

Boleť hlavy a sclerosis multiplex

MUDr. Soňa Feketová

1. neurologická klinika FNŠP a LF UK Bratislava

Boleť hlavy nie je všeobecne považovaná za symptóm sclerosis multiplex (SM), avšak viacero štúdií potvrdilo, že u pacientov s SM sa vyskytuje častejšie v porovnaní s kontrolnými skupinami alebo celkovou populáciou. Jej výskyt sa uvádza v rozmedzí 4–61,8 %, v závislosti od jednotlivých štúdií. Môže byť prvým príznakom ochorenia SM, alebo sa manifestuje v jeho priebehu. Najčastejším typom bolesti hlavy pri SM je migréna bez aury a tenzná bolesť hlavy, menej často cluster headache. Málo identifikovaná, no vysoko charakteristická je intenzívna bolesť hlavy v záhlaví spojená s akútnou demyelinizáciou postihujúcou štruktúry vo fossa posterior. Boleť hlavy môže byť asociovaná v MRI obraze s masívnym výskytom veľkých supratentoriálnych zápalových lézií alebo lézií lokalizovaných v pons. Boleť hlavy býva prítomná aj v rámci liečby interferónmi a pri súčasne prebiehajúcej depresii. Vzhľadom na zvýšené riziko bolesti hlavy u pacientov s SM je u tejto skupiny pacientov vhodná preventívna liečba s cieľom zmiernenia ťažkostí a zlepšenia kvality života.

Kľúčové slová: bolesť hlavy, sclerosis multiplex, migréna, neuralgia trigeminu, demyelinizačná lézia, MRI, liečba interferónom.

Headache and Multiple Sclerosis

Headache is not generally considered as a symptom of multiple sclerosis (MS). Several studies, however, have confirmed that headache is more common in MS patients when compared to control groups or general population. Its occurrence is reported in 4% to 61.8%, depending on individual studies. Headache may be the first sign of MS or may be manifested in the course of the disease. The most common type of headache in MS patients is migraine without aura and tension-type headache; cluster headache is less frequent. Less well-recognized but highly characteristic is intense headache in the nape of the neck associated with acute demyelination affecting fossa posterior structures. In MRI scans, headache may be associated with massive occurrence of large supratentorial inflammation lesions or lesions located in the pons area. Headache is also present as part of interferon treatment, and with simultaneously occurring depression. Since MS patients are more susceptible to headaches, preventive treatment aimed at alleviating distress and improving the quality of life is recommended.

Key words: headache, multiple sclerosis, migraine, trigeminal neuralgia, demyelinating lesion, MRI, interferon treatment.

Neurol. pro praxi 2010; 11(4): 261–264

Zoznam skratiek

SM – sclerosis multiplex

IHS – International Headache Society, Medzinárodná spoločnosť pre bolesti hlavy

N.V – nervus trigeminus

MRI – magnetická rezonancia

EDSS – Expanded Disability Status Scale

DMT – disease-modifying treatment, liečba ovplyvňujúca ochorenie

IFN – interferón

GA – glatirameracetát

RR – relaps-remitujúca forma

PRISMS – Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) sa manifestuje vo forme rôznych symptómov v závislosti od lokalizácie lézií. Tieto symptómy zahŕňajú hlavne poruchy zraku, zmeny citlivosti a hybnosti a kognitívnu dysfunkciu. Boleť sa vyskytuje u 29–86 % pacientov s SM a najčastejšie sa prejavuje vo forme neuralgie trigeminu, neuropatickej a somatickej bolesti. U 12 % pacientov je najhorším

príznakom SM, zatiaľ čo u 68 % pacientov nie je liečbe bolesti venovaná dostatočná pozornosť. Boleť hlavy nie je všeobecne považovaná za symptóm sclerosis multiplex, no viacero štúdií potvrdilo súčasný výskyt týchto dvoch chorobných stavov.

