můžeme naopak pozorovat stavy euforie. Některé příznaky mohou připomínat prodromální fázi ( Silberstain, 2000; Waberžinek 2000; Kotas a spol., 2001; Cady a spol., 2004 ).



**Obrázek č. 1 – Jednotlivá stádia migrenózního záchvatu.**

(<http://tbn0.google.com/images?q=tbn:Ts5INuKYn814jM:http://www.edusan.sk/pacient/choroby/migrena/process.gif>)

#### 4.4. Klasifikace migrény

V minulosti existovala celá řada klasifikačních systémů bolesti hlavy. Ke sjednocení došlo v roce 1988, kdy IHS v časopise Cephalalgia publikovala základní klasifikační systém bolestí hlavy, který je dodnes platný a všeobecně uznávaný. Zcela samostatnou kapitolu představují hormonálně podmíněné migrény, zvláště menstruační a perimenstruační migrény, kterým však uvedená klasifikace nevěnuje velkou pozornost.

Dle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy z r. 1988 klasifikujeme migrénu následovně

**1. Migréna bez aury**

**2. Migréna s aurou**

Migréna s typickou aurou

Migréna s prolongovanou aurou

Familiární hemiplegická migréna

Bazilární migréna

Migrenózní aura bez bolestí hlavy

Migréna s akutním začátkem bolestí hlavy

**3. Oftalmoplegická migréna**

**4. Retinální migréna**

**5. Periodické syndromy v dětství, předcházející anebo sdružené s migrénou**

Benigní paroxysmální vertigo v dětství

Alternující hemiplegie v dětství

**6. Komplikace migrény**

Status migrenosus

Migrenózní infarkt

**7. Migrenózní poruchy nesplňující všechna kritéria**

( Medová, 1998 )

**4.5. Charakteristika jednotlivých typů migrény**

Existuje několik typů a variant migrén, kterým jsou přiřazena jednotlivá diagnostická kritéria. Jedná se o kritéria, která jsou nutná k zařazení nemocného do určité skupiny a také o kritéria vylučovací, vyžadující pečlivou diagnostiku a eliminaci sekundárních bolestí hlavy.

**4.5.1. Migréna bez aury ( běžná, prostá migréna )**

Jde o nejčastější variantu – až 80 % všech migrén. K zařazení do této skupiny, musí být vyloučeny sekundární bolesti hlavy a splněny následující kritéria.

***Diagnostická kritéria migrény bez aury***

A. Minimálně pět záchvatů migrény splňující kritéria B-D.



- B. Trvání jednotlivého záchvatu při nedostatečné léčbě či bez léčby 4 – 72 hod
- C. Bolesti hlavy splňující alespoň dvě z následujících podmínek –
  - 1. Střední až velká intenzita
  - 2. Jednostranná lokalizace
  - 3. Pulzující charakter
  - 4. Akcentace fyzickou aktivitou
- D. Přítomnost alespoň jednoho z následujících příznaků –
  - 1. Fonofobie, fotofobie
  - 2. Nevlnost nebo zvracení
- E. Platnost alespoň jednoho z následujících závěrů –
  - 1. Anamnéze, celkové a neurologické vyšetření neprokazují některé onemocnění ze skupin 5-11
  - 2. Bylo sice vysloveno podezření na některé onemocnění ze skupin 5-11, odpovídající vyšetření je však vyloučilo
  - 3. Bylo prokázáno některé onemocnění ze skupin 5-11, první ataky migrény se však nevyskytovaly v přímé souvislosti s tímto onemocněním.

V případě migrény bez aury můžeme obvykle rozlišit 3 fáze záchvatu – prodromální fáze, algická fáze, období pozáchvatové. Charakteristika jednotlivých fází je tedy stejná jako u obecných migrenózních záchvatů, s výjimkou existence druhé fáze-aury.

#### **4.5.2. Migrény s aurou (klasická, migraine accompane )**

Tímto typem migrény trpí asi 18 % migreniků, je méně častější než migrény bez aury. Podle klasifikace IHS rozlišujeme:

- 1. Migréna s typickou aurou
- 2. Migréna s prolongovanou aurou
- 3. Familiární hemiplegické migréna
- 4. Bazilární migréna
- 5. Migrenózní aura bez bolesti hlavy
- 6. Migréna s akutním začátkem aury

#### ***Diagnostická kritéria migrény s aurou –***

- A. Nejméně 2 ataky migrenózních bolestí splňující podmínky B
- B. Musí být sponěny nejméně 3 z následujících charakteristik –

1. Jeden nebo více plně reverzibilních symptomů aury svědčící pro fokální dysfunkci mozkové kůry anebo mozkového kmene
  2. Nejméně jeden symptom aury se rozvíjí déle než 4 minuty nebo dva a více
  3. Žádný symptom aury netrvá déle než 60 minut, je-li přítomno více symptomů, připouští se proporcionálně delší trvání
  4. Bolest hlavy se objevuje do 60 minut po auri
- C. Byly vyloučeny sekundární typy bolesti hlavy

### **1. Migréna s typickou aurou- dříve oftalmická, hemiparetická, afatická migréna**

Jedná se o nejčastější typ migrény s aurou. Nejfrekventovanější jsou vizuální poruchy, dále sensorické poruchy, jednostranná slabost a poruchy řeči. Někdy následují příznaky za sebou, jindy se příznaky překrývají a nemocný má velké problémy při přesnějším popisu jednotlivých typů příznaků aury. Průběh vlastního migrenózního záchvatu je stejný jako průběh záchvatu u migrény bez aury, pouze po fázi

prodromálních příznaků následuje aura a poté fáze algická. Prodromální příznaky jsou podobné jako u migrény prosté, často však úplně chybí.

#### ***Diagnostická kritéria migrény s typickou aurou***

- A. Jsou splněna obecná kritéria migrény s aurou a všechna kritéria bodu B
- B. Jeden anebo více symptomů aury těchto typů:
1. Homonymní poruchy zraku
  2. Jednostranné parestézie anebo hypestézie
  3. Jednostranná slabost (hemiparéza)
  4. Afázie či jiné neklasifikovatelné poruchy řeči

### **2. Migréna s prolongovanou aurou- komplikovaná, hemiplegická**

Jeden či více symptomů prolongované aury trvá déle než 60 minut a méně než 7 dní. V případě, že aura trvá déle než 1 týden, je velice důležité všemi dostupnými metodami vyloučit migrenózní infarkt (viz níže). Například metodou CT nebo MRI. Také je třeba klinicky zvážit, zda se jedná o bolest hlavy následkem mozkového infarktu, koincidenci migrény a mozkového infarktu nebo o samotný mozkový infarkt. Velmi málo se setkáváme pouze s tímto typem migrény. Často se střídají typické migrény právě s touto formou.

### **3. Familiární hemiplegická migréna**

Familiární hemiplegickou migrénu řadíme mezi autozomálně dominantní hereditární onemocnění. Jedná se o první typ migrény, u kterého byla prokázána mutace genu na 19p13 chromozomu a potvrzen dědičný přenos. Dochází k poškození napěťově řízeného vápenatého kanálku, jehož gen CACNA1A se nachází na chromozomu 19p 13. Dále je poškozena Na/K ATPázová pumpa , jejíž gen ATP1A2 se nachází na chromozomu 1q23 a napěťově řízený Na kanálek , jehož gen SCN1A nalezneme na chromozomu 2q 24. S prvními záchvaty se setkáváme v dětství, časté jsou také současné alterace vědomí. Aurou je hemiparéza, která se může vyvinout až v úplnou hemiplegii. Často se také setkáváme se senzitivní hemisympptomatologií (parestezie a necitlivost) na příslušné straně těla nebo se může vyskytnout hemianoptická porucha zorného pole, dysfázie, ospalost, zmatenost, kóma. Neurologické příznaky trvají obvykle 60 minut a více a alespoň jeden z přímých příbuzných trpí podobnými atakami. Výskyt hemiplegické migrény je mezi 4 – 30 % (Goadsby a Kullmann, 2005).

#### ***Diagnostická kritéria familiární hemiplegické migrény***

- A. Jsou splněna kritéria pro migrénu s aurou
- B. Aurou je hemiparéza různého stupně, někdy prolongovaná
- C. Aspoň 1 příbuzný prvního stupně má stejné záchvaty

### **4. Bazilární migréna – migréna bazilární tepny, Bickerstaffova migréna**

Jedná se o migrénu s aurou, u které jsou příznaky vázány na poruchy mozkového kmene či obou týlních laloků. Záchvaty začínají oboustrannými poruchami zraku, závratěmi, hučením v uších, dysartrií, ataxií, oboustrannými parestéziemi v horních i dolních končetinách, v okolí úst a jazyka. Někdy bývají provázeny anxiétou a hyperventilací, dále je přítomna nauzea, zvracení, ataxie chůze, tinitus. Tento stav trvá minuty až desítky minut. U 30 % dochází k poruše vědomí. K výše uvedeným příznakům se přidává bolest hlavy v zátylku trvající několik hodin, poté nemocný usíná. Bylo vypořádáno, že algická migréna postihuje především mladé dívky. Často se kombinuje se záchvaty s typickou aurou. Stanovení diagnózy vyžaduje důkladnou diagnostiku, včetně řady pomocných vyšetření. Vyšetření CT , NMR a vyšetření likvoru bývají negativní!

#### ***Diagnostická kritéria bazilární migrény***

- A. Kritéria jako u migrény s aurou

B. Aurou jsou dva a více z následujících příznaků:

- temporální a nazální hemianopsie
- dysartrie
- vertigo
- tinitus
- hypakuze
- diplopie
- ataxie
- oboustranné parestázie
- paraparézy
- poruchy vědomí

### **5. Migrenózní aura bez bolesti hlavy**

Dříve ekvivalent migrény. Jsou zřetelné příznaky aury, ale chybí bolesti hlavy. Často jde o nemocné, kteří měli dříve typické migrény s aurou a časem bolesti hlavy vymizely, zůstaly pouze příznaky aury. Zvláště u starších nemocných je třeba rozlišit tento typ od cévních mozkových příhod.

#### ***Diagnostická kritéria migrenózní aury bez bolesti hlavy***

- A. Jsou splněna kritéria platná pro migrénu s aurou
- B. Není bolest hlavy

### **6. Migréna s akutní aurou**

Jde o zvláštní typ migrény s aurou, u kterého se příznaky aury vyvíjejí velmi rychle a jsou plně rozvinuté do 4 minut. Diagnóza tohoto typu je někdy velmi obtížná a často je možná až po delším pozorování nemocných. Hlavním úkolem je vždy vyloučit tromboembolickou tranzitorní ischemickou ataku – TIA pomocí neuroradiologických a kardiologických vyšetření.

#### ***Diagnostická kritéria migrény s akutní aurou***

- A. Jsou splněna kritéria migrény s aurou
- B. Neurologické symptomy se rozvíjejí do 4 minut
- C. Bolesti hlavy splňují aspoň dvě z následujících podmínek:
  1. střední až velká intenzita (omezující či znemožňující běžné denní aktivity)
  2. jednostranná lokalizace

3. pulzující charakter
  4. akcentace fyzickou aktivitou
  5. přítomnost aspoň jednoho z následujících příznaků:
  6. fonofobie, fotofobie
  7. nevolnost nebo zvracení
- D. Musí být vyloučeny ložiskové kortikální a jiné cerebrální léze (zvláště tromboembolické tranzitorní ischemické ataky)

#### **4.5.3. Oftalmoplegická migréna**

Oftalmoplegická migréna představuje velmi vzácnou nosologickou jednotku.. Jedná se o opakované ataky bolesti hlavy spojené s parézou jednoho či více okohybných nervů ( III, IV, VI ) . Paroxysmální bolesti hlavy jsou doprovázeny aurou, která je tedy způsobena poruchou inervace okohybných nervů, převážně n. okulomotorius, případně i n. abducens a trochlearis a vzácně i oftalmickou větví trojklaného nervu. Iniciálním příznakem bývá bolest na stejné straně jako následná oftalmoplegie. Bolest trvá 1 – 4 dny a v polovině případů je doprovázena fotofobií a nauzeou. Jakmile dosáhne svého vrcholu nebo začíná ustupovat, objeví se narušení očních pohybů. Zpravidla je také postižena zornice. Okohybná paréza přetrvává týden až 2 měsíce. První záchvat zpravidla přichází před 12. rokem a muži bývají postiženi stejně jako ženy. Patofyziologie u tohoto onemocnění zůstává velmi nejasná. Z novějších nálezů na MRI je zajímavé zjištění rozšíření III. nervu v místě jeho výstupu z mozkového kmene. Nebyla prokázána žádná léze v mozkovém kmene ani postižení. III. hlavového nervu. Opakované MRI vyšetření po léčbě kortikosteroidy za 5 týdnů ukázalo významné zlepšení. V případě diagnostiky oftalmoplegické migrény je také důležité vyloučení cévní poruchy (aneurysmata) a jiné příčiny komprese vláken okohybných nervů angiografickým vyšetřením, CT a MRI. Definitivní stanovení oftalmoplegické migrény je možné až po delším pozorování a opakovaných záchvatech.

#### ***Diagnostická kritéria oftalmoplegická migréna***

- A. Minimálně 2 ataky splňující kritéria B.
- B. Bolest hlavy vyskytující se souběžně s parézou jednoho či více hlavových nervů – n. III (oculomotorius), n. IV (trochlearis) a n. VI (abducens)
- C. Pomocí vyšetření vyloučila intrakraniální, především paraselární lézi

#### **4.5.4. Retinální migréna**

Retinální migréna stejně jako oftalmoplegická migréna patří mezi velmi vzácné varianty. V tomto případě se jedná o opakované ataky projevující se mononukleárním skotomem či slepotou trvajícím obvykle méně než 60 minut, spojené s bolestí hlavy. Diagnóza tohoto onemocnění je možná až po výskytu několika záchvatů a především po vyloučení tromboembolické příčiny.

##### ***Diagnostická kritéria retinální migrény:***

- A. Minimálně 2 ataky splňující kritéria B-C
- B. Plně reverzibilní monokulární skotom či amauróza trvajícím méně než 60 minut
- C. Bolesti hlavy následují do 60 minut po zrakových poruchách nebo je předchází
- D. Normální oftalmologický náález mezi atakami, vyloučení tromboembolické příhody

#### **4.5.5. Periodické syndromy v dětství**

Dětské periodické syndromy mohou předcházet migrénu nebo s ní mohou být spojeny.

##### **1. Benigní paroxysmální vertigo**

Jedná se o onemocnění projevující se náhlými záchvaty závratí s poruchou rovnováhy, ataxií, anxiétou a zvracením. Obvyklé je zblednutí a zpcení. Může trvat sekundy až hodiny, nejčastěji trvá 1-5 minut. Obvykle se začíná manifestovat v časném dětství, nejčastěji mezi 2. a 5. rokem života, frekvence atak je různá, od jednoho měsíce až několikrát za týden. Syndrom mizí za několik měsíců či let, poté může předcházet vlastní migrénu nebo v ní přecházet. Velmi zajímavou informací o tomto onemocnění poskytla nejnovější švédská studie. Podle této studie benigní paroxysmální vertigo není zcela obecným prediktorem migrény. Bylo sledováno 19 dětí s tímto onemocněním 13-20 let. Migréna se však vyvinula pouze u 21 % z diagnostikovaných.

##### ***Diagnostická kritéria - benigní paroxysmální vertigo***

- A. Mnohočetné krátkodobé poruchy rovnováhy, anxiety a často nystagmu nebo zvracení.
- B. Neurobiologické vyšetření je normální.
- C. Normální EEG náález.

## **2. Alternující hemiplegie v dětství**

U tohoto onemocnění se jedná zpravidla o ataky hemiplegie postihující střídavě jednu či druhou stranu těla. K prvnímu záchvatu dochází před 18. měsícem života.

Podstata tohoto onemocnění je neznámá. Klinické příznaky však naznačují souvislost s migrénou. Není však vyloučena ani možnost, že se jedná o zvláštní formu epilepsie.

### ***Diagnostická kritéria alternující hemiplegie***

- A. Začátek před 18. měsícem věku.
- B. Opakované ataky hemiplegie postihující obě strany těla.
- C. Jiné paroxysmální stavy jako záchvatovitá dystonie, nystagmus či jiné okohybné poruchy a vegetativní poruchy během hemiplegie nebo mimo ní.
- D. Přítomnost mentálního nebo neurologického deficitu.

## **4.5.6. Komplikace migrény**

### **1. Status migrenosus**

Podle definice IHS jako status migrenosus označujeme stav, u kterého ataky migrenózních bolestí hlavy trvají bez léčby či s léčbou déle než 72 hodin. Připouští se intervaly bez bolesti hlavy v trvání maximálně 4 hodin a přerušení bolesti spánkem. Příčiny těchto dlouhotrvajících atak migrény nejsou zcela bezpečně známy. Důležitou úlohu však hrají určité spouštěcí faktory jak deprese, emoční stres, nadužívání analgetik a ergotaminu a hormonální faktory.

### ***Diagnostická kritéria- status migrenosus***

- A. Jsou splněna kritéria pro migrénu bez aury nebo migrénu s aurou
- B. Bolesti hlavy trvají déle než 72 hodin (bez léčby či s léčbou)
- C. Bolesti hlavy jsou kontinuální, mohou být přerušeny bezbolestným intervalem, trvajícím maximálně 4 hodiny. Spánek se jako přerušení nepočítá.

### **2 Migrenózní infarkt**

S tímto stavem se setkáváme, pokud jeden či více příznaků aury není plně reverzibilní do 7 dnů anebo byla pomocí zobrazovacích vyšetření prokázána cerebrální ischemická léze. Není přímá souvislost mezi migrénou bez aury a cerebrálním infarktem nebyla prokázána.

### ***Diagnostická kritéria- migrenózní infarkt***

- A. Jsou splněna kritéria pro migrénu s aurou
- B. Současná ataka je stejná jako předcházející, ale neurologický deficit není plně reverzibilní do 7 dnů anebo zobrazovací vyšetření prokáží cerebrální infarkt.
- C. Byly vyloučeny jiné příčiny cerebrálního infarktu.

#### **4.5.7. Migrenózní stavy nesplňující všechna kritéria**

Do této skupiny zařazujeme pacienty, kteří nemají dostatečné množství jinak typických atak splňujících kritéria a pacienty, kteří mají sice dostatečný počet atak, ale ty nesplňují všechna příslušná kritéria ( Medová a Kalvach 1998; Waberžinek, 2000; Silberstain, 2000; Kotas a spol., 2001; Waberžinek, 2003; <http://www.czech-hs.cz> ).

### ***Diagnostická kritéria-migrenózní poruchy nesplňující všechna kritéria***

- A. Kromě jednoho jsou splněna všechna ostatní kritéria jednoho či více typů migrény.
- B. Nejedná se o tenzní bolesti hlavy.

## **4.6. Zvláštnosti migrény u žen ( hormonálně podmíněné migrény )**

Zhruba 50-60 % žen uvádí spojitost migrenózních záchvatů s menstruací. Rozlišujeme 3 specifické typy:

**1. Migrény asociované s menstruací** – u některých žen je pozorováno perimenstruační nakupení záchvatů, které se vyskytují i v jiném období cyklu. Záchvaty bývají delší, léčba je obtížnější a výskyt u žen je až 50%.

**2. Menstruační migrény** – nebo-li perimenstruační migrény se objevují v den menstruace plus minus 2 dny a jde téměř vždy o migrény bez aury. Často se setkáváme také s označením pravé menstruační migrény! Procento výskytu u žen je pouze 10%.

**3. Premenstruační migrény** - můžeme pozorovat 2-7 dní před menstruačním krvácením a nástupem menstruace tyto migrény vymizí. Bývají doprovázeny řadou premenstruačních syndromů – deprese, anxiozita, zpomalené myšlení, únava, spavost, bolesti v zádech, napětí v prsou, nevolnost, celkový dyskomfort.



Mezi prokázané spouštěcí faktory patří především pokles hladiny estrogenů ke konci luteální fáze normálního cyklu a až trojnásobný nárůst prostaglandinů v endometriu během folikulární a luteální fáze. Maximum vyplavování prostaglandinů do oběhu nastává během prvních 48 hodin menstruace a právě v tomto období vznikají

typické záchvaty menstruační migrény. Ostatní patofyziologické děje jsou shodné s ději u běžného migrenózního záchvatu (Waberžinek a spol., 2006).

#### **4.7. Komorbidita**

Velmi významná je znalost onemocnění, která se vyskytují souběžně s migrénou.

**Kardiovaskulární poruchy:** hypertenze, hypotenze, Raynaudova choroba, prolaps mitrální chlopně, angina pectoris, infarkt myokardu, trombocytopenie, hypertyreoidismus

**Psychiatrické poruchy:** deprese, mánie, panická porucha, anxiozity

**Neurologické poruchy:** epilepsie, cerebrovaskulární onemocnění, roztroušená skleróza

**Jiné choroby:** astma, alergie

Pro diagnózu a léčbu je nutná znalost překrytí projevů migrény se symptomy těchto komorbidit. Nejčastěji se setkáváme s migrénou a CMP, migrénou a epilepsií. Migréna a CMP se projevují ložiskovými poruchami, poruchami mozkového prokrvení a bolestmi hlavy. Bolesti hlavy se mohou vyskytovat před, během či po vzniku mozkové příhody. Poměrně větší je riziko CMP u migrény s aurou. U epileptiků může být obtížné odlišit záchvat migrény s aurou od záchvatu parciální komplexní epilepsie. Samotná migréna nemá typický EEG obraz a při nález ložiskových abnormalit je prakticky jisté, že se jedná o epilepsii ( Waberžinek, 2000; Waberžinek, 2003 )

## 5. Příčiny a rizikové faktory

Předpokládá se existence genetické dispozice, která je u většiny migreniků schopna sama vyvolat opakované záchvaty migrény bez přítomnosti dalšího spouštěcího faktoru. Tato dispozice se řídí určitým rytmem bez možnosti vstupu zvenčí. Avšak u 85 % migreniků stojí za migrenózními záchvaty řada vnějších či vnitřních faktorů. Záchvaty se objevují ihned po působení určitého faktoru, avšak mnohdy až do 24 hod. Není jednoduché najít správné vysvětlení, jakým mechanismem tyto faktory působí a vyvolávají tolik nepříjemné migrenózní záchvaty.

**Tabulka č. 3 – Přehled spouštěcích faktorů migrény -**

Hormonální změny	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hormonální antikoncepce</li><li>• Hormonální substituce</li><li>• Těhotenství</li><li>• Amenorea</li><li>• Menstruace</li><li>• Ovulace</li><li>• Klimakterium</li></ul>
Léky	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vazodilatancia</li><li>• Aplikace kontrastních látek při angiografickém vyšetření</li></ul>
Vlivy prostředí	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nepravidelné cvičení</li><li>• Neúměrná fyzická námaha</li><li>• Cestování letadlem či vlakem</li></ul>
Změny počasí	
Nadbytek či nedostatek spánku	
Příjem určitých potravin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Některé typy sýrů (zvl. odleželé)</li><li>• Alkohol (určitá vína, piva, tvrdý alkohol)</li><li>• Umělá sladidla (sacharin, aspartam)</li><li>• Káva</li><li>• Koncentrovaný cukr</li><li>• Čokoláda</li><li>• Glutamát (čínská restaurace!)</li><li>• Jižní ovoce</li><li>• Kompoty</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nakládaná zelenina aj.</li> </ul>
Stravovací návyky	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vynechání jídla</li> <li>• Opožděná jídla</li> <li>• Neúměrné množství jídla</li> <li>• Diety</li> </ul>
Stres, emoční podněty, deprese	
Blikavé světlo (počítač, TV)	
Nadměrné kouření, expozice nikotinu	
Všeobecné metabolické a infekční poruchy	
Lokální onemocnění v oblasti hlavy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekce</li> <li>• Onemocnění oční</li> <li>• Onemocnění ORL</li> <li>• Zubní poruchy</li> <li>• Poruchy žvýkání</li> </ul>
Silné zápachy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parfémy</li> <li>• Čistící prostředky aj.</li> </ul>

Mezi nejdůležitější a rozhodující faktory patří 5-HT a jeho vazba na endoteliální 5-HT receptory mozkových cév s následnou tvorbou NO, s vazodilatací a sterilním perivaskulárním zánětem. Aktivátory migrény, jakými jsou stres, emoce a intenzivní zevní podněty, jsou schopny stimulovat dráhu z orbitofrontální oblasti do mozkového kmene nebo přes hypothalamus ovlivnit aktivitu **locus coeruleus** a **nuclei raphe**, čímž se aktivují struktury, které jsou dnes považované za kmenové centrum migrény. Následuje vznik již zmíněné CSD a aktivace trigeminovaskulárního systému. Mezi hlavní **vnitřní faktory tedy** můžeme zařadit centrální neurální hyperexcitabilitu, nižší práh dráždivosti, instabilitu vaskulárních kontrolních mechanismů a změny v hladinách především serotoninu, ale také noradrenalinu, histaminu, neurokininu, prostaglandinu F. Jiné provokační faktory, především **alimentární**, přímo ovlivňují 5-HT systém např. zvýšením neurotransmise serotoninu, uvolňováním 5-HT z trombocytů nebo působí přímo na 5-HT receptory s následnou tvorbou NO, který aktivuje senzitivní nervová zakončení, z nichž se uvolňují neurotransmitery ( Waberžinek, 2000; Kotas a spol., 2001; Waberžinek spol., 2006 ).

## 5.1. | Příčiny aktivace trigeminovaskulárního systému

Příčin aktivace trigeminovaskulárního systému a kmenových struktur existuje několik:

- **z mozkové kůry** – emoce, stres
- **z talamu** – excesivní aferentní stimulace – světlo, hluk, zápachy
- **z hypotalamu** – poruchy vnitřního prostředí, vnitřní hodiny

Některé další aktivační mechanismy trigeminovaskulárního systému:

- sekundární aktivace při CSD
- sekundární aktivace biochemickými přesuny na úrovni kortexu
- reflexní aktivace kmenových jader ( např. nc. rhaps dorsalis) impulsy z kortexu
- primární aktivace jader mozkového kmene ( rhapsální jádra a locus coeruleus ) vlivem spouštěcích faktorů migrény
- přímá aktivace trigeminovaskulárního systému vazoaktivními a neuroaktivními substancemi – alkohol, aminy, léky ( <http://www.czech-hs.cz> ).

## 5.2. Přehled hlavních alimentárních faktorů

### **Tyramin** –

Tyramin je jeden z hlavních alimentárních faktorů podílejících se na vzniku migrenózního záchvatu. Tyramin uvolňuje 5-HT z trombocytů a katecholaminy společně s 5-HT z nervových zakončení. V posledních letech se za potencionální faktory způsobující alimentární migrénu také začaly pokládat monoaminy, které jsou přítomné v některých potravinách, zejména oktopamin, b-fenylalanin. Určitou souvislost zde může hrát deficit MAO – enzymu odbourávajícího aminy např. tyramin, 5-HT, fenylalanin. Tento předpoklad však zatím objektivně nebyl potvrzen. Mezi potraviny obsahující významné množství tyraminu patří – zrající sýry, salámy a uzeniny, slanečky, kyselé zelí, kvasnice a kvasnicové výrobky.

### **B- fenylalanin** –

Je jedním z dalších možných alimentárních faktorů. B-fenylalanin je obsažen v čokoládě, ale také v sýrech a v červeném víně. Jedna z nejnovějších prací uvádí spojitost mezi sýry-červeným vínem-čokoládou.

### **Glutamát sodný –**

Používá se jako přísada k ochucení jídel, zejména v čínské kuchyni, ale také ho nalezneme v hamburgerech a pečených kuřatech. Nadměrné množství glutamátu sodného vyvolá nežádoucí účinky i u normálních jedinců. U vnímavých migreniků vznikají intenzivní pulzující bolesti hlavy během 15- 30 min po požití jídla ochuceného i malým množstvím glutamátu sodného.

### **Dusitan sodný –**

Dusitan sodný se přidává jako konzervační přísada při zpracování masa a ryb. Je obsažen v uzeninách včetně šunky, ve slanině a uzeném mase.

Mezi další faktory se řadí – **kofein, alkohol, citrusové plody**- všechny obsahující dva monoaminy (oktapamin a synefrin), **aspartam, léky**

Úplný obraz příčin a mechanismů migrény však dosud nebyl podán. Není přesně známo, proč migréna postihuje jen určitý okruh lidí a čím jsou migrenózní záchvaty vyvolány. Je velmi sporné, zda vznik migrény s aurou podléhá jiným zákonitostem než vznik migrény bez aury. Je však pravděpodobné, že jde o různé projevy společného patofyziologického procesu. Rozdíl je rozhodně v tom, že u migrény bez aury není iniciální pokles prokrvení až tak významný, že by sám o sobě vysvětlil klinické příznaky. Provokační faktory u jednotlivých pacientů nemusí nevyhnutelně vyvolat ataky migrény. Pravděpodobně je třeba určité prahové dávky, či koncentrace nebo může být vyprovokování ataky multifaktoriální, vyžadující přítomnost několika faktorů. Ostatně podle klinické studie nebylo 85% pacientů schopno identifikovat specifické spouštěcí faktory ( Waberžinek, 2000; Kotas a spol., 2001; <http://www.czech-hs.cz> ).

## 6. Patofyziologie migrény

Patofyziologie migrény se vyznačuje řadou dosud nezodpovězených otázek a názory na ni se stále vyvíjejí, avšak i přesto si už nyní dokážeme udělat představu o celém patofyziologickém procesu.

### **Vaskulární teorie –**

Zakladatelem této nejstarší a nejznámější teorie je H.G.Wolff ( cit.: Kotas a spol., 2001 ). Vychází z předpokladu, že mozkový krevní průtok je řízen 2 systémy mozkových cév. První systém je tvořen velkými arteriemi na bazi mozku, piálními arteriemi na povrchu mozku a extrakraniálními arteriemi včetně příslušného větvení. Tento systém reaguje na katecholaminy a je také znám pod názvem inervovaný cévní systém pro své bohaté zásobení adrenergními nervy. Druhý systém označuje jako neinervovaný cévní systém a s prvním je spojen do série. Je tvořen parenchymovými arteriemi a arteriolami. Tyto cévy nemají žádné nebo jen malé autonomní zásobení a reagují pouze na potřeby mozku. Podle této teorie vede spasmus inervovaných velkých cerebrálních arterií způsobený např. stresem či jinými faktory nejdříve ke snížení mozkového krevního průtoku v určité oblasti. Vzniklá ložisková ischemie vyvolá auru. Na tuto změnu reagují neinervované parenchymové artérie a terminální arterioly dilatací, aby uspokojily metabolické požadavky nervové tkáně. Tato lokální vazodilatace intraparenchymových cév vede k poklesu periferního odporu, což zpětně vyvolá lokální dilataci inervovaných extrakraniálních arterií. Bolest hlavy je způsobena tepovou vlnou narážející na hypotonickou cévní stěnu vedoucí k pasivní distenzi arterií, takže nervová zakončení v cévní stěně jsou natahována. Avšak sama vaskulární teorie nedokázala uspokojivě vysvětlit iniciální vazokonstrikci.

### **Destičková teorie –**

Tato teorie obrací pozornost k humorálním faktorům charakteru vazoaktivních substancí, které mohou způsobit vazospasmus a vyvolat tak ischemii. Jestliže naopak hladina těchto vazoaktivních látek poklesne, vyvine se bolestivá vazodilatace. Mezi hlavní humorální faktory řadíme 5-HT. Jeho hlavní metabolit - 5-HIAA byla zjištěna Siccuterim ( cit.: Kotas a spol., 2002 ) v moči pacientů při atace migrény. Hladina plasmatického serotoninu nejdříve před začátkem bolesti stoupá a poté během fáze bolesti velice rychle klesá. Zároveň stoupá vylučování 5-HIAA v moči během atak.

Mnoho studií ukázalo, že migrenici mají abnormální destičkovou funkci, jelikož serotonin je také uvolňován trombocyty při jejich agregaci, jak už bylo zmíněno v kapitole ( viz. kapitola 4.3 ). Podle destičkové teorie se ve fázi aury tvoří destičkové agregáty, z destiček se uvolňuje 5-HT a způsobuje vazokonstrikci. Následuje fáze bolesti hlavy, během které se zmenšuje destičková agregace a hladina 5-HT tedy klesá. 5-HT proniká do perivaskulárních tkání, kde spolu s dalšími humorálními činiteli senzibilizuje nocisenzory a podporuje vznik sterilního perivaskulárního zánětu a také je metabolizován na kyselinu 5-HIAA a vylučován močí. Pokles hladiny 5-HT a senzibilizace nocisenzorů jsou odpovědné za bolestivou vazodilataci. Stres, jako jeden z hlavních provokačních faktorů migrény, má za následek vzestup plazmatické hladiny adrenalinu, noradrenalinu a arachidonové kyseliny. Rovněž tyto faktory mohou způsobit vyvolání destičkové agregace. Také již zmíněný tyramin ( viz. kapitola 5.2 ) může mít podobnou vlastnost. Řada studií také připisuje určitý význam změnám aktivity enzymu MAO. Aktivita destičkové MAO stoupá s věkem, což může mít za následek zvýšenou frekvenci atak v období dospělosti a stáří. Současné studie upozorňují především na to, že destičková teorie je pouze součástí komplexnějšího patofyziologického procesu.

### **Neurogení teorie –**

Práce Lauritzena a Olesana (cit.: Kotas a spol., 2001 ) sledující změny RCBF, přinesly nový pohled na etiopatogenezi migrény. Jeden z jejich hlavních poznatků byl, že příznaky migrenózní aury byly vyvolány lokálním arteriálním vazospasmem způsobujícím cerebrální ischemii a ložiskové neurologické příznaky, zatímco bolest se objeví po odeznění vazokonstrikce jako důsledek následné vazodilatace, vedoucí k aseptické zánětlivé reakci kolem cév. Neurogení teorie je především založena na přítomnosti CSD ( viz. kapitola 4.3. ) V současnosti je tato pomalu postupující kortikální porucha považována za hlavní patofyziologický mechanismus odpovídající za změny krevního průtoku u migrény s aurou a pravděpodobně i bez aury připomínající tzv. Leovu ( cit.: Kotas a spol., 2002 ) korovou šířící se depresi spontánní elektrické aktivity. Je to jediný známý fenomén experimentálně vyvolaný v pokusu na zvířeti. Tato zjištění se stala základem neurogení teorie migrény, podle níž je příčinou migrény primární paroxysmální porucha mozkového parenchymu ( Kotas a spol., 2001 ).

## 6.1. Přehled vazoaktivních neuropeptidů a dalších neurotransmiterů

Elliot ( cit.: Medová a Kalvach, 1998 ) zavedl pojem „ neurotransmitter „ – k popisu látek, které se skladují v neuronech, případně v některých jiných orgánech a vylučují se při fyziologických i patologických podnětech do synaptických štěrbin kde účinkují na příslušné receptory.

Rozeznáváme 6 hlavních kategorií mediátorů – katecholaminergní, serotonergní, cholinergní, vztažené k aminokyselinám, neuropeptidy (modulátory) a histaminergní.

Jako neurotransmitery fungují v systému migrény – acetylcholin, VIP, PHIM , noradrenalin, PACAP , helodermin, helospectin, NO . Tento systém je úzce spojen CGRP, SP a NKA.

Pro migrenózní stavy je charakteristické, že dochází k poškození rovnováhy celého komplexu neurotransmiterů, avšak největší role připadá 5-HT a NO.

### 1. 5-HT

5-HT je jedním z hlavních humorálních faktorů migrény. Neurony, obsahující 5-HT, mají svá těla v jádrech raphé u střední čáry mozkového kmene. Projikují do některých oblastí hypothalamu, do limbického systému, do neokortexu a do míchy. 5-HT vzniká dekarboxylací z 5-hydroxytryptofanu a ten je vytvořen hydroxylací tryptofanu. Pouze tryptofan, jakožto prekurzor 5-hydroxytryptofanu, přechází přes hematoencefalickou bariéru. Syntetizovaný 5-HT se ukládá především na následujících 3 vazebných místech – **trombocytech, nuclei raphae mozkového kmene** (viz níže) a **enterochromafinních buňkách gastrointestinálního traktu**. 5-HT může být tedy uvolňován z perivaskulárních zakončení příslušných nervových vláken pocházejících z jader v mozkovém kmeni a to buď přímo, anebo prostřednictvím substance P. Substance P uvolňuje 5-HT z trombocytů při jejich agregaci anebo z mastocytů. Po vyplavení a splnění všech svých funkcí je 5-HT metabolizován účinkem MAO na 5-HIAA. Tento hlavní metabolit můžeme prokázat v moči v průběhu ataky migrény. V současnosti známe 7 receptorových rodin 5-HT ( 5-HT1 – 5-HT7 ), přičemž některé jsou tvořeny až 6 subtypy. **5-HT<sub>1</sub>**- působí inhibičně a presynapticky. **5-HT<sub>2</sub>** – působí excitačně a postsynapticky, **5-HT<sub>3</sub>**-působí excitačně.



Serotoninergní jádra mozkového kmene jsou uložena na spodině IV.komory jako tzv. **nuclei raphe**. Z nich vychází ascendentní serotoninergní systém směřující do thalamu, hypothalamu a mozkového kortexu. Reguluje spánkové rytmy i endokrinní funkce hypothalamu. Descendentní serotoninergní systém je umístěn nad ní – v periakveduktální šedí mezencefala. Svou úlohu při modulaci bolesti zajišťuje descendentními drahami, které ovlivňují aktivitu senzitivních neuronů zadních rohů míšních.

TRPH                      AADC      MAO

Tryptofan → 5-hydroxytryptofan → 5-HT → 5-HIAA

## 2. NO – oxid dusnatý –

NO se zřejmě podílí a to společně s 5-HT a dalšími humorálními faktory, zejména histaminem, bradykininem, 5-HT a látkou P, na vzniku a rozvoji perivaskulárního zánětu. NO je lipofilní plyn, jehož molekula obsahuje nepárový elektron. Jeho životnost v biologickém systému je velice krátká. Rychle se totiž přeměňuje na oxid dusičitý a dále na stabilnější metabolity dusitany a dusičnany. NO vzniká z koncové části L- argininu. Rodina enzymů katalyzujících syntézu NO je známá jako NOS. Aktivita NOS byla zjištěna v mnoha tkáních. NOS také tvoří alespoň 3 izoformy. Jedna uvolňuje NO z endotelu eNOS a druhá z neuronů nNOS. Aktivitu eNOS a nNOS zvyšuje stimulace některými humorálními faktory působících na své specifické membránové receptory např. 5-HT ( působením na 5-HT<sub>2b</sub> nebo 5-HT<sub>2c</sub> receptory), histamin ( histaminový H<sub>1</sub> receptor ), bradykinin (B<sub>2</sub> kininový receptor ), SP, acetylcholin ( muskarinový M<sub>1</sub> nebo M<sub>3</sub> receptor), glutamát ( NMDA receptor ), endothelin – 1 ( ET-1 b receptor ). Rovněž zvýšená rychlost krevního průtoku a následně zvýšený stres v endoteliálních buňkách může stimulovat eNOS. Třetí izoforma je tzv. induktivní a na vápenatých kationtech nezávislá iNOS. iNOS uvolňuje NO z makrofágů, z hladkých svalových buněk cévní stěny, z astrocytů a mikroglíí jako reakci na endotoxiny a cytokininy. Endoteliální NOS je bezprostředně stimulována vzestupem intracelulárního kalcia v důsledku stimulace výše uvedených receptorů. NO difunduje z endoteliálních buněk do hladkých svalových buněk a aktivuje zde solubilní guanylátcyklázu sGC. To vede k vzestupu cGMP stimujícího obecně cytosolové proteinkinázové systémy. Aktivované proteinkinázy prostřednictvím zatím málo probádaných intermediárních procesů stimulují vápníkovou ATPázu. Vápenaté kationty difundují ven z buňky, což vede k relaxaci hladké svalové buňky a k vazodilataci.

Nitrovazodilátory ( např. nitroglycerin) úspěšně používané v léčbě anginy pectoris působí jako donory NO a aktivují stejnou cestu. Jako inhibitory NOS slouží především analoga L-argininu. Kromě vazodilatace má NO také řadu fyziologických účinků. Je schopen aktivovat senzitivní nervová vlákna a uvolňovat z nich neurotransmitery, např. CGRP, indukovat bolest nebo zvyšovat akutní zánětlivou reakci. NO dráha se aktivuje pomocí některých humorálních faktorů jejich působením na endoteliální receptory. Endoteliální receptory mohou být stimulovány jak z lumenální, tak z abluminální strany.

Perivaskulární senzitivní trigeminová nervová vlákna patřící k trigeminovaskulárnímu systému při své aktivaci uvolňují neurotransmitery do stěny cév, které buď samy ( SP ) nebo prostřednictvím dalších uvolněných humorálních látek ( 5-HT, histamin, bradykinin ) působí na endoteliální receptory a aktivací NO dráhy vedou k následné vazodilataci, rozvoji neurogenního zánětu a zpětně pak k další senzibilizaci perivaskulárních nociceptorů. Dochází k uvolnění dalších neuropeptidů a další produkci NO, což vede k plně rozvinuté bolesti u ataky migrény. Bylo experimentálně prokázáno, že tvorba NO může být vyvolána Leavou CSD a aktivací trigeminovaskulárního systému. Skutečnost, že NO má důležitou úlohu při rozvoji bolesti hlavy při migrózním záchvatu, podporuje zjištění, že migrenici jsou náchylnější k bolesti hlavy vyvolaným nitroglycerinem ( donor NO ) a histaminem ( stimuluje tvorbu endogenního NO působením na endoteliální H1 receptory ) než nemigrenici. Na téma úloha NO při migréně bylo provedeno mnoho studií, především Thomson (cit.: Kotas a spol., 2001 ) připisoval velký význam NO, jako jednomu z nejdůležitějších faktorů při rozvoji migrenózního záchvatu.

### **3. Substance P –**

Jedná se o polypeptid obsahující 11 aminokyselinových zbytků. Nachází se ve střevech a mnoha částech nervového systému. Tato látka patří do rodiny 6 savčích polypeptidů nazývaných tachykininy, které se liší na N-konci avšak mají stejnou sekvenci aminokyselin na C-konci. Mezi další tachykininy patří také neurokinin A, neurokinin K, neurokinin  $\alpha$ , neurokinin B. SP se nachází ve vysokých koncentracích v zakončeních primárních aferentních neuronů v míše a je pravděpodobně mediátorem na první synapsi drah pro pomalou bolest. Nachází se také ve vysoké koncentraci v hypothalamu, kde může hrát roli v neuroendokrinní regulaci. Funkce ostatních

tachykininů nejsou přesně určeny, avšak vzhledem k jejich společné struktuře na C konci se jejich účinky alespoň zčásti překrývají.

#### **E. Calcitonin-gene related peptide – CGRP –**

Jedná se o polypeptid, který u lidí a krys nacházíme ve dvou formách - CGRP $\alpha$  a CGRP $\beta$ . Tyto formy se liší pouze jedním aminokyselinovým zbytkem. U krys a pravděpodobně i u lidí je CGRP přítomen v gastrointestinálním traktu, zatímco CGRP $\alpha$  se nachází v primárních aferentních neuronech. Společně se SP je také přítomen ve větvích primárních aferentních neuronů končících blízko krevních cév ( Medová a Kalvach, 1998; Ganong , 1999; Waberžinek, 2000; Goadsby a spol., 2001; Kotas a spol., 2001; )

## 7. . Neuroanatomické koreláty

### 7.1. Nervus trigeminus – trojklaný nerv – V.hlavový nerv

Nervus trigeminus je nejmohutnější z hlavových nervů, rozlišujeme u něj 3 hlavní větve –

1. nervus ophthalmicus – pro oblast očníce a čela
2. nervus maxillaris – pro oblast horní čelisti, patra, nosu, tváře
3. nervus mandibularis – pro oblast dolní čelisti, jazyka a tváře

Nervus trigeminus vystupuje z předního okraje pontu, který leží mezi středním mozkem a prodlouženou míchou. Nerv se poté dostává do prohlubně na hrotu pyramidy – impressio trigemini – a tam, v dutince mezi dvěma listy tvrdé pleny mozkové se nachází ganglion trigeminale ( ganglion Gasseri ). Pseudounipolární buňky ganglia vysílají své dendrity do periferních větví trojklanného nervu a své axony do mozkového kmene.

Úloha trigeminovaskulárního systému v průběhu migrény je následující – neurity trigeminovaskulárních neuronů gasserského ganglia projikují do nucleus caudalis n. V a zajišťují přenos nociceptivní informace do vyšších struktur CNS. Tím dochází k vnímání bolesti. Kromě toho, část těchto vláken končí v nucleus salivatorius superior, který zprostředkovává tzv. trigeminovaskulární reflex. Aferentní část tohoto reflexního oblouku tvoří trigeminovaskulární systém, eferentní parasympatická část začíná v nucleus salivatorius superior. Tímto způsobem může dojít také k vazodilataci nezávisle na vazodilataci zprostředkované uvolněním neurotransmiterů ze zakončení trigeminovaskulárního systému ve stěně cév ( viz. kapitola 4.3 ). Neurotransmitterem eferentní části trigeminovaskulárního reflexu je VIP.

Také podle představy Moskowitz je bolest hlavy generována zpětnými nociceptivními impulzy z aferentních perivaskulárních vláken n. trigeminu, které jsou vedeny do nc. caudalis (spinalis) trigemini, odkud se tyto impulzy dostanou do autonomních kmenových jader a do vyšších center modulujících bolest. Patrně se zde podílí i defekt endogenních kontrolních mechanismů bolesti s nedostatečnou inhibicí bolestivých vjemů v nc.spinalis trigemini.

Je známo několik systémů modulujících bolestivé vjemy. V mozkovém kmeni je to ascendentní serotoninergní systém nc. raphe dorsalis, který inervuje cévy kortexu, talamu a hypotalamu.

Descendentní serotoninergní systém začíná v oblasti periaqueductální šedi středního mozku a prostřednictvím nc. raphe magnus a laterálních jader prodloužené míchy reguluje trigeminální a spinální dráhy bolesti.

Další descendentní systém regulující bolest vychází z nc. coeruleus pontu a sestupuje k míše. Neurotransmitterem je noradrenalin. Descendentní systémy modulují impulzy přicházející z periferních nocisenzorů.

U migrény dochází k hyperaktivitě nc. caudalis ( spinalis ) trigemini, kdy - společně s výše popsanou nedostatečnou inhibicí modulačními systémy - dochází k aktivaci nc. salivatorius pontis a přes parasympatická vlákna k vazodilataci, která může nepřímo podporovat další stimulaci center bolesti přes aferentní vlákna trigeminu. ( Čihák, 1997; Waberžinek, 2000 )

## **8. Diagnostická vyšetření**

Hlavními metodami diagnostiky bolestí hlavy jsou:

1. pečlivá anamnéza
2. podrobné klinické neurologické vyšetření
3. použití klasifikace IHS

### **8.1. Neurologické vyšetření**

Neurologické vyšetření musí být vždy provedeno a mělo by být normální, především bez průkazu ložiskových změn. Neurolog poté indikuje další pomocná vyšetření. Klasické neurologické vyšetření je dobré doplnit vyšetřovacími technikami se zaměřením na držení hlavy, hodnocení svalového tonu a případný nález blokad cervikokraniálního úseku páteře. Vyšetření bývá také doplněno i RTG snímkem krční páteře a C-C přechodu

### **8.2. Neurofyziologické metody**

#### **8.2.1. EEG**

EEG provádíme prakticky vždy, jedná se o vyšetření založené na snímání elektrických potenciálů z povrchu hlavy. Bohužel EEG nález u migrény je nespecifický a normální záznam ještě nevylučuje sekundární charakter cefalalgií. Nemocní s migrénou mají ve 30- 40% změny na EEG. Ve zbývajících procentech je záznam normální. Přítomnost změn na EEG záznamu tedy nnesvědčí ani pro špatnou ani pro dobrou prognózu, ani pro symptomatický charakter bolesti. Je důležité tedy vědět, že změny mají nespecifický charakter, avšak při opakovaných vyšetřeních lze získat odlišné záznamy, včetně střídání normálního a patologického grafu.

### **8.3. Zobrazovací metody**

#### **8.3.1. CT a MRI**

CT je transmisní počítačová tomografie. Hlavním důvodem pro využití CT a MRI je vyloučení léčitelné příčiny bolesti hlavy i odstranění obav nemocného s těžkými bolestmi hlavy ze závažného onemocnění. V současné době však převažuje názor, že

CT a MRI nepatří do rutinních vyšetřovacích metod u nemocných s dobře definovaným typem bolesti hlavy a zvláště pak u těch pacientů, kteří mají normální neurologický nálezu a žádné komorbidity. V případech, které zcela nesplňují diagnostická kritéria migrény, zejména tam, kde migréna začíná po 40. roce života, je třeba uvedená vyšetření provést. Metodou 1. volby je v těchto případech CT mozku. Samozřejmě při podezření na sekundární původ bolesti hlavy je CT mozku prováděno vždy.

### **8.3.2. SPECT**

Jedná se o jednofotonovou emisní počítačovou tomografii. U tenzní bolesti hlavy a migrény bez aury nebyly nalezeny touto metodou žádné specifické změny regionálního mozkového průtoku. U migrény s aurou je běžný nálezu fokálních poruch průtoku, které začínají před začátkem aury a v dalších hodinách přetrvávají. Přesto tato vyšetřovací metoda nepatří do rutinního vyšetřovacího programu bolesti hlavy, protože většinou nevede k upřesnění nálezu získaného výše uvedenými metodami.

## **8.4. Další pomocná vyšetření**

U migreniků je známa zvýšená reaktivita na fotostimulaci a hyperventilaci, při které se v EEG záznamu objevují theta i delta vlny. Vyšetření likvoru (mozkomíšního moku) uvádíme pouze pro úplnost. Běžně se při migréně neprovádí. Likvor má v tomto případě samozřejmě normální složení. Lumbální punkci při bolestech hlavy provádíme, máme-li podezření na subarachnoidální krvácení či zánětlivé postižení CNS ( Medová a Kalvach, 1998; Waberžinek, 2000; Cutrer a Black, 2006 )

## 9. Závěr

Migréna a primární bolesti hlavy představují v ordinacích praktických lékařů a neurologů významnou problematiku, které velmi často není věnována dostatečná pozornost. V minulosti byla migréna považována za chorobu neurotických žen, za chorobu záhadnou a neléčitelnou. Souviselo to především s nedostatečnými znalostmi lékařů i pacientů, s nejasnostmi definice migrény, s podceňováním a s obtížnou diagnózou tohoto onemocnění. Dokonce i v dnešní době jsme odkázáni pouze na anamnestické údaje nemocných při diagnostice migrény.

Mezi negativní stimuly působící na pacienta řadíme časté nebo chronické stresové situace ( ve škole, v zaměstnání, v rodině ), které mohou vést až k depresivní symptomatologii. Dlouhodobě nepříznivý stav pacienta nebezpečně prohlubuje celý proces. Léčbu obvykle řídí neurolog, obtížné případy bývají řešeny ve specializovaných centrech pro bolesti hlavy. Lékař provádí pečlivou anamnézu, s pacientem rozebírá potíže včetně možných provokačních faktorů. Pacientům se doporučuje vést jednoduché záznamy o četnosti výskytu záchvatu. Možná je také spolupráce s psychologem či psychiatrem při zjištění častých nebo chronických stresových situací.

Migréna nejen že snižuje kvalitu života, ale také ve velké míře negativně ovlivňuje rodinný, pracovní a společenský život postiženého. Migrenik netrpí pouze tím, že má záchvaty velmi silných bolestí hlavy doprovázených nevolností, zvracením a fotofobií, ale i tím, že stále očekává další a další ataky, které ho na určitý čas dokáží vyřadit z běžného života. V posledních 30 letech se zájem o výzkum migrény podstatně zvýšil a mnoha lidem trpících touto nepříjemnou chorobou tato skutečnost může přinést i malou naději, že by se třeba jednou v budoucnosti o migréně mohlo mluvit jako o nemoci lépe diagnostikovatelné a léčitelné.





## Seznam použité literatury

- Anonym: Migréna, Pharm News, 2, 2002, s.4-13
- Bergerot A., Holland P.R., Akerman S.: Animals models of migrain: Looking at the component parts of a complex disorder. European journal of neuroscience, 24, 2006, s.1517-1534
- Cady R.K., Farmer K.U., Schreiber C.P.: Understanding the patient with migrain: The evolution from episodic headache to chronic neurologic disease. Headache, 44, 2004, s.426-435
- Cutrer F.M., Black D.F.: Imaging findings of migrain. Headache, 46, 2006, s.1095-1107
- Čihák Radomír: Anatomie 3, Grada, Praha 1997, s.471-472
- Ganong W.F.: Přehled lékařské fyziologie, H α H, Praha 1999, s.86-88, 217-218
- Goadsby P.J.: Trends in molecular medicine, 13, 2007, s.39-44
- Goadsby P.J., Dimitri M. Kullmann: Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migrain. The Lancet, 366, 2005, s.371-377
- Goadsby P.J., Frackowiak R.S.J., Buchel C.: Wellcome Department of Cognitive Nerology. The Lancet, 357, 2001, s.1016-1017
- <http://www.czech-hs.cz> . Migréna ( 19.9. 2006 )
- <http://www.pfizer.cz/showdoc.do?docid=270> ( 5.3 2007 )
- <http://tbn0.google.com/images?q=tbn:Ts5INuKYn814jM:http://www.edusan.sk/pacient/choroby/migrena/process.gif> ( 28.4. 2007 )
- Kelman L.: Migrain Pain Location: A Tertiary Care Study of 1283 Migraineurs. Headache, 45, 2005, s.1038-1047
- Medová Eva, Kalvach Pavel: Migréna – minimum pro praxi, Triton Praha 1998, s.14-107
- Kotas Rudolf a spol.: Migréna – patofyziologie a léčba, Maxdorf Jessenius, Praha 2001, s.8-100
- Pietrobon D., Striessnig J.: Neurobiology of migrain. Nature Reviews Neuroscience, 4, 2003, s.386-398
- Silberstain S.D.: Migrain: evidence based guidelines for migrain headache. Neurology, 55, 2000, s.754-763
- Waberžinek Gerhard: Bolesti hlavy, Triton, Praha 2000, s.14-65, 92-101, 173-177
- Waberžinek Gerhard: Migréna – diagnostika a léčba, Triton, Praha 2003, s.12-81

- Waberžinek Gerhard, Krajíčková Dagmar a spol.: Základy speciální neurologie, Karolinum, Praha 2006, s.357-364

## Seznam použitých zkratek

- AADC – aromatických aminokyselin dekarboxyláza
- cGMP – cyklický guanosinofosfát
- CGRP – calcitonin gene related peptid
- CMP – cévní mozkové příhody
- CNS – centrální nervová soustava
- CSD – Cortical spreading depression ( korová šířící se deprese )
- CT – computer tomography
- EEG – elektroencefalografie
- 5-HIAA – 5- hydroxyindolooctová kyselina
- 5- HT –serotonin
- IHS – International Headache Society
- MAO – monoaminoxidáza
- MRI – magnetická rezonance
- NMR – nukleární magnetická rezonance
- NMDA – N- methyl – D aspartátový receptor
- NO – oxid dusnatý
- NOS – NO syntetázy
- PACAP - pituitary adenylate cyklase activating peptide
- PHIM – peptid histidin isoleucin methionin
- RCBF – regional cerebral blood flow
- SP – substance P
- SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography
- TRPH – tryptofanhydroxyláza
- VIP – vazoaktivní intestinální peptid