

Pokrok ve znalostech patofyziologie migrény

Progress in knowledge of migraine pathophysiology

Souhrn

Článek shrnuje současné chápání patofyziologie migrény. Jsou zmíněna některá hlediska vyvolávající polemiku o mechanismech, které jsou podstatou onemocnění. Obecně rozlišujeme pět fází migrény: prodromální, auru, bolest hlavy, postdromální a interiktální. Tyto fáze se mohou částečně překrývat, nebo se některá z nich od ataky k atace nebo od jedince k jedinci vůbec nevyskytuje. V článku diskutujeme patofyziologické mechanismy jednotlivých fází. Charakter klinických příznaků a nedávné funkční neurovizuální studie, které se soustředily na prodromální fázi migrény, podporují roli hypotalamu v této fázi. Alterace sensorického zpracování během interiktální a prodromální fáze může přispívat k vývoji migrenózní ataky. Nepřímé důkazy podporují všeobecně přijatou hypotézu, že patofyziologickým mechanismem aury je korová šířící se depolarizace. Bolest hlavy je zprostředkována aktivací trigeminovaskulárního systému (dráhy). Klíčovou roli zde hraje uvolnění calcitonin gene-related peptidu. Mozkové oblasti a mechanismy zodpovědné za prodromální fázi by mohly hrát roli i v postdromální fázi. Migrénu lze chápat jako komplexní cyklickou poruchu mozku, která je pravděpodobně výsledkem dysfunkce více mozkových oblastí a jejich spojů.

Abstract

The article summarizes the current understanding of the pathophysiology of migraine. Some controversial aspects of the underlying mechanisms of the disorder are mentioned. In general, five phases of migraine are recognized: prodromal, aura, headache, postdromal, and interictal. These phases may overlap or may not occur from attack to attack or from person to person. In the article, pathophysiologic mechanisms of individual phases are discussed. Character of clinical symptoms and recent functional neuroimaging studies focusing on the prodromal phase of migraine support the role of the hypothalamus in this phase. Altered sensory processing during the interictal and prodromal phase may contribute to the development of a migraine attack. Indirect evidence supports the generally accepted hypothesis that the pathophysiological mechanism of aura is cortical spreading depolarization. Headache is mediated by the activation of the trigeminovascular system (pathway). The release of calcitonin gene-related peptide plays the key role here. Brain regions and mechanisms responsible for the prodromal phase could also play a role in the postdromal phase. Migraine can be seen as a complex cyclical brain disorder that likely results from dysfunction of more brain areas and their connections.

Úvod

Podle zprávy Světové zdravotnické organizace je migréna třetím nejčastějším onemocněním na světě a současně šestou nejvíce handikepující diagnózou [1]. Podle novější systematické analýzy představuje migréna po CMP druhou nejvíce handikepující diagnózu z neurologických onemocnění [2]. Jej

jednoroční prevalence na světě se pohybuje mezi 15–18 %, jestliže zahrneme epizodickou i chronickou formu [3]. Představuje obrovskou finanční zátěž pro globální ekonomiky. Náklady ve Spojených státech amerických činí každoročně 19,6 miliard dolarů a v Evropské unii 27 miliard eur [4,5]. Migréna postihuje častěji ženy než muže (v poměru 3 : 1)

a významně zhoršuje kvalitu života pacientů, často ve vrcholných letech produktivity.

Názor na patofyziologii migrény se v průběhu historie významně změnil. Původní cévní teorie považovala vazokonstrikci za podstatu migrenózní aury a vazodilataci za mechanismus bolesti hlavy u migrény. Tato představa již neodpovídá současné úrovni

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

R. Kotas, J. Mračková, P. Potužník

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň



MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.
Neurologická klinika
LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: kotas@fnplzen.cz

Přijato k recenzi: 20. 6. 2022

Přijato do tisku: 18. 10. 2022

Klíčová slova

migréna – patofyziologie – funkční neurovizuální studie – hypotalamus – korová šířící se depolarizace – trigeminovaskulární systém – calcitonin gene-related peptid

Key words

migraine – pathophysiology – functional neuroimaging studies – hypothalamus – cortical spreading depolarization – trigeminovascular system – calcitonin gene-related peptide

znalostí. Během posledních desetiletí byl učiněn pokrok v porozumění patofyziologie migrény. Dnes migrénu chápeme jako komplexní vrozenou cyklickou poruchu funkce mozku [6,7].

Rozlišuje se pět fází cyklického průběhu migrény: fáze prodromální, aura, bolest hlavy, fáze postdromální a interiktální. Tyto fáze na sebe mohou chronologicky navazovat, mohou se však i částečně překrývat, anebo se u některých pacientů některé z těchto fází vůbec nemusí vyskytnout [8]. Prodromální fáze zahrnuje období 48 h předcházející bolesti hlavy a postdromální fáze je definována jako 24 h po vymizení bolesti hlavy [9].

V tomto článku se budeme zabývat patofyziologickými mechanismy, které jsou podstatou klinické manifestace každé jednotlivé fáze migrenózního cyklu.

Prodromální fáze

Asi 80 % migreniků udává výskyt prodromálních příznaků hodiny až dny před počátkem bolesti hlavy nebo aury. Mezi často uváděné příznaky patří nápadné zívání, nápadná únava, zvýšená frekvence močení, žízeň, touha po jídle nebo po sladkém, změny nálady, podrážděnost, precitlivělost na světlo, bolest šíje a kognitivní dysfunkce [10]. Pacienti tyto prodromální příznaky mohou mylně považovat za provokační faktory záchvatů migrény. Např. pocit, že čokoláda spouští ataku migrény, může být ve skutečnosti způsoben nadměrnou touhou po sladkém nebo mylná domněnka, že jasné světlo je spouštěč migrény, je ve skutečnosti prodromální hypersenzitivita na světlo [11]. Některé dobře zdokumentované spouštěče migrény však nemohou být přisouzeny chybné interpretaci časných prodromálních příznaků. Takovými skutečnými spouštěči migrenózních záchvatů jsou např. alkohol nebo pokles hladiny estrogenu spojený s menstruací [12].

Některé preklinické a funkční zobrazovací studie poukazují na kauzální úlohu hypotalamu při vzniku mnohých prodromálních příznaků.

Zívání je velmi častý referovaný prodromální příznak, který spolehlivě ohlašuje počátek bolesti hlavy u migrény. Apomorfín, agonista dopaminových D1 a D2 receptorů používaný k léčbě Parkinsonovy choroby, vyvolává zívání u lidí i u krys. U krys tomuto zívání lze zabránit hypofyzektomií, což poukazuje na to, že zívání je zprostředkováno hypotalamo-hypofyzární osou přes dopa-

minové mechanismy. Injekce pramipexolu, jiného dopaminového agonisty užívaného k léčbě Parkinsonovy choroby, do paraventriculárního jádra hypotalamu způsobuje u krys zívání aktivací D2 receptorů. Tyto studie silně poukazují na úlohu dopaminu a hypotalamu u migrény. Další důkaz role dopaminu u migrény podporuje zjištění, že domperidon (antiemetikum a agens podporující žaludeční motilitu) je účinný v prevenci bolesti hlavy u migrény, jestliže je použit v prodromální fázi [11,12]. V tomto ohledu je zajímavá velmi stará Waelkensova práce z roku 1984, který již tehdy prokázal, že dopaminová blokáda domperidonem v dávce 40 mg při podání během časných prodromálních příznaků zabránila až 63 % přicházejících atak. Zbylé přetrvávající ataky pak byly nápadně mírnější [13]. U stavů, kde dopamin chybí nebo je snížen, jako je Parkinsonova choroba, je migréna neobvyklá a může remitovat po propuknutí Parkinsonovy choroby [11,12].

Při vzniku nadměrné únavy v prodromální fázi se opět může uplatňovat hypotalamus prostřednictvím orexinergního systému. Jeho účinky jsou zprostředkovány prostřednictvím orexinu A a orexinu B, které jsou produkovány jen hypotalamem. Orexinergní systém ovlivňuje spánek a bdění a ovlivňuje též nocicepci v trigeminovaskulárním systému. Pacienti s migrénou často uvádějí prodromální nadměrnou únavu a nedostatek spánku, u některých migreniků naopak spouští ataku prodloužený spánek.

Touha po jídle může být vyvolána neuropeptidem Y, který, kromě jiných oblastí, je lokalizován též v hypotalamu. Podílí se zároveň na regulaci percepce bolesti [11,12].

Funkční neurozobrazovací studie s PET, při které byla provedena $H_2^{15}O$ PET u atak migrény spouštěných nitroglycerinem, a studie s funkční MR (fMR) našly v časné prodromální fázi aktivaci v posterolaterálním hypotalamu a alterovanou konektivitu s dalšími mozkovými a kmenovými oblastmi. Studie PET ukázala kromě aktivace posterolaterálního hypotalamu též aktivaci v tegmentu středního mozku, v periaqueduktální šedé hmotě mozkového kmene, v dorzálním pontu a v několika korových oblastech [14,15].

Hypotalamická aktivace by mohla vysvětlit nadměrné zívání související pravděpodobně s dopaminergními mechanismy, zvýšenou touhou po jídle možná v souvislosti s neuropeptidem Y, frekventní močení a žízeň možná ve vztahu k poklesu vaso-

presinu a změny nálady vzhledem k hypotalamickým spojům s limbickým systémem.

Značnou pozornost zaujala též aktivace v dorzálním pontu, která přetrvává i v pozdní prodromální fázi a ve fázi bolesti hlavy. Aktivace v dorzálním pontu odpovídá lokalizaci locus coeruleus. Locus coeruleus je kmenové noradrenergní jádro, které má význačné spoje s hypotalamem a uplatňuje se jednak při modulaci nocicepce, jednak má význačný modulační efekt na korovou excitabilitu, což by se mohlo uplatnit při vzniku fotofobie nebo fonofobie [14]. Soudí se, že locus coeruleus může aktivovat zrakový kortex a vyvolat zrakovou hypersenzitivitu v prodromální fázi. Aktivace zrakového kortexu byla prokázána pomocí $H_2^{15}O$ PET specificky u migreniků, kteří v prodromální fázi migrény indukované infuzí nitroglycerinu trpěli fotofobií [16].

Nauzea se vyskytuje jako prodromální příznak asi u čtvrtiny pacientů. Byla provedena studie s $H_2^{15}O$ PET v prodromální fázi migrény indukované nitroglycerinem a porovnána s pacienty bez nauzey. Výsledky ukázaly aktivaci v rostrální dorzální prodloužené míše (RDM) a v periaqueduktální šedi (periaqueductal gray; PAG) u skupiny s nauzeou. Tato aktivace nebyla přítomna u skupiny bez nauzey. RDM zahrnuje nucleus tractus solitarius dorzální motorické jádro vagu a nucleus ambiguus. Všechny tyto struktury se podílejí na zprostředkování nauzey. PAG moduluje funkci nucleus ambiguus. Všichni pacienti (s nauzeou i bez nauzey) měli současně aktivaci dorzolaterálního hypotalamu v prodromální fázi. Nucleus tractus solitarius, má koordinační úlohu v celém reflexu. Toto jádro má aferentní a eferentní spoje s paraventriculárním jádrem hypotalamu. Uvážíme-li spoje mezi nucleus tractus solitarius a hypotalamem, hypotalamus může hrát významnou úlohu u nauzey v prodromální fázi migrény [17].

Další důležitou skutečností je průkaz alterace sensorického zpracování v interiktální a prodromální fázi. Interiktální migrenózní mozek se vyznačuje deficitem v habituaci korových evokovaných odpovědí na opakované neškodlivé stimuly [6]. Habituace znamená pokles amplitudy odpovědi jako výsledek opakované stimulace. Význam habituace spočívá v omezení nedůležitých informací a ochraně mozkové kůry před nadměrnou stimulací. Tato habituace je snížena nebo chybí u migrény s aurou i bez aury, např. u zrakových, sluchových, somatosenzorických potenciálů, u potenciálu P300 a tzv.

CNV (contingent negative variation). Deficit habituace kolísá v průběhu migrenózního cyklu. Je výrazný během interiktální fáze (tedy mezi atakami), přičemž maxima habitučního deficitu je dosaženo před atakou a habituace se normalizuje během ataky. Mluvíme o fenoménu neurofyzilogické periodicity, kdy periodické změny v korové excitabilitě mohou vést k atace při koincidenci s dalšími vyvolávajícími faktory. Soudí se, že tento fenomén je také podstatou hypersenzitivity na světlo, hluk, pachy a somatické podněty u migreniků. Periodicita této neurofyzilogické aktivity mozku by mohla být podmíněna geneticky. Vysvětlení mechanismu habituace je velmi složité, uplatňuje se nejspíše dysfunkce talamokortikálních oscilačních sítí [7].

Fáze aury

Asi jedna třetina jedinců s migrénou zažívá auru. Aura může sestávat ze zrakových, senzitivních, motorických, řečových a tzv. kmenových příznaků. Nejčastější zrakové příznaky tvoří scintilační skotom nebo různé fozie, senzitivní příznaky tvoří brnění nebo mravenčení nejčastěji na ruce a na tváři šířící se na větší nebo menší část příslušné poloviny těla s následným přechodným znečtivěním, poruchy řeči se zpravidla vyskytují ve formě expresivní afázie a motorické příznaky ve formě hemiparézy. Tzv. kmenové příznaky zahrnují diplopii, dysartrii, závrať, tinitus, hypakuzi a ataxii. Ovšem lokalizace příznaků migrény s kmenovou aurou je předmětem polemik. Některé práce navrhují korovou lokalizaci příznaků tzv. kmenové aury [18,19].

Nepřímé důkazy podporují široce akceptovanou hypotézu, že patofyzilogickým mechanismem aury je korová šířící se depolarizace (cortical spreading depolarization; CSD), kterou původně popsal Leao jako korovou šířící se depresi elektrické aktivity [10]. CSD je bioelektrický jev, který sestává z pomalu se propagující vlny depolarizace korových neuronů a gliových buněk spojené s hyperemií, následované delším obdobím suprese elektrické aktivity spojené s korovou oligemií. CSD se šíří rychlostí 3–5 mm/min a je spojena s toxickými změnami transmembránových iontových gradientů. Dochází k masivnímu influxu iontů Na, Ca a vody a k uvolnění iontů K, protonů, glutamátu a adenosintrifosfátu (ATP) [18]. Přitom dochází k upregulaci genů uplatňujících se v zánětlivých procesech a k enzymatické aktivitě, která zahrnuje otevírání neuronálních

megakanálů Panx1, aktivaci kaspázy-1 a lokální poruchu hematoencefalické bariéry. Kaspáza-1 iniciuje zánět a nakonec uvolnění cyklooxygenázy-2 a induktibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS) do subarachnoidálního prostoru. Vniknutí těchto prozánětlivých molekul do meningů může být pojitkem mezi aurou a vznikem bolesti hlavy, protože meningy jsou inervovány nociceptivními vlákny trigeminovaskulárního systému (viz níže). Dochází tak k lokální senzitivizaci trigeminovaskulárních aferentních vláken [20].

Změny průtoku typické pro CSD odhalila studie pomocí fMR s využitím efektu BOLD (blood oxygenation level-dependent technique) v mozkové kůře migreniků, kteří právě prožívali zrakovou auru. Byla zjištěna jasná časová korelace mezi scintilací a iniciálním vzestupem v signálu BOLD, který odráží korovou hyperemii. Následující pokles v signálu BOLD odrážející oligemii byl v časové korelaci se skotomem, který následoval scintilaci. Efekt BOLD se pomalu propagoval rychlostí 3,5 mm/min po zrakovém kortexu dopředu, kde se nachází reprezentace periferních částí zorných polí, v souladu s pohybem scintilace a skotomu z centra zorného pole směrem do periferie [21].

Zajímavá je také studie analyzující kresby jednoho pacienta, který zaznamenával své zrakové vjemy při auře v reálném čase po dobu 18 let a zdokumentoval tak více než 1 000 zrakových aur. Nález svědčí pro to, že aura může začít na více místech zrakové kůry u téhož jedince a že mechanismy, které jsou podstatou zrakové aury, se propagují lineárním způsobem podél gyrů a sulků, spíše než aby se šířily jako koncentrická vlna, jak se šíří CSD u zvířecích modelů. Studie také podporuje koncepci, že aura se může propagovat v kortexu němě, bez klinické manifestace [22]. Sami se domníváme, že migréna s aurou a bez aury jsou dvě formy téhož onemocnění, kde u migrény bez aury je aura klinicky němá.

Zda hypotalamus nebo jiné kmenové struktury spouští CSD, aby způsobily migrenózní auru, nebo zda se CSD vyskytuje nezávisle na těchto aktivacích, zůstává předmětem polemik. V tomto kontextu je zajímavá funkce locus coeruleus – noradrenergního jádra v mozkovém kmeni. Locus coeruleus dostává projekce z hypotalamu a sám vysílá descendentní i ascendentní noradrenergní projekce. Descendentní projekce směřují do trigemino-cervikálního komplexu, který je tvořen trigeminovým nucleus cauda-

lis a zadními rohy míšních nervů C1 a C2. Zde moduluje přenos nociceptivních impulzů směřujících vzhůru do mozku. Ascendentní projekce směřující do talamu a mozkové kůry mají význačný modulační efekt na korovou excitabilitu. Studie s laboratorními zvířaty prokázala, že dysfunkce locus coeruleus výrazně zvyšuje náchylnost ke CSD tím, že snižuje práh pro vznik CSD. Tak hypotalamus a dysfunkce locus coeruleus mohou vést k indukci CSD a hypoteticky ke vzniku aury u migrény [23,24].

Fáze bolesti hlavy

Bolest hlavy je dominantním příznakem, který obtěžuje pacienta při atace migrény nejvíce. Bolest je typicky střední až silné intenzity, jednostranná, pulzující, zhoršující se běžnou fyzickou aktivitou. Je spojena s dalšími příznaky, jako jsou nauzea a/nebo zvracení, foto- a fonofobie (nesnášenlivost jasného světla a hluku).

Podstatou bolesti hlavy u migrény je stimulace (aktivace) nociceptivních trigeminových nervových vláken patřících k trigeminovaskulárnímu systému (dráze). Jde o nervová vlákna obklopující piální, durální arterie, velké mozkové cévy a velké žilní splavy. Nervová vlákna tvoří adventiciální pletěň ve stěně těchto cév a buněčná těla těchto neuronů jsou součástí oftalmické větve trigeminového nervu [25]. Bolestivé impulzy z trigeminovaskulárního systému jsou pak vedeny po trigeminové dráze do mozku. Nociceptivní vlákna trigeminovaskulárního systému končí v trigeminovém nucleus caudalis a v zadním rohu horních krčních míšních segmentů C1 a C2. Mluví se o tzv. trigeminocervikálním komplexu. Ve stejné oblasti končí aferentní vlákna ze zadních míšních kořenů C1 a C2. Byla zde prokázána konvergence oftalmických trigeminových a krčních aferentních vláken na úrovni neuronů druhého řádu. Tato koncepce poskytuje anatomické vysvětlení pro přenesenou bolest v zadní části hlavy a šíje u migrény, která bývá často nesprávně klinicky hodnocena jako vertebrogenní. Po přepojení na druhý senzitivní neuron v trigeminocervikálním komplexu jsou nociceptivní informace vedeny do talamu a odtud směřují vzruchy do mozkové kůry [25].

Někteří experti zastávají názor, že pro percepci bolesti hlavy u migrény je nezbytná nociceptivní aktivace periferních perivaskulárních trigeminových nervových vláken trigeminovaskulárního systému a zdrojem této aktivace je CSD [26]. Jiní se domnívají, že mi-

grenózní bolest je výsledkem abnormálního centrálního zpracování jinak normálního sensorického vstupu z periferní části trigeminovaskulární dráhy [7].

Schopnost CSD aktivovat trigeminovaskulární systém dokládají i pokusy sledující expresi c-fos antigenu. C-fos antigen je markerem funkční aktivity v nervovém systému a exprimuje se zejména během škodlivého působení určité noxy. Bylo prokázáno, že CSD vede k expresi c-fos antigenu na nervových buňkách v kaudálním trigeminovém jádru. Exprese antigenu byla vyjádřena na straně ipsilaterální s CSD a bylo ji možno zablokovat předchozím přetnutím trigeminových meningeálních vláken [27].

V další studii Xi Chun Zhang et al poprvé přímo prokázali, že CSD u krysy vede k dlouhotrvající aktivaci nociceptorů, které inervují meningeální. CSD byla indukována mechanickou, elektrickou nebo chemickou stimulací (pomocí KCl) zkravového kortexu. Aktivita meningeálních nociceptorů byla registrována v trigeminovém gangliu [28].

Velký význam pro pochopení patofyziologie migrény s enormním dopadem na rozvoj nové profylaktické léčby mělo odhalení úlohy calcitonin gene-related peptidu (CGRP) v trigeminovaskulárním systému.

Trigeminovaskulární systém je složen ze dvou typů vláken – C a A delta. Tenká C vlákna obsahují fokální zduření zvané axonální varikozity nebo butóny, které se nacházejí v pravidelných intervalech podél axonu a propůjčují mu vzhled šňůry perel. V těchto butónech se ve vezikulech nachází peptidový neurotransmitter CGRP. CGRP je syntetizován v neuronech a ve formě vezikul je transportován až do axonových terminálů, kde se nachází v butónech. Při stimulaci nervu se CGRP uvolňuje ze zásobních vezikulů v místě butónů [29].

Naproti tomu silnější myelinizovaná nervová vlákna A delta obsahují receptory pro CGRP lokalizované v místech Ranvierových zářezů. C a A delta vlákna mají navzájem intimní vztah, probíhají paralelně vedle sebe tak, že butóny s CGRP na C vláknech jsou v těsném sousedství Ranvierových zářezů myelinizovaných A delta vláken. Při stimulaci C vláken se CGRP uvolňuje z butónů a váže se na receptory pro CGRP na A delta vláknech v místě Ranvierových zářezů. Dochází zde tak k axo-axonální interakci, mluvíme též o axo-axonálních synapsích.

Axonové terminály C vláken obsahující CGRP mají také intimní vztah k hladkým svalovým buňkám ve stěně piálních, durálních

a velkých mozkových cév. Tyto hladké svalové buňky obsahují rovněž receptory pro CGRP [30].

Mechanizmus synapsí jak ve stěně cévní, tak v axo-axonálních synapsích je obdobný. CGRP se naváže na receptor, dochází k aktivaci adenylcyklázy, což způsobuje vzestup cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) intracelulárně. Intracelulární vzestup cAMP pak aktivuje proteinkinázu A (PKA). Celý proces v hladké svalové buňce intrakraniálních krevních cév způsobuje vazodilataci.

Na axo-axonálních synapsích mezi C a A delta vlákny trigeminovaskulárního systému se po stimulaci tenkých nemyelinizovaných C vláken uvolňuje CGRP z varikozit (butónů) a váže se na receptory CGRP v Ranvierových zářezích A delta vláken. Při interakci je opět aktivována adenylcykláza, která katalyzuje přeměnu ATP v cAMP. Vzestup cAMP v cytosolu vede k aktivaci PKA, jejímž prostřednictvím CGRP pravděpodobně reguluje funkci iontových kanálů v Ranvierově zářezu nezbytných pro propagaci signálu. Ranvierovy zářezy hrají klíčovou roli v procesu saltatorního vedení axonových potenciálů a modulace iontových kanálů v Ranvierových zářezích by mohla ovlivňovat práh a frekvenci pálení axonových potenciálů v nervu, a tím přispívat k rozvoji bolesti [30].

Obdobný vztah jako mezi C a A delta vlákny v axonech je i ve vlastním trigeminovém gangliu. CGRP je lokalizován asi v polovině všech neuronů v trigeminových gangliích v malých a středních buňkách, která vytvářejí C vlákna. Receptory CGRP se nacházejí na větších neuronech se silnějšími vlákny, která odpovídají A delta vláknům. Také gliové buňky uvnitř trigeminového ganglia exprimují receptory CGRP. Tyto tzv. satelitní gliové buňky obklopují neurony obsahující CGRP. Bylo prokázáno, že CGRP aktivuje uvolnění zánětlivých cytokinů a oxidu dusnatého z těchto gliových buněk. Tyto látky naopak zpětně zvyšují uvolňování CGRP, a tak tvoří pozitivní zpětnou vazbu uvnitř trigeminového ganglia. Tento děj by se rovněž mohl uplatnit v patofyziologii percepce bolesti u migrény [31].

Calcitonin gene-related peptid nepůsobí jen na úrovni periferní, ale má také centrální působení přímo v CNS. CGRP a receptory CGRP nebo jejich komponenty jsou široce rozšířeny v CNS. CGRP se hojně nachází v centrálních zakončených primárních trigeminových aferentních vláknech ve spinálním trigeminovém jádře v mozkovém kmeni a v horních krčních segmentech spinální míchy C1 a C2. V těchto cen-

trálních lokalizacích se trigeminové signály přepojují na neurony druhého řádu a projíždí do vyšších center zpracovávajících nociceptivní podněty. CGRP nebo komponenty jeho receptoru byly nalezeny v talamu, hypotalamu, v mozkové kůře a v řadě dalších míst spojených se zpracováním bolesti i jiných funkcí. Avšak přesná funkce CGRP v těchto lokalizacích ohledně migrény ještě nebyla pochopena, neboť na zvířecích modelech byly na různých místech demonstrovány jak nociceptivní, tak antinociceptivní účinky. Z hlediska léčby je však významné, že anti-CGRP léky s největší pravděpodobností působí periferně, neboť jak malé molekuly antagonistů CGRP (gepanty), tak monoklonální protilátky anti-CGRP mají jen velmi malou schopnost procházet přes hematoencefalickou bariéru (gepanty 2 %, protilátky < 0,01 %) [29,32].

Uvádíme-li centrální působení CGRP, zmíníme se ještě o vlivu CGRP na fotofobii. Lze na něj soudit na základě výsledků animálních studií. Např. geneticky upravené myši, které mají v nervové tkáni zvýšenou expresi důležité podjednotky receptoru CGRP (RAMP1), stráví podstatně méně času v osvětleném prostředí než kontrolní jedinci. Intracerebrální a intraventrikulární podání CGRP dále signifikantně zvýší averzi ke světlu v porovnání s těmi, které dostaly jiné vehikulum. Této reakci lze zabránit současnou léčbou antagonistou receptoru CGRP olcegepantem. Z těchto pokusů však není jasné, na kterém místě neuronální dráhy přesně CGRP působí [33].

Calcitonin gene-related peptid a jeho receptor upoutaly velkou pozornost farmaceutického průmyslu, neboť se jedná o klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. Klinické studie ukázaly, že CGRP je značně zvýšen v krvi z vena jugularis externa, ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během atak migrény. Byla zjištěna vyšší koncentrace CGRP v slzách u pacientů s migrénou již v interiktálním období u epizodické i chronické migrény. Iktální hladina byla dále vyšší než interiktální u neléčené ataky. Avšak u atak léčených triptany nebo nesteroidními analgetiky byla hladina dokonce nižší než u kontrolní skupiny. Sumatriptan, agonista receptorů 5HT_{1B/1D}, který potlačuje bolest hlavy při atace migrény, normalizuje hladinu CGRP v krvi. Intravenózní injekce CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců [34]. To vše ukazuje na příčinnou úlohu CGRP při vzniku bolesti hlavy. Na základě znalosti o úloze CGRP vyvinuly farmaceutické firmy jednak antagonisty receptoru CGRP (ge-

panty) a dále monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru, které představují revoluční změnu v terapii migrény vč. pacientů v ČR splňujících indikační kritéria [35].

Podle animálních studií se předpokládalo, že dalším dějem při záchvatu migrény vedoucím k rozvoji bolesti hlavy je aktivace a degranulace durálních mastocytů v dura mater. Aktivace a degranulace durálních mastocytů je spojena s uvolněním řady zánětlivých mediátorů, jako jsou histamin, serotonin, prostaglandiny, a v konečném důsledku s tvorbou oxidu dusnatého. Degranulované mastocyty produkují dále zánětlivé cytokiny, jako jsou např. tumor nekrotizující faktor alfa (TNF alfa) nebo interleukin 6 (IL6). Vyvíjí se tak sterlní perivaskulární zánět v duře, který byl navržen rovněž jako spouštěč migrenózních atak [34]. Soudilo se, že spouštěčem tohoto děje je uvolnění CGRP z trigeminovaskulárního systému, ale u lidí nebyly nalezeny receptory pro CGRP na durálních mastocytech [29]. Proto se o existenci tohoto zánětu u lidí začalo pochybovat. Zpět do hry jej však vrátila novátorská práce Hadjikhaniho et al, která prokázala pomocí ¹¹C-PBR28 PET/MR, že migréna se zrakovou aurou se vyznačuje silným přetrvávajícím zánětlivým signálem v meningách a kostní dřeni lebky nad okcipitálním lalokem. Ke studii byl použit PET ligand druhé generace ¹¹C-PBR28, který detekuje aktivované zánětlivé buňky. Jeho vazebným místem je translokátorový protein lokalizovaný v zevní mitochondriální membráně těchto zánětlivých buněk. Buňky při zánětu ve zvýšené míře exprimují translokátorový protein, a tak vytvářejí zvýšený počet vazebných míst pro PET ligand ¹¹C-PBR28. V meningách a kostní dřeni lebky tento translokátorový protein mohou exprimovat právě mastocyty, ale i další buňky jako makrofágy, monocyty, dendritické buňky. Existuje domněnka, že tento zánětlivý fokus je výsledkem signálu, který migruje z mozkové tkáně týlního laloku při CSD generující zrakovou aurou. Animální studie u myši a také u člověka odhalily totiž síť drobných mikrocév spojujících mozek, meningy a kostní dřeň lebky, čímž vytvářejí cévní přemostění mezi těmito strukturami. Podstata tohoto signálu z mening a kostní dřene lebky není známa, ale mohla by být tvořena cytokininy a/nebo HMGB-1, což je alarmin uvolňující se z neuronů během CSD [36].

Na závěr oddílu věnovaného fázi bolesti hlavy u migrény se zmíníme o tzv. pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP), který se jeví být další významnou

molekulou u migrény. PACAP je strukturálně podobný vazoaktivnímu intestinálnímu peptidu (VIP). Častější forma peptidu tvořeného 38 aminokyselinami (PACAP 38) tvoří 90 % veškerého PACAP v tkáních savců. V nervovém systému PACAP 38 působí jako hormon, neurotransmitter a neuromodulátor [37].

PACAP 38 se nachází v několika důležitých strukturách, které mají těsný vztah k patofyziologii migrény, zejména v senzitivních a parasympatických perivaskulárních nervových vláknech, v neuronech prvního řádu v trigeminovém gangliu, v neuronech druhého řádu v trigeminovém nucleus caudalis a v zadním rohu míšním u lidí. Kromě toho byl identifikován v talamu, hypotalamu, mozkovém kmeni, mozkovém kortexu, v ganglion sphenopalatinum [38].

Účinek PACAP 38 je zprostředkován třemi receptory spřaženými s G-proteinem – VPAC1, VPAC2 a PAC1. PACAP 38 má přibližně stejnou afinitu VPAC1 a VPAC2 jako strukturálně podobná molekula VIP, k receptoru PAC1 má však 300 až 1 000× vyšší afinitu než VIP [37].

Intravenózní infuze PACAP 38 vyvolává migrenózní ataky u větší části pacientů trpících migrénou bez aury (65–75 %). Protože VIP takový účinek nemá, jsou migrenózní ataky zprostředkovány nejspíše aktivací receptorů PAC1. Hladina plazmatického PACAP 38 u pacientů s migrénou je vyšší v době záchvatu než interiktálně. PACAP 38 podle MRA s vysokou rozlišovací schopností způsobuje dilataci a. meningea media. Injekce sumatriptanu 6 mg ruší dilataci a. meningea media a potlačí bolest hlavy doprovázející dilataci [37].

Je několik možných mechanismů účinku PACAP 38 u migrény. PACAP 38 způsobuje degranulaci durálních mastocytů, jak bylo prokázáno na kryších. Tato degranulace vede k již zmíněnému uvolnění zánětlivých mediátorů, zejména histaminu, do cirkulace. Je známo, že histamin způsobuje migrenózní ataky u pacientů s migrénou bez aury. Histamin by také mohl způsobit vazodilataci a. meningea media [38].

PACAP může působit i prostřednictvím parasympatického systému, neboť je obsažen v ganglion sphenopalatinum a v parasympatických perivaskulárních nervových vláknech. Při aktivaci trigeminovaskulárního systému cestou trigemino-parasympatického reflexu by parasympatická eferentní vlákna mohla uvolňovat PACAP 38 [38].

PACAP 38 může působit jako neurotransmitter nebo modulátor v senzitivních C

a možná i A vláknech. Je přítomen v neuronech prvního řádu v trigeminovém gangliu i v neuronech druhého řádu v trigeminovém ncl. caudalis. Intrathékální podání PACAP vyvolalo u pokusných zvířat chování jako při bolestivých podnětech (kousání, škrábání). Naopak intrathékální podání antagonisty receptoru PAC1 snížilo mechanickou a termickou hyperalgezi. PAC1 knock-outové myši také vykazovaly snížené odpovědi na chemické, mechanické a termické podněty. To vše svědčí pro důležitou úlohu PACAP 38 a receptoru PAC1 při vnímání bolesti. Soudí se též na úlohu PACAP při zpracování bolestivých podnětů na vyšší úrovni v mozku, jako je talamus a amygdala, které se uplatňují při centrální senzitivizaci a emocionální náboji u bolesti [39].

Postdromální fáze

Více než 80 % pacientů udává nebolestivé příznaky během 24 h po vymizení bolesti hlavy. Nejběžnějšími postdromálními příznaky jsou únava, obtížná koncentrace a pocit ztuhlé šíje. Byly referovány další příznaky jako nauzea, fotofobie a fonofobie, ale podstatně méně často. Bylo navrženo, že mozkové oblasti a mechanismy odpovědné za prodromální fázi mohou snad hrát roli i ve fázi postdromální [10].

Interiktální fáze

Pacienti v interiktální fázi jsou sice relativně bez příznaků, avšak často popisují hypersenzitivitu na světlo, zvuky a pachy. Může se objevit i závrativost a kognitivní dysfunkce. Mechanismy, které jsou za tyto příznaky zodpovědné, jsou dosud málo vysvětleny.

Byla vyšetřována fMR konektivita a zjištěna alterace u mnoha korových a podkorových mozkových oblastí během interiktální fáze u jedinců trpících migrénou v porovnání se zdravými jedinci. Tyto studie poukazují na alteraci mozkové funkce u pacientů s migrénou [10].

Závěr

Migréna představuje komplexní mozkovou poruchu s cyklickou manifestací. I když přesné místo a mechanismus iniciace ataky migrény známe jen omezeně, panuje všeobecná shoda na tom, že migréna má centrální původ v mozku. Nové poznatky z posledních desetiletí o patofyziologii tohoto postižení měly za následek vývoj nejmodernější terapie migrény v podobě monoklonálních protilátek proti CGRP nebo jeho receptoru a gepantů, které svojí vysokou účinností

představují revoluční změnu v kvalitě života našich pacientů.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

- World Health Organization Statistics 2013 (A Wealth Of Information Of Global Public Health). Switzerland, Geneva: WHO Document Production Services: 1–168.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(5): 459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68(5): 343–349. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
- Stewart WF, Ricci JA, Chee E et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003; 290(18): 2443–2454. doi: 10.1001/jama.290.18.2443.
- Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU et al. Cost of disorders of brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12(Suppl 1): 1–27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x.
- De Tomaso M, Ambrosini A, Brighina F et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(3): 144–155. doi: 10.1038/nrneurol.2014.14.
- Goadsby PJ, Holland PR. An update: pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2019; 37(4): 651–671. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.008.
- Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia* 2016; 36(3): 216–224. doi: 10.1177/0333102415613612.
- Peng KP, May A. Redefining migraine phases – a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia* 2020; 40(8): 866–870. doi: 10.1177/0333102419898868.
- Recober A. Pathophysiology of migraine. *Continuum (Minneapolis)* 2021; 27(3): 586–596. doi: 10.1212/CON.0000000000000983.
- Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The migraine premonitory phase. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24(4): 996–1008. doi: 10.1212/CON.0000000000000624.
- Karsan N, Goadsby PJ. Biological insights from premonitory symptoms of migraine. *Nat Rev Neurol* 2018; 14(12): 699–710. doi: 10.1038/s41582-018-0098-4.
- Waelkens J. Dopamine blockage with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984; 4(2): 85–90. doi: 10.1046/j.1468-2982.1984.0402085.x.
- Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014; 137(Pt 1): 232–241. doi: 10.1093/brain/awt320.
- Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016; 139(Pt 7): 1987–1993. doi: 10.1093/brain/aww097.
- Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C et al. Photoparoxysm in the premonitory phase of migraine – a positron emission tomography study. *Eur J Neurol* 2014; 21(9): 1178–1183. doi: 10.1111/ene.12451.
- Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C et al. The origin of nausea in migraine – A PET study. *J Headache Pain* 2014; 15(1): 84. doi: 10.1186/1129-2377-15-84.
- Lai J, Dilli E. Migraine aura: updates in pathophysiology and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; 20(6): 17. doi: 10.1007/s11910-020-010373.
- Nežádal T, Marková J, Bártková A et al. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) – oficiální český překlad. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(2): 145–152. doi: 10.14735/amcsnn2020145.
- Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015; 35(17): 6619–6629. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015.
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(8): 4687–4692. doi: 10.1073/pnas.071582498.
- Hansen JM, Baca SM, Vanvalkenburgh P et al. Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording. *Brain* 2013; 136(Pt 12): 3589–3595. doi: 10.1093/brain/awt309.
- Reyes BAS, Valentino RJ, Xu G et al. Hypothalamic projections to locus coeruleus neurons in rat brain. *Eur J Neurosci* 2005; 22(1): 93–106. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04197.x.
- Vila-Pueyo M, Strother LC, Kefel M et al. Divergent influences of the locus coeruleus on migraine pathophysiology. *Pain* 2019; 160(2): 385–394. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000001.
- Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(5): 386–398. doi: 10.1038/nrn1102.
- Olesen J, Burstein R, Ashina M et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitization. *Lancet Neurol* 2009; 8(7): 679–690. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70090-0.
- Moskowitz MA, Notami K, Krajc R. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos-protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993; 13(3): 1167–1177. doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-03-01167.1993.
- Yhang XCh, Levy D, Nosedá R et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci* 2010; 30(26): 8807–8814. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0511-10.2010.
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K et al. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018; 14(6): 338–350. doi: 10.1038/s41582-018-0003.
- Edvinsson JCA, Warfvinge K, Krause DN et al. C-fibers may modulate adjacent A delta fibers through axon – axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 105. doi: 10.10194-019-1055-3.
- Thalakoti S. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. *Headache* 2007; 47(7): 1008–1023. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00854.x.
- Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH et al. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache* 2019; 59(5): 659–681. doi: 10.1111/head.13529.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017; 97(2): 553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015.
- Kotas R. Bolesti hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf 2015.
- Nežádal T, Marková J, Bártková A et al. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(4): 445–451. doi: 10.14735/amcsnn2020445.
- Hadjikhani N, Albrecht DS, Mainero C et al. Extra-axial inflammatory signal in parameninges in migraine with visual aura. *Ann Neurol* 2020; 87(6): 939–949. doi: 10.1002/ana.25731.
- Vollesen ALH, Amin FM, Ashina M. Targeted pituitary adenylate cyclase-activating peptide therapies for migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15(2): 371–376. doi: 10.1007/s13311-017-0596-x.
- Ashina H, Guo S, Vollesen ALH et al. PACAP 38 in human models of primary headaches. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 110. doi: 10.1186/s10194-017-0821-3.
- Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L et al. PACAP and its role in primary headaches. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 21. doi: 10.1186/s10194-018-0852-4.