Prevalencia bolesti hlavy pri SM

Literárne údaje zamerané na prevalenciu bolesti hlavy pri SM a bolesť hlavy ako prvotný príznak SM vykazujú diskrepantné výsledky. Vzájomné porovnávanie štúdií je ťažké vzhľadom na rozdielnu metodiku, dizajn štúdie, typ populácie a rôzne diagnostické kritériá. Výsledky viacerých štúdií, väčšinou prospektívnych, založených na kritériách IHS (2004) pre diagnózu a klasifikáciu bolesti hlavy, však ukazujú, že výskyt bolesti hlavy u pacientov s SM je vyšší ako v kontrolnej skupine a bežnej populácii.

Prevalencia bolesti hlavy pri SM sa uvádza v závislosti od jednotlivých štúdií v širokom rozmedzí od 4 % do 61,8 % (tabuľka 1). Uvádzané rozdiely vyplývajú z rozdielneho dizajnu a iných kritérií štúdií.

U 69,6 % pacientov s SM je bolesť hlavy prítomná už pred vznikom SM (Vacca a kol., 2007). Boleť hlavy môže byť prejavom ataku SM i prvým príznakom tohto ochorenia. Prevalencia bolesti hlavy ako prvého príznaku SM sa udáva v rozmedzí od 1,6 % do 28,5 % v závislosti od jednotlivých štúdií (tabuľka 1).

Kurtzke (1968) označil bolesť hlavy ako „minor MS onset symptom“ (sekundárny počiatočný príznak SM) s variabilnou frekvenciou výskytu. Uvádza dve štúdie, pričom v prvej, retrospektívnej štúdii bola bolesť hlavy súčasťou prvého ataku SM u 9,9 % pacientov, zatiaľ čo v druhej, prospektívnej štúdii u 26,1 % pacientov. Boleť ako nezvyčajnú primárnu manifestáciu SM uvádzajú Yetimalar a kol. (2008) u šiestich z 21 asymptomatických pacientov s SM a u 20 z 30 pacientov bez klinických príznakov, ale s nálezom MRI suspektným pre SM. U 11 z nich sa do troch rokov objavili aj klinické príznaky typické pre SM.

U pacientov s SM sa primárne bolesti hlavy vyskytujú častejšie ako v kontrolných skupinách či bežnej populácii. Príčina tejto signifikantnej asociácie nie je objasnená. Vo výskyte jednotlivých

typov bolestí hlavy u pacientov s SM a bez SM nie je výrazný rozdiel (Vacca a kol., 2007).

Gee a kol. (2005) v retrospektívnej štúdii pacientov s SM konštatoval, že z 55,6 % pacientov, ktorí trpia bolesťami hlavy, malo 61,7 % migrénu, 25,3 % tenzné bolesti hlavy a 13 % oba typy bolesti. V skupine SM pacientov s bolesťami hlavy (Rolak a Brown, 1990) bolo 41 % prípadov hodnotených ako migrenózne bolesti a 22 % ako tenzné bolesti hlavy. Watkins a Espir (1969) zistili migrenóznou bolesť u 27 % pacientov s SM v porovnaní s 12-percentným výskytom u všeobecných neurologických pacientov porovnateľných vekom, pohlavím i mierou funkčnej neschopnosti.

V rozpore s vyššie uvedenými štúdiami sú výsledky populačnej štúdie realizovanej na nemeckej populácii (Putzki a kol., 2009). Autori štúdie zistili ročnú prevalenciu migrény u pacientov s SM na úrovni 24,6 % oproti 39,9 % v kontrolnej skupine. Prevalencia migrény v kontrolnej skupine je však výrazne vyššia oproti prevalencii migrény (27,5 %) zistenej v nemeckej populácii a tiež oproti štúdiám z Európy a USA (Putzki a kol., 2009). Za vyššiu prevalenciu migrény v kontrolnej skupine v porovnaní s doterajšími štúdiami môže podľa autorov aj skutočnosť, že do výsledku boli zahrnutí pacienti s možnou migrénou a kombináciou migrény a tenznej bolesti hlavy. Prevalencia tenznej bolesti hlavy u pacientov s SM (37,2 %) sa výrazne neodlišovala od kontrolnej skupiny (34,4 %), iba vo vekovej skupine do 31 rokov bola vyššia u pacientov s SM.

Etiológia a základné charakteristiky bolesti hlavy pri SM

U pacientov s SM sa vyskytujú jednak primárne bolesti hlavy, ktorých príčina nie je jednoznačne známa, jednak sekundárne bolesti hlavy, ktoré sú priamym následkom samotného ochorenia SM.

Primárne bolesti hlavy u pacientov s SM v porovnaní s pacientmi bez SM nemajú žiadne špecifické charakteristiky a nemajú tendenciu meniť svoj charakter ani po vzniku SM (Vacca a kol., 2007). Nekorelujú s dĺžkou trvania ochorenia, jeho začiatkom ani stupňom funkčného zneschopenia podľa Kurtzkého stupnice EDSS (Villani a kol., 2008).

Z primárnych bolestí hlavy sa vyskytuje najčastejšie migréna bez aury a bolesť hlavy tenzného typu. Zatiaľ čo migréna je častejšia u relaps-remitujúcej (RR) formy ochorenia, výskyt tenznej bolesti hlavy je častejší u sekundárne progresívnej formy SM (Villani a kol.,

Tabuľka 1. Prehľad výsledkov štúdií o prevalencii bolesti hlavy u pacientov s SM

Autor štúdie	Počet pacientov/ kontrolná skupina	% s bolesťou hlavy	% s bolesťou hlavy ako prvým príznakom SM
Abb a Schaltenbrand (1)	1 420	37,5	8
Kurtzke a kol. (17)			
Retrospektívna	293	N	9,9
Prospektívna	234	N	26,1
Watkins a Espir (38)	100/100	27/12	N
Freedman a Gray (12)	1 113	4	1,6
Rolak a Brown (31)	104/100	52/18	6,7
D'Amico (9)	116	57,7	1,7
Gee (13)	277	55,6	N
Vacca (36)	238/238	51,3/23,9	5,5
Villani (37)	102	61,8	N
Yetimalar (40)	21	–	28,5
Martinelli Boneschi (23)	428	35,5	N
Nicoletti (25)	151/101	57,4/37,2	N
Putzki (30)	491/447	56,2/72,7	N
N = nie je uvedené			

2008). Tenzná bolesť hlavy sa viaže na vyšší vek a mužské pohlavie (Villani a kol., 2008). Viacerí autori potvrdili, že migréna u pacientov s SM je častejšia u žien (Martinelli Boneschi a kol., 2008; La Mantia, 2009; Putzki a kol., 2009).

Okrem vyššie uvedených typov primárnych bolestí hlavy sa vyskytujú aj prípady oftalmoplegickej migrény, komplikovanej migrény, cluster headache a SUNCT syndróm.

Bolesť hlavy pri SM môže byť spôsobená aj samotným ochorením. Lokalizácia demyelinizačnej lézie by mohla byť v niektorých prípadoch strategická. Akútna trigeminálna autonómna bolesť hlavy a okcipitálna neuralgiformná bolesť môžu byť prejavom demyelinizačnej lézie v mozgovom kmeni alebo v mieche v oblasti C1–C2. U pacientov s izolovanou kmeňovou léziou bývajú prítomné silné bolesti hlavy s diplopiou, trigeminálna neuralgia alebo ataky cluster headache, ktoré zvyčajne ustúpia po kortikoterapii. Bolesť hlavy sa typicky vyskytuje aj pri optickej neuritíde.

Najčastejšie typy bolesti hlavy podľa kritérií IHS vyskytujúce sa pri SM

Migréna

Najčastejším typom bolesti hlavy pri SM je migréna a migrenózna bolesť. Zdá sa, že rozhodujúcim faktorom zodpovedným za prítomnosť migrény u pacientov s SM sú demyelinizačné lézie v mozgovom kmeni.

Ako vidno zo zobrazovacích štúdií, vývoj bolesti podčiarkuje demyelinizácia kmeňových

štruktúr, hlavne oblasti mezencefalu, ktoré sa zúčastňujú na modulácii bolesti (D'Amico, 2004; Gee, 2005). Týmito štruktúrami sú nucleus raphe dorsalis (serotonergné), locus coeruleus (noradrenergné) a periakveduktálna šedá hmota (modulačné centrum nociceptívnych informácií medzi miechou a talamokortikálnymi štruktúrami, ktoré môže zahŕňať aj nucleus ruber, substantia nigra a niektoré hypotalamické oblasti (Gee, 2005). Túto teóriu podporuje vysoká incidencia plakov v mozgovom kmeni u pacientov s SM a migrénou.

Funkčné zmeny nucleus ruber, substantia nigra a periakveduktálnej šedej hmoty, t.j. oblasti, ktoré zohrávajú úlohu v genéze bolesti a bolestivých stimulov, zohrávajú úlohu aj pri vzniku migrenózneho ataku, pričom nie je rozdiel medzi migrénou s aurou a bez aury (Tortorella a kol., 2006). Najlepším vysvetlením týchto zmien je ischemia zapríčinená opakovanou redukciou krvného prietoku. Podobné výsledky boli zistené aj pri SM pacientov s migrénou v porovnaní s SM pacientmi bez migrény, čo poukazuje na to, že poškodenie jadier mozgového kmeňa hrá dôležitú úlohu pri vzniku migrény nezávisle od jej príčiny.

Koexistenciu migrény a SM je možné objasniť viacerými spoločnými mechanizmami. Epidemiologické štúdie SM i migrény poukazujú na najnižšie riziko výskytu týchto ochorení u afrického a ázijského obyvateľstva, zatiaľ čo vysoký výskyt sa uvádza u beloškého obyvateľstva. Rodinná predispozícia, mladý vek a ženské pohlavie sú spoločnými predisponujúcimi faktormi oboch chorobných stavov, a tak ich možno považovať za prídavný rizikový faktor.

Nové dôkazy z oblasti výskumu SM označujú toto neurologické ochorenie ako „získanú kanálopatiu“, kde zohráva úlohu najmä hyperregulácia káliových (K) kanálov a poškodená génová expresia senzoricko-špecifických sodíkových (Na) kanálov demyelinizovaných Purkyňových buniek. Dysregulácia génovej expresie Na-kanálov pri SM vedie k nedostatočnej remyelinizácii a kontinuálnym výbojom akčných potenciálov, čo má za následok vznik bolesti. Podobne je aj migréna považovaná za kanálopatiu (Waxman, 2001) s dysfunkciou iónových kanálov, kde abnormálna aktivita Na-kanálov vedie k hyperexcitabilite nervových štruktúr s následným vznikom migrény.

Migrénózne prejavy sú výraznejšie počas exacerbácie SM a ako prvý príznak alebo atak SM. Predpokladá sa, že dysregulácia serotonergných dráh spôsobí porušenie hematoencefalickej bariéry s následným neurónovým poškodením.

Migréna asociovaná s SM a/alebo interferónovou (IFN) liečbou môže byť zapríčinená náhlým nárastom prozápalových cytokínov ako sú IL 6, IFN-gama a prostaglandíny (Khromov, 2005). Cieвне bolesti hlavy môžu spôsobiť poškodenie steny ciev alebo hematoencefalickej bariéry, čo podporí vývoj imunitnej odpovede v mozgu vedúcej k SM. Na podporu imunitného mechanizmu slúži aj skutočnosť, že znížený počet cytotoxických T8 lymfocytov (supresorov) charakterizuje migrénu aj SM.

Zorzon a kol. (2003) uvádzajú migrénu ako druhý najviac asociovaný rizikový faktor pre vývoj SM (OR 8,7, 95 % CI). Zistili aj komorbiditu SM s migrénou (OR 13,5, 95 % CI), autoimunitnými ochoreniami (OR 6,8, 95 % CI) a vakcináciou proti osýpkam (OR 92,2, 95 % CI). Presná etiológia a patogenéza týchto dvoch ochorení nie je známa.

Výskum mechanizmov a príčin častejšieho simultánneho výskytu SM a migrény vedie k zlepšeniu poznania oboch týchto stavov s cieľom prevencie a liečby týchto dvoch v súčasnosti nevyliciteľných a kvalitu života ovplyvňujúcich ochorení.

Cluster headache

Cluster headache je relatívne vzácné, no veľmi nepríjemné ochorenie, charakterizované epizodickým výskytom záchvatov extrémne silných periorbitálnych bolestí spojených s autonómnymi príznakmi. U väčšiny pacientov nie je toto ochorenie spojené so štrukturálnou léziou mozgu. Len u 3–5 % pacientov je ochorenie asociované s léziou mozgu, ktorou je najčastejšie tumor, arteriovenózna malformácia, aneurizma, trauma a infekcia. V literatúre sa popisujú

aj prípady pacientov s typickými atakmi cluster headache ako iniciálnym symptómom SM. MRI nálezy týchto pacientov poukazujú na prítomnosť demyelinizačnej lézie v oblasti mozgového kmeňa alebo koreňov N. V.

Patofyziologický mechanizmus bolesti nie je jednoznačný. Demyelinizačná lézia pravdepodobne stimuluje trigeminovaskulárny systém cestou aferentných vlákien N. V v zadnej jame, čo následne vedie k bolesti v podobe sekundárnej cluster headache. Avšak vzhľadom na to, že napriek chirurgickému zákroku s kompletným preťatím senzitivných koreňov N. V u pacientov bolesť pretrváva, je možné, že bolesť môže byť generovaná primárne v mozgu.

Neuralgia trigeminu (sekundárna bolesť hlavy podľa IHS)

Neuralgia trigeminu je u pacientov s SM relatívne bežná. Jej prevalencia je 1–2 %, čo je približne 20-krát častejšie ako u bežnej populácie.

U pacientov s neuralgiou N. V je prevalencia SM omnoho vyššia ako by sa očakávalo. Veľké retrospektívne populačné štúdie konštatovali SM u 2–8 % pacientov s neuralgiou N. V, čo je 20-krát viac ako očakávaná prevalencia SM v danej populácii.

U pacientov s SM býva neuralgia trigeminu častejšie bilaterálna (11–31%), postihuje hlavne prvú vetvu nervu a vyskytuje sa ako prvý príznak SM u pacientov o 10 rokov mladších oproti pacientom bez SM (De Simone, 2005).

Bolesť hlavy spojená s optickou neuritídou (sekundárna bolesť hlavy podľa IHS)

Optická neuritída je bežná u pacientov s SM. Ako iniciálny symptóm sa vyskytuje približne u 20 % pacientov a môže byť spojená s bolesťou. Bolesť je prítomná približne u 90 % pacientov a zvyčajne je mierna (Compston a kol., 2006). Pociťovaná je hlavne „v oku“ a zväčša sa pohybuje vo frontálnej časti hlavy. Niekedy je prítomná veľmi silná bolesť oka spojená s bolesťou celej hlavy. Príčinou bolesti pri optickej neuritíde je „natiehnutie“ dury okolo zapáleného a opuchnutého optického nervu. Bolesť je podstatne častejšia pri retrobulárnej neuritíde (Compston a kol., 2006).

Vzhľadom na to, že existuje veľmi málo štúdií zaoberajúcich sa bolestivou optickou neuritídou, diagnostické kritériá sú kontroverzné a nie všeobecne používané. Potrebný je ďalší výskum zameraný na prevalenciu tohto špecifického bolestivého stavu u pacientov s SM.

Bolesť hlavy a DMT

DMT (disease-modifying treatment) je bežne používaná dlhodobá liečba interferónom beta, glatirameracetátom (GA), natalizumabom a eventuálne ďalšími imunomodulačnými alebo imunosupresívnymi liekmi, ktorej cieľom je stabilizácia priebehu ochorenia SM.

Výsledky systematického literárneho prehľadu poukazujú na to, že bolesť hlavy sa podstatne častejšie vyskytuje u pacientov liečených IFN-beta v porovnaní s placebom. Štúdie uvádzajú, že liečba interferónom sa spája so zhoršením už existujúcich primárnych bolestí hlavy v zmysle nárastu ich frekvencie a intenzity, ako aj vzniku „de novo“ bolestí hlavy, najmä v priebehu prvých mesiacov liečby (La Mantia, 2006; Pöhlmann, 2002). Frekvencia a intenzita bolesti hlavy nezávisí od typu, dávky ani spôsobu aplikácie interferónu, skôr od frekvencie jeho podávania (Villani a kol., 2008).

D'Amico a kol. (2004) vo svojej štúdii 137 pacientov s SM, z ktorých 51 bolo liečených IFN-beta, uvádzajú vznik „de novo“ bolestí hlavy u 40 % pacientov po začatí liečby IFN-beta.

V štúdii PRISMS (Gold a kol., 2005) bola bolesť hlavy popisovaná ako nežiaduci účinok užívania IFN-beta-1a nesúvisiaci s „flu-like“ syndrómom (príznakmi podobnými chrípke), ktorý sa pri tejto liečbe bežne uvádza. Bolesť bola mierna, vyskytovala sa v prvých mesiacoch po začatí liečby a bola prítomná u 71 % pacientov.

La Mantia a kol. (2006) uvádza vyšší výskyt bolesti hlavy u pacientov liečených IFN-beta oproti pacientom liečeným GA a Azathioprimom (72 % oproti 54 %). Prevalencia migrény a tenznej bolesti hlavy bola v tejto štúdii vyššia ako v iných podobných prácach. Na rozdiel od uvedených autorov Vacca a kol. (2007) konštatovali, že bolesť hlavy po začatí liečby IFN-beta zostávala nezmenená alebo sa zmiernila. Martinelli Boneschi a kol. (2008) nenašli významný rozdiel v prevalencii bolesti hlavy u pacientov s SM liečených IFN-beta a GA. Podobne Putzki a kol. (2009) nezistili rozdiel vo výskyte bolesti hlavy u pacientov liečených IFN-beta a GA. Zároveň nepotvrdili vyšší výskyt migrény a tenznej bolesti hlavy u pacientov liečených DMT oproti neliečeným pacientom s SM.

V doposiaľ jedinej prospektívnej štúdii porovnávajúcej bolesť hlavy u pacientov liečených IFN-beta a GA (Pöhlmann a kol., 2002) došlo k nárastu existujúcich bolestí hlavy o 30 % po začatí liečby IFN-beta oproti 6 % pri liečbe GA. Na jednoznačné posúdenie vplyvu DMT na bolesť hlavy u pacientov s SM sú potrebné ďalšie randomizované prospektívne štúdie.

Bolest hlavy pri depresii

Depresia je veľmi častým symptómom SM a často je spojená s bolesťou hlavy.

Podobne ako migréna, i depresia súvisí s nízkou hladinou serotonínu.

Liečba bolestí hlavy

Liečba migrenózných a tenzných bolestí hlavy pri SM sa neodlišuje od všeobecných zásad liečby týchto typov bolestí. Pri migrenózných bolestiach vznikajúcich v dôsledku interferónovej liečby je potrebná hlavne správna preventívna liečba. Khromov (2005) popisuje dobrý efekt pri liečbe Amitriptylínom. V prípade nezvládnuteľných bolestí alebo bolestí pretrvávajúcich napriek liečbe je vhodná zmena DMT. Akútne vzniknuté silné bolesti v záhlaví, ktoré môžu byť spojené aj s neurologickou symptomatológiou, sú dobre zvládnuteľné kortikoterapiou.

Záver

Bolesti hlavy sú pri SM častejšie ako v bežnej populácii. Niektoré z nich priamo súvisia s ochorením a sú prejavom ataku ochorenia, eventuálne môžu byť prvým príznakom SM. Preto v prípade migrenózných bolestí hlavy, eventuálne silných bolestí hlavy v záhlaví, je potrebné vylúčiