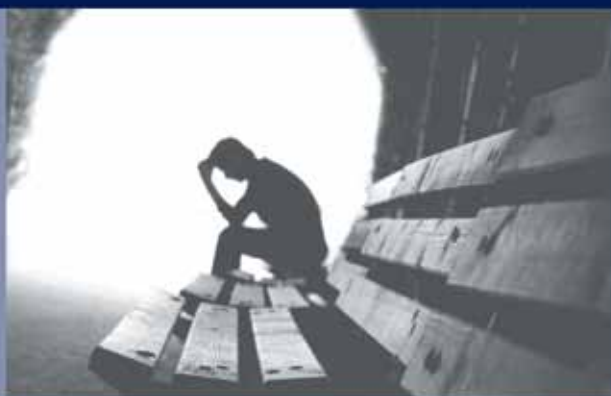


Věra Peterová et al.

MIGRÉNA



Upozornění

Všechna práva vyhrazena.

Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být
reprodukována a šířena v papírové, elektronické
či jiné podobě bez předchozího písemného
souhlasu nakladatele.

Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Galén

Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

www.galen.cz

© Galén, 2013

Věra Peterová et al.

MIGRÉNA



Galén

Hlavní autorka a pořadatelka

MUDr. Věra Peterová, CSc.

Radiologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha;

Neurologická ambulance, Poliklinika I. P. Pavlova, Praha

Recenzenti

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. David Kemlink, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Věra Peterová et al.

MIGRÉNA

První vydání v elektronické verzi

Vydalo nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

Editor nakladatelství PhDr. Lubomír Houdek

Šéfredaktorka nakladatelství PhDr. Soňa Dernerová

Odpovědná redaktorka MUDr. Dina Válková

Sazba Kateřina Dvořáková, Galén

G 311065



Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmějí být reprodukovány, uchovávány v rešeršním systému nebo přenášeny jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších výrobků. Absence symbolů ochranných známek (®, ™ ap.) neznamená, že jde o nechráněné názvy a značky.

Publikace vznikla při plnění a s podporou výzkumného záměru MZO 00064165, PRVOUK-P27/LF1/1 a PRVOUK-P26/LF1/4.

Kniha byla vydána v roce 20. narozenin nakladatelství Galén.

© Galén, 2013

ISBN 978-80-7492-099-8 (PDF)

ISBN 978-80-7492-100-1 (PDF pro čtečky)

AUTORSKÝ KOLEKTIV

Hlavní autorka a pořadatelka

MUDr. Věra Peterová, CSc.

Radiologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha;

Neurologická ambulance, Poliklinika I. P. Pavlova, Praha

Autoři

MUDr. Kamila Peterová

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

prof. MUDr. Pavel Petrovický, DrSc.

Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

Martina Jindrová

Rehabilitační oddělení, Poliklinika I. P. Pavlova, Praha

VĚNOVÁNÍ

Knihu věnuji celé své rodině, která mě podporovala v mé snaze zkompletovat všechny poznatky o migréně z poslední doby, zejména z posledních dekád.

OBSAH

PŘEDMLUVA	11
1. PATOFYZIOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚVOD (K. Peterová, P. Petrovický)	13
1.1. Struktury podílející se na pocitu bolesti hlavy.....	13
1.2. Centrální dráhy bolesti.....	14
1.3. Neurotransmitery účastníci se v drahách bolesti u migrény.....	16
1.3.1. 5-hydroxytryptamin.....	16
1.3.2. Noradrenalin.....	17
1.3.3. Acetylcholin.....	18
1.3.4. Peptidy.....	18
1.3.5. Kyselina γ -aminomáselná kyselina.....	18
1.4. Endogenní systém řízení bolesti.....	18
1.5. Mozková cirkulace a její řízení.....	19
1.5.1. Vliv nitrolebního tlaku.....	20
1.5.2. Krevní tlak a autoregulace průtoku mozkovou tkání.....	20
1.5.3. Nervové mechanismy řízení průtoku.....	21
1.5.4. Metabolické mechanismy řízení.....	21
1.5.5. Humorální vazoaktivní látky.....	21
2. KLASIFIKACE BOLESTÍ HLAVY, MIGRÉN, ANAMNÉZA, VYŠETŘENÍ	23
2.1. Klasifikace migrén, postižení migrénou.....	23
2.2. Anamnéza a fyzikální vyšetření.....	24
2.3. Zkrácená kritéria pro diagnózu migrény.....	25
3. RYSY MIGRENÓZNÍCH ZÁCHVATŮ	27
3.1. Prodromální stadium.....	27
3.2. Vlastní bolest hlavy.....	28
3.3. Doprovodné jevy při migrenózním záchvatu.....	28
3.4. Aura.....	30
3.5. Postdromální stadium.....	31
4. MIGRÉNA A MENSTRUACE, MIGRÉNA A HORMONY	33
4.1. Role pohlavních hormonů u migrény.....	33
4.2. Migréna a menstruace.....	33
4.3. Migréna a hormonální léčba.....	34
4.4. Migréna během těhotenství a kojení.....	34
5. SPECIFIKA MIGRÉNY V DĚTSKÉM VĚKU, DOSPÍVÁNÍ A VE STÁŘÍ	37
5.1. Migréna v dětském věku a dospívání.....	37
5.2. Specifika migrény u stárnoucích a starších osob.....	37

6.	POMOCNÁ VYŠETŘENÍ U BOLESTÍ HLAVY	39
6.1.	Elektroencefalografie	39
6.2.	RTG hlavy a krční páteře	40
6.3.	Výpočetní tomografie	41
6.4.	Magnetická rezonance	41
6.5.	³¹ P-MR spektroskopie	42
6.6.	Ultrazvukové vyšetření tepen krku a hlavy	42
6.7.	ORL, oční a stomatologické vyšetření	42
6.8.	Zrakové evokované potenciály	48
6.9.	SPECT mozku	48
6.10.	PET mozku	48
7.	GENETICKÉ ASPEKTY MIGRÉNY	49
7.1.	Genetické aspekty poruchy iontových kanálů	49
7.2.	Genetické aspekty polymorfismu u migrény	50
8.	MIGRÉNA A SPOUŠŤOVÉ FAKTORY	51
9.	MIGRÉNA A ALERGIE	53
9.1.	Možné mechanismy alergie u migreniků	53
9.2.	Obecné znalosti o potravinové alergii, metody jejího stanovení.	53
9.3.	Obecné zásady přístupu k migréně z hlediska potravinových alergií	54
10.	KOMORBIDITY A SDRUŽENÍ JINÝCH NEMOCÍ S MIGRÉNOU	55
10.1.	Komorbidity deprese a jiných psychiatrických onemocnění s migrénou	55
10.2.	Komorbidity epilepsie s migrénou	56
10.3.	Komorbidity cévních mozkových a kardiovaskulárních postižení s migrénou	56
10.4.	Komorbidity poruch spánku s migrénou	58
10.5.	Komorbidity dalších nemocí s migrénou	58
11.	DALŠÍ TYPY MIGRÉN, VARIETY MIGRENÓZNÍCH ZÁCHVATŮ, KOMPLIKACE A MORTALITA	59
11.1.	Typická aura s nemigrenózními bolestmi hlavy a typická aura bez bolestí hlavy ...	59
11.2.	Sporadická a familiární hemiplegická migréna	59
11.3.	Bazilární migréna	60
11.4.	Oftalmoplegická migréna	60
11.5.	Retinální migréna	60
11.6.	Dětské periodické syndromy	60
11.7.	Komplikace migrény	60
11.8.	Migréna a mortalita	61
12.	DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA MIGRENÓZNÍCH ZÁCHVATŮ	63
12.1.	Tenzní bolest hlavy	63
12.2.	Cluster headache	63
12.3.	Chronická paroxysmální hemikranie	64
12.4.	Sekundární bolesti hlavy	64
13.	LÉČBA MIGRÉNY PREVENTIVNÍ A NELÉKOVÁ	67
13.1.	Obecné ulevující faktory	67
13.2.	Prevence dalších souběžných onemocnění	68
13.3.	Další současná medikace	68

13.4. Alternativní, behaviorální, fyzikální a relaxační léčba a manuální medicína v léčbě migrény	69
14. LÉČBA AKUTNÍHO ZÁCHVATU MIGRÉNY	71
14.1. Analgetika a nesteroidní antirevmatika	72
14.2. Antiemetika a prokinetika	72
14.3. Námelové alkaloidy	73
14.4. Triptany	73
14.5. Léčba záchvatu ostatními léky	76
15. LÉČBA MIGRÉNY PROFYLAKTICKÁ	77
15.1. Profylaxe migrény β -blokátory	78
15.2. Profylaxe migrény blokátory kalciových kanálů – flunarizin	78
15.3. Profylaxe migrény antiepileptiky	78
15.4. Profylaxe migrény NSA	78
15.5. Profylaxe migrény antidepressivy	79
15.6. Profylaxe migrény ostatními léky	79
15.7. Profylaxe migrény ve zvláštních situacích	80
16. LÉČBA MIGRÉNY VE SPECIFICKÝCH SITUACÍCH	81
16.1. Léčba menstruační migrény	81
16.2. Léčba migrény v těhotenství a při kojení	82
16.3. Léčba migrény u dětí	83
16.4. Léčba migrény u stárnoucích a starých osob	83
16.5. Léčba hemiplegické, retinální a oftalmoplegické migrény	83
16.6. Léčba chronické migrény	84
16.7. Léčba status migrenosus	84
16.8. Léčba migrenózního infarktu mozku	85
16.9. Léčba epileptického záchvatu spouštěného migrénou	85
16.10. Léčba komorbidit migrény	85
17. LÉČBA MIGRÉNY – TRENDY A VÝVOJ V BUDOUCNOSTI	87
17.1. Potenciál v další léčbě, nové léky	87
17.2. Potenciál v další léčbě, nový přístup ke starým lékům	88
17.3. Potenciál v další léčbě, přístrojové techniky	89
18. ZÁTĚŽ POPULACE MIGRÉNOU, VÝDAJE NA LÉČBU	91
18.1. Zátěž populace a jedinců migrénou	91
18.2. Suboptimální léčba migrény je celosvětovým jevem	92
18.3. Přímé a nepřímé výdaje na léčbu migrény a zátěž společnosti migrénou	92
19. SPRÁVNÝ POSTOJ A UKÁZKY CVIKŮ (K. Peterová, M. Jindrová)	95
20. ZNÁMÉ OSOBNOSTI MIGRENICI	105
TABULKY	107
DOPORUČENÁ LITERATURA	111
ZKRATKY	115
PŘÍLOHY	119

Motto

Migréna není jen onemocnění, je to rys osobnosti. Typický migrenik je obvykle inteligentní, pečlivý, pragmatický. Musí počítat s tím, že s migrénou bude spojen celý jeho život, od útlého mládí po stáří. Musí se tedy naučit s migrénou žít.

PŘEDMLUVA

Cílem publikace je seznámit čtenáře nejen s vědeckými podklady bolesti hlavy, ale soustředit se i na praktické klinické dopady a možnost využití nových poznatků v diagnostice a léčbě migrény.

Syndromy bolesti hlavy a jednotlivé typy migrén byly v publikaci rozčleněny podle klasifikace Mezinárodní společnosti pro bolesti hlavy.

Ať provozujeme jakékoli odvětví klinické medicíny, setkáváme se s projevy bolesti hlavy u našich nemocných, které ošetřujeme, u našich příbuzných v rodinách a někdy i u nás samých. Bolest hlavy se stává sociální a ekonomickou zátěží jak jednotlivce, který jí trpí, tak celé společnosti. Proto je nutná správná diagnostika a adekvátní a moderní léčba.

Můj zájem o migrénu a jiné bolesti hlavy začal, resp. se zvýšil, po mé návštěvě britské kliniky pro bolest hlavy v Londýně u dr. Peatfielda. Při vyšetřování nemocných s migrénou měl každý z nich poněkud odlišnou anamnézu a tyto rozdíly byly dále pochopitelné při seznámení se s etiopatogenezí jednotlivých nemocí. Po mnohaletém studiu, zejména vlastních morfologických studií nemocných a jejich léčení, si uvědomuji, že migrenici jsou nemocní s vrozenou poruchou, resp. s migrenózní osobností.

Léčba migrény se výrazně zlepšila v posledním desetiletí při lepším porozumění vlastním podkladům nemoci, ale i díky detailnějšímu pochopení mechanismů vzniku migrenózních záchvatů.

Předkládaná kniha je určena jak praktickým lékařům pro každodenní praxi, tak specialistům z různých oborů, ale i studentům medicíny ve vyšších ročnících, kteří se s bolestmi hlavy u svých nemocných setkávají nebo budou setkávat. Neurologové zde mohou najít některé novinky o migréně. Citace jsou uvedeny na konci knihy pro ty, kdo si chtějí problém prostudovat do větší hloubky. Doprovodné CD zobrazí podrobněji doporučené cviky, které v tisku nemusejí být jednoznačné.

Na závěr bych ráda poděkovala dr. Richardu C. Peatfieldovi, neurologovi-konzultantovi na Princess Margaret Migraine Clinic, Charing Cross Hospital v Londýně, prof. dr. Marcellu Fanciullaccimu a prof. dr. Federigu Sicuterimu z University ve Florencii za odborné vedení na mých zahraničních stážích.

Dále bych ráda poděkovala svým učitelům na Neurologické klinice 1. LF UK v Praze, kteří mě mnoho let vzdělávali v oboru neurologie: prof. MUDr. Zdeňku Seidlovi, CSc., prof. MUDr. Karlu Šonkovi, DrSc., prof. MUDr. Evženu Růžickovi, DrSc., prof. MUDr. Pavlovi Kalvachovi, CSc., i ostatním kolegyním a kolegům.

MUDr. Věra Peterová, CSc.

1. PATOFYZIOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚVOD

Dříve než se budeme zabývat tím, proč hlava bolí, je dobré vědět, jak hlava bolí. Při záchvatu migrény dochází k aktivaci drah bolesti. K vysvětlení vzniku tohoto děje bylo postupně navrženo několik teorií. Podle Wolffovy koncepce je migrenózní bolest považována za poruchu primárně cévní (vaskulární teorie). Jiný model uvádí teorie neurovaskulární, podle níž se šíří vlna deprese kortikální aktivity, která koresponduje s aourou vnímanou nemocným. V biochemicko-vaskulární teorii je zdůrazněna role serotoninu. Dle další teorie působí serotoninergní jádra v mozkovém kmeni jako generátor záchvatu migrény, který aktivuje trigemino-vaskulární komplex s následnými projevy migrenózní bolesti. Ani teorie destičková, molekulární či hypoxická nepřinášejí samostatně dostatečné vysvětlení všech jevů pozorovaných u migrény. V současné době se předpokládá, že migréna je komplexní porucha s pravděpodobně vrozenou predispozicí, která podmiňuje abnormální reaktivitu mozkových cév na podněty s prokázanou aktivací n. V.

1.1. Struktury podílející se na pocitu bolesti hlavy

Naše znalosti tkání citlivých na bolest v lidské hlavě vycházejí zejména z prací Harolda G. Wolffa. Přímá stimulace mozkové kůry, endymální výstelky komor, chorioidálních plexů i většiny tvrdé nebo měkké pleny bolest nevyvolává, avšak selektivní stimulace určitých oblastí mozku může zvýšit či potlačit vnímání bolesti. Spodina přední a zadní jámy bývá zdrojem bolesti, zatímco střední jáma lební je citlivá na bolest jen v okolí a. cerebri media.

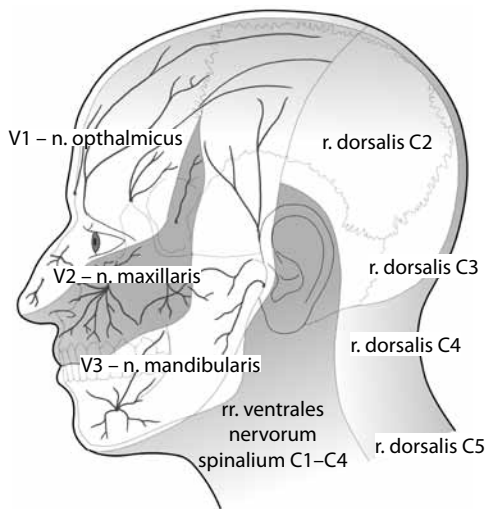
Mezi nejvýznamnější tkáň ve vztahu k bolesti patří mozkové cévy, zejména proximální části mozkových a epidurálních tepen, velkých žil a durálních sinů. Rozšíření a. meningeae media vyvolá bolest za okem a v bezprostředním okolí cévy. Podráždění intrakraniálního úseku a. carotis interna, proximálních 2 cm a. cerebri media či aa. cerebri anteriores vede k bolesti v oku či za okem, v čele a spánku. Distální třetina a. cerebri media naopak způsobuje bolest především nad okem. Bolest z a. vertebralis se projekuje do okcipitu. Vychází-li bolestivý podnět ze sinus sagittalis superior, má menší intenzitu než bolest původem z mozkových tepen a je lokalizována do frontoparietální oblasti na straně stimulace.

Bolest z oblasti tentoria cerebelli a falxu, stejně jako senzitivita tvrdé pleny mozkové v rozsahu přední, střední a zadní jámy lební, je zprostředkována n. V. Většina trigemino-

vých vláken je větviemi jeho oftalmické části, a proto se bolest odtud propaguje především do oka a frontoparietální oblasti. Bolest z a. supraorbitalis, a. frontalis a a. temporalis je zprostředkována rovněž n. V. Ve vertebrobazilárním povodí se inervace účastní také rr. meningei z n. X. a n. IX. s propagací bolesti do zadní části hrtanu či ucha.

Aferentní vlákna z extracerebrálních tepen vedou do ganglion trigeminale Gasseri oddělené od intrakraniální inervace a nejsou ani kolaterálami intrakraniálních vláken, takže popisovaná bolest z těchto větví závisí na jejich centrálním přepojení pomocí dalších neuronů. Bolest může být lokalizována do spánku, do inervační oblasti n. zygomaticotemporalis z 2.

větve ganglion trigeminale Gasseri a n. auriculotemporalis z 3. větve n. V. Bolest z oblasti a. auricularis posterior a a. occipitalis je zprostředkována kořeny horních krčních neuronů. Tepny skalpu jsou citlivé na napínání a stimulaci. Rytmicky se rozšiřující a zmenšující a. temporalis superficialis vyvolá pulsující bolest aktivací perivaskulárních senzoryckých vláken n. V. vedoucích nociceptivní aferentaci do mozkové kůry (obr. 1).



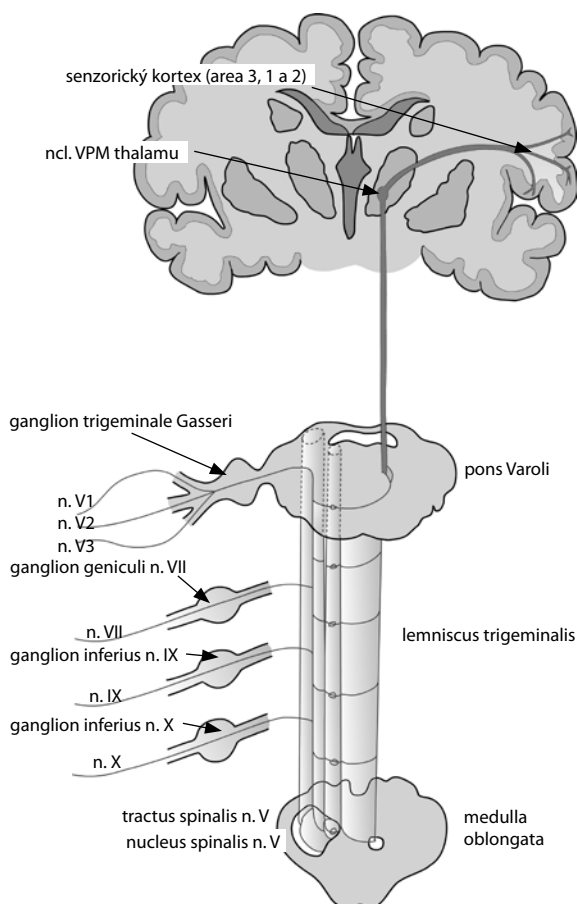
Obr. 1. Senzitivní inervace hlavy a části krku

1.2. Centrální dráhy bolesti

Percepce chladu, tepla a bolesti z oblasti hlavy a obličeje je vedena trigemino-thalamicou drahou, která má analogii se spino-thalamicým traktem vedoucím tyto kvality ze zbytku těla. Přepojovací jádra v oblasti hlavy patří n. V. (obr. 2). Přepojují se v nich však i somatosenzitivní vlákna z n. VII., n. IX. a n. X. Vlákna všech zmíněných sestupují v míše do segmentu C2. Epidurálně v cavum trigeminale Meckeli při hrotu pyramid jsou zde v ganglion trigeminale Gasseri, obdobně jako v ganglion spinale, uloženy pseudounipolární buňky s dendrity přicházejícími senzitivními větvemi n. V. Ventrální část spinálního traktu a orální část jádra n. V. dostávají nociceptivní impulsy z ohraničené oblasti kolem oka, nosu a rtů, mandibulární vlákna leží dorzomediálně. Postupně se přidávají vlákna z n. VII., n. IX. a n. X. s přepojením v ganglion superius n. IX a n. X. Axonální větve vstupují do mozkového kmene a dělí se na ascendentní a descendentní kolaterály, které probíhají jako tractus spinalis n. V. a končí synapsí u druhého neuronu v nucleus spinalis n. V., který zasahuje z pontu až do horní krční míchy (C2–C3). Vlákna druhých neuronů stoupají z nucleus spinalis n. V. přes střední

čáru v oblongatě do kmene a dále pokračují jako tractus trigemino-thalamicus (lemniscus trigeminalis) k 3. neuronům dráhy do nucleus ventralis posterolateralis s odbočkami do zadních a intralaminárních jader thalamu. Axony třetího neuronu končí v dolní třetině gyrus postcentralis.

Trigemino-thalamická dráha je pouze tříneuronová, vede rychle ostrou, dobře lokalizovatelnou bolest. Je v podstatě »hlavovou« variantou tr. spino-thalamicus. Analogicky se vzestupnými míšními dráhami probíhá též dráha trigemino-retikulo-thalamicá s početným přepojením v retikulární formaci mostu a mezencefala. V těchto spojích jsou vedeny podněty tzv. pomalé difúzní bolesti, část vláken se odpojuje a pokračuje též do mozečku. Dráha trigemino-tektální pak přenáší taktilní a nociceptivní podněty do motorických systémů pro ovlivnění pohybů hlavy a krku.



Obr. 2. Spoje a dráhy n. trigemini (n. V.); ncl. VPM thalamu = ventroposteromediální jádro thalamu

1.3. Neurotransmitery účastníci se v drahách bolesti u migrény

V etiopatogenezi migrény se uplatňuje mnoho mediátorů a neurosubstancí, především serotonin, noradrenalin, acetylcholin, substance P, neuropeptid Y, calcitonin gene related peptid (CGRP) a neurokinin A. Jsou zapojeny do aferentních spojů dráhy bolesti, zprostředkují informace o podnětech z cév, mening a mozkových splavů prostřednictvím n. V., či se jako vazoaktivní působky (např. substance P či calcitonin gene related peptide) účastní procesů regulace krevního průtoku v oblasti mozku působením na cévní stěnu. Jejich výsledným účinkem je kombinace neurogenních i vaskulárních mechanismů.

1.3.1. 5-hydroxytryptamin

5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin) je biogenní amin, který zvyšuje citlivost vazodilatačních vaskulárních receptorů a je označován za nejdůležitější mediátor v patogenezi migrény. Je syntetizován z tryptofanu, prostupuje hematoencefalickou bariérou do neuronů cestou transportního systému LNAAT (large neutral amino acid transporter) spolu s ostatními aminokyselinami: tyrosinem, valinem, leucinem a isoleucinem, s nimiž při transportu soutěží. Proto je jeho vstup ovlivněn jak jeho vlastní koncentrací, tak koncentracemi ostatních aminokyselin. V neuronu je enzymem tryptofanhydroxylázou konvertován na 5-hydroxytryptofan a následně jej enzym aromatická dekarboxyláza aminokyselin mění na serotonin. V tomto procesu se jako kofaktor uplatňuje vitamin B₆. Pomocí monoaminoxidázy (MAO) je serotonin odbouráván na metabolit 5-hydroxyindolactovou kyselinu, která je vylučována likvorovou cestou a krví.

Serotonin se v mozku vyskytuje zejména v rafeálních jádrech retikulární formace, dále v cévách, v enterochromafinních buňkách střevní sliznice a v krevních destičkách. Bylo prokázáno, že se během migrenózní aury vyplavuje do krve a v následné fázi bolesti klesá. Specificky se váže na receptory 5-HT, jichž je v současnosti známo sedm tříd. Ve stěně mozkových tepen jsou převážně receptory 5-HT₁, zatímco v a. temporalis superficialis je většina receptorů typu 5-HT₂. Menigeální tepny obsahují oba typy těchto receptorů. Centrální účinek receptorů 5-HT₁ je převážně inhibiční, účinek receptorů 5-HT₂ je naopak excitační. Oba tyto typy receptorů jsou součástí drah řízení bolesti a nejspíše se účastní vzniku bolestivých impulsů z mozkových cév.

Třída 5-HT₁ jsou aktivátory sekundárního posla, cyklického AMP (cAMP). Receptory 5-HT_{1A} patří mezi autoreceptory na tělech a postsynaptických membránách neuronů, které snižují adenylátcyklázovou činnost. 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} jsou receptory na presynaptické i postsynaptické membráně a mají opět inhibiční funkci. 5-HT_{1C} a 5-HT₂ ovlivňují fosfolipázu C. Skupina receptorů 5-HT₂ jsou postsynaptické receptory a aktivátory druhých poslů. Receptory 5-HT₂ se vyskytují v subkortikální šedé hmotě, mozkové kůře (ve 3. a 5. vrstvě), mozkovém kmeni a míše. Aktivace receptorů 5-HT₃ na postsynaptické membráně otvírá vápníkové kanály. Tyto receptory jsou rozloženy zejména v dolním

kmeni a substantia gelatinosa. Receptory 5-HT₄, 5-HT₆ a 5-HT₇ jsou postsynaptické a prostřednictvím cAMP stimulují buněčné enzymy. Funkce 5-HT₅ není zcela známa.

Moderní léčba migrény zahrnuje převážně agonisty serotoninu, které působením právě na receptorech 5-HT₁ vedou stejným způsobem jako serotonin ke snížení průtoku krve v mozku. Bylo prokázáno, že agonisté 5-HT₁ (sumatriptan a zolmitriptan) mohou blokovat endoteliální změny, edém a extravazaci tekutiny z durálních tepen, vyvolané antidromní aktivací n. V. Rovněž jádra zavzatá do centrálních drah bolesti obsahují serotonin. Receptory 5-HT₁ se hojně vyskytují v 1. a 2. vrstvě mozkové kůry, v zadní části hypothalamu, centrální šedé hmotě, nucleu raphe a substantia gelatinosa. Nuclei raphe a substantia gelatinosa se účastní endogenního systému řízení bolesti a jsou vstupní branou pro bolestivé impulsy z míchy.

1.3.2. Noradrenalin

Noradrenalin patří spolu s adrenalinem a dopaminem do skupiny katecholaminů. Je to inotropní látka s převahou účinku α a jen nízkým účinkem β_1 . Funkcí noradrenalinu je umožnit krátkodobě v organismu zvýšenou aktivitu, zvyšuje úroveň aktivity v celém těle během dne, urychluje srdeční tep, zvyšuje rozklad glykogenu na jednodušší monosacharidy a působí vazodilataci v kosterních svalech. Má rovněž význačnou roli v endogenním systému řízení bolesti, je nazýván neurotransmiterem vzrušení, podílí se na vzniku emocí úzkosti a také na procesech učení. Jeho hlavní zdroj v mozku je locus coeruleus na spodině IV. komory, odkud je transportován difúzně do mozkové kůry, mozečku a míchy jako součást vzestupného retikulárního aktivačního systému.

Noradrenalin je tvořen z tyrosinu cestou přes dopa enzymy tyrosinhydroxylázou, dopadekarboxylázou a dopamin- β -hydroxylázou. Tyrosin soutěží s ostatními aminokyselinami (viz výše) při transportu přes hematoencefalickou bariéru. Odbourává se enzymy katechol-O-methyltransferázou (COMT), MAO a reduktázami. Konečný metabolit je 4-hydroxy-3-methoxyfenylethylglykol, který se vylučuje močí.

Mezi adrenergní receptory, které odpovídají na noradrenalin, patří synaptické autoreceptory i postsynaptické receptory: α_1 , α_2 , β_1 a β_2 . Všechny jsou metabotropní, působí dlouhodobě aktivací intracelulárních enzymů. Receptor α_1 aktivuje buněčné enzymy fosfolipázy C, ovlivňuje změny v buněčném metabolismu včetně aktivity enzymů, exprese genů a syntézy bílkovin. Většina noradrenalinových autoreceptorů je typu α_2 a jsou spojeny s inhibicí jiného enzymu, adenylylcyklázy, přes inhibiční protein a snížení produkce cAMP. Působí rovněž zvýšení propustnosti iontů K⁺ a snížení propustnosti iontů Ca²⁺ do buňky. Receptor β_1 zvyšuje adenylylcyklázovou aktivitu, následně i produkci cAMP. Noradrenalinové postsynaptické receptory jsou většinou receptory β_2 zvyšující cAMP, ale v některých případech mohou mít i inhibiční účinek na akční potenciály.

Znalost adrenergních receptorů umožňuje použití léků, které se na ně specificky vážou. Beta-blokátory (tj. antagonisté β -receptorů) se používají ke snížení vlivu sympatiky na různé orgány. Agonisté adrenergních receptorů zvyšují tonus sympatického nervového systému, který produkuje noradrenalin v terminálních synapsích.

1.3.3. Acetylcholin

Acetylcholin je předpokládáný transmitter v thalamických synapsích. Vnímavá oblast neuronů ve ventro-postero-mediálním jádru thalamu, která odpovídá na stimulaci z hlavových cév, se po iontoforetickém podání acetylcholinu rozšiřuje, a naopak snižuje po podání muskarinového antagonisty, atropinu.

1.3.4. Peptidy

Neuropeptid substance P byl prokázán ve vláknech n. V. zásobujících a. cerebri media, v sinus sagitalis superior a v tepnách měkkých plen. Předpokládá se, že substance P hraje důležitou roli v přenosu impulsů v první synapsi dráhy bolesti, jakož i ve vyvolání vazodilatace při antidromním uvolnění ze zakončení n. V. Opiátové peptidy se uplatňují v supraspinální dráze řízení bolesti jako inhibiční transmittery pro interneurony, snižují vstup bolestivých impulsů v synapsích prvního řádu v nucleus caudalis a v horní krční míše.

Peptidy se uplatňují i v autonomním přenosu. Neuropeptid Y a peptid YY působí spolu s noradrenalinem v sympatických zakončeních. Naopak vazomotorní intestinální peptid a peptid histidin-isoleucin (PHI) se spolu s acetylcholinem vyskytují v parasympatických synapsích. Trigeminovaskulární systém obsahuje substanci P, calcitonin gene related peptid a neurokinin A.

1.3.5. Kyselina γ -aminomáselná kyselina

Kyselina γ -aminomáselná kyselina (GABA) je inhibiční neurotransmitter v interneuronech, zodpovědných za tok impulsů bolesti v nucleus caudalis, v nucleus principalis a v míše, někdy spolu s glycinem.

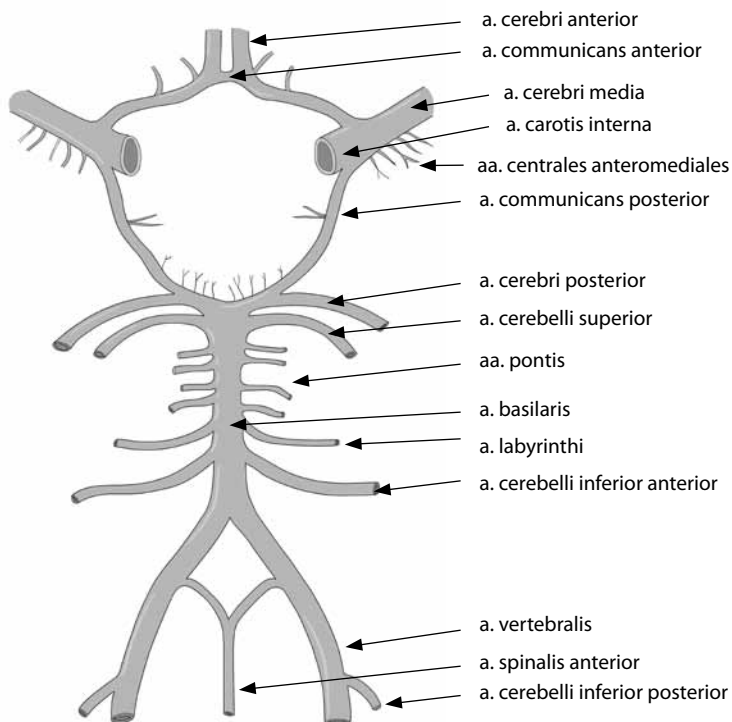
1.4. Endogenní systém řízení bolesti

Stimulace periaquedukální šedi mezencefala hraje důležitou roli v inhibici bolestivých impulsů, neboť je nadřazenou strukturou »vrátkovému systému«. Potlačuje výboje neuronů druhého řádu v míše a u zvířat i u lidí vyvolává analgezii. Tento efekt je nejspíše způsoben spoji periaquedukální šedi s nucleus raphe magnus, který jako transmittery obsahuje excitační aminokyseliny a neurotensin. Nucleus raphe magnus se projikuje zadními míšními rohy a spinálním traktem n. V. Předpokládá se, že serotoninergní zakončení vláken ze synapsí nucleus raphe magnus obsahují enkefalin a GABA, které střídavě aktivují neurony regulující vnímání bolesti. Nucleus raphe magnus dostává aferentní noradrenergní vlákna a jeho eferentní spoje s locus coeruleus využívají serotonin. Je dokázáno, že systém potlačující bolest je excitován kolaterá-

lami ze vzestupné dráhy bolesti a inhibován neurony z oblasti nucleus raphe dorsalis a přilehlé retikulární formace.

1.5. Mozková cirkulace a její řízení

Mozková tkáň je velmi citlivá na dodávky kyslíku. Celkový průtok krve mozkem však zůstává poměrně stálý, přestože lokálně dochází k rozdílům v souvislosti s nervovou aktivitou. V regulaci průtoku se uplatňuje střední nitrolební tlak, místní tepenný a žilní tlak, lokální konstriktce a dilatace mozkových arteriol a samozřejmě i viskozita krve. Odkysličená krev je z mozku odváděna systémem povrchových a hlubokých mozkových žil a sinů tvrdé pleny mozkové (sinus sagittalis, transversus, sigmoideus, cavernosus, petrosus superior et inferior, rectus) do v. jugularis interna. Menší část spadá do povodí oftalmických a pterygoideálních žilních plexů, část je přes spojky drénována do povrchových žil lebečních pokrývek a do systému paravertebrálních žil v míšním kanálu. Mozkové žíly mají tenké stěny, jsou silnější než mozkové tepny, chybějí jim chlopně a jsou navzájem propojené četnými anastomózami.



Obr. 3. Tepenné zásobení mozku

Prívod okysličené krve do mozku zajišťuje Willisův okruh, kam je krev přiváděna dvěma vnitřními karotickými tepnami (arteria carotis interna sinistra et dextra) a dvěma vertebrálními tepnami (aa. vertebrales) (obr. 3). Vertebrální tepny se spojují na úrovni mozkového kmene v bazilární tepnu (a. basilaris), ze které odstupují pontinní tepny k mostu (aa. pontis), horní pravá a levá mozečková tepna (a. cerebellaris superior sinistra et dextra) a zadní komunikanta (a. communicans posterior). Vlastní arteriální Willisův okruh vzniká propojením toku krve z vertebrobasilárního řečiště s krevním proudem přicházejícím do mozku z vnitřních karotid právě zadními komunikantami. Z Willisova okruhu odstupují tři páry hlavních mozkových tepen, tedy aa. cerebri anteriores, propojené vzájemně krátkou přední komunikantou (a. communicans anterior), aa. cerebri mediae a aa. cerebri posteriores.

Rozšíření nebo posun intrakraniálních tepen je známou příčinou bolesti hlavy. Rozšíření tepny způsobuje pulsující kvalitu těžké bolesti hlavy a je příčinou přecitlivělosti k pohybu či fonofobie, což je pro migrénu typické. Naopak během aury se mozkový krevní průtok (CBF) snižuje. Za normálních okolností zůstává CBF i přes poměrně široké variace v perfúzním tlaku konstantní. Pokud se krevní tlak zvyšuje, musejí se mozkové tepny zúžit, aby udržely konstantní tlak. Naopak při poklesu krevního tlaku se tepny rozšiřují, což je dáno reakcí hladkých svalových buněk ve stěně mozkových tepen a jen slabě ovlivňováno sympatickou inervací. Autoregulace je zachována i během migrenózní aury.

1.5.1. Vliv nitrolebního tlaku

Protože jsou u dospělých jedinců mozková tkáň, mícha, likvor a cévy společně uzavřeny v neměnném prostoru vymezeném lebkou, pak součet jejich objemů musí být vždy také konstantní (Monroova-Kellieho doktrína). Při intrakraniální hypertenzi vzrůstá tlak a mozkové cévy jsou stlačovány. Podobně růst žilního tlaku mění tlak intrakraniální, a tedy snižuje průtok krve mozkem, neboť se sníží efektivní perfúzní tlak a zároveň dochází ke kompresi mozkových cév.

1.5.2. Krevní tlak a autoregulace průtoku mozkovou tkání

Mozek tvoří asi jen 2 % tělesné váhy, přesto jím každou minutu proteče 12–14 % celkového minutového objemu krve. Stálý průtok krve je v mozku udržován i při změnách arteriálního tlaku krve v rozmezí od 65 do 140 torrů. Autoregulace má latenci 30–120 sekund. Výsledný průtok je ovlivňován především odporem mozkových cév v závislosti na změně průsvitu na arteriolární úrovni.

Při poklesu středního arteriálního tlaku pod 65 torrů se stává kompenzační vazodilatace mozkových cév nedostatečnou a dochází k poklesu průtoku krve mozkem. Naopak při vzestupu mozkového perfúzního tlaku nad hodnoty 140 torrů již nestačí vazokonstrikce mozkových cév zabránit zvýšenému průtoku krve mozkem a může dojít k narušení hematoencefalické bariéry a vazogennímu edému mozku.

1.5.3. Nervové mechanismy řízení průtoku

Neurogenní kontrola hraje v regulaci mozkové cirkulace jen minoritní roli. Mozkové tepny jsou obaleny sítí sympatických postganglionálních vláken, které mohou regulovat jejich průsvit.

Sympatická inervace aktivovaná převážně z baroreceptorů aortálního oblouku a karotického sinu pochází z horních tří hrudních míšních segmentů s pokračováním přes cervikální ganglia a je vedena cestou sympatických perivaskulárních plexů v adventicii cévní stěny a. carotis externa, kde vyvolává její zúžení či rozšíření. Právě rozšíření větví této tepny vede ke zrudnutí tváře, neboť sympatická inervace obličeje obsahuje jak vlákna pro vazokonstrikci, tak pro vazodilataci. Výrazná stimulace sympatiku se vzestupem systémového arteriálního tlaku má vliv na autoregulační mechanismy. Zvyšuje arteriální a arteriolární napětí, brání pasivnímu zvýšení průtoku krve, porušení propustnosti hematoencefalické bariéry s následným přestupem tekutiny do intersticia a vzniku edému. Náhlá systémová hypertenze je tedy za současného dráždění sympatiku lépe snášena a může docházet k většímu vzestupu tlaku při zachování konstantního průtoku. Cervikální sympatektomie, nebo naopak stimulace sympatiku proto mohou ovlivnit rozsah krevního tlaku, ve kterém je mozková tkáň schopná udržovat konstantní průtok. Blokáda ganglion stellatum působí jednostranný vzestup teploty obličeje způsobené uvolněním vazokonstrikčního tonu.

1.5.4. Metabolické mechanismy řízení

Metabolické působky ovlivňují především lokální průtok krve. V klidu protéká mozkovými hemisférami cca 48–53 ml/100 g/min, šedou hmotou cca 69 ml/100 g/min, zatímco bílou hmotou jen cca 28 ml/100 g/min. Regionální mozkový průtok se rychle zvyšuje v závislosti na metabolických požadavcích či korové aktivitě právě při sníženém pH, vzestupu draslíkových iontů, snížení kalcia a vyplavení adenosinu. Jako nejúčinnější vazodilatátor v mozkové cirkulaci působí vzestup arteriálního $p\text{CO}_2$ (hyperkapnie), zatímco hypokapnie vyvolává vazokonstrikci, patrně zprostředkovanou perivaskulárním pH.

1.5.5. Humorální vazoaktivní látky

Serotonin působí u lidí vazokonstrikci velkých tepen a žil, rozšiřuje arterioly a kapiláry, nemá však významný vliv na mikrocirkulaci v mozkové kůře, ani samostatně neovlivňuje regionální mozkový průtok. Jeho efekt je přímo závislý na preexistujícím vaskulárním tonu a jeho dávce. Angiograficky bylo prokázáno, že má větší efekt na a. carotis externa oproti a. carotis interna.

Efekt prostaglandinu E_1 je omezen na rozšíření a. carotis externa, vnitřní karotidu nepostihuje. Noradrenalin, adrenalin a prostaglandin F_{2a} zužují více povodí a. carotis externa než a. carotis interna, naopak acetylcholin, bradykinin a histamin rozšiřují obě karotická povodí. Vertebrobasilární povodí je na tyto vazoaktivní látky rezistentní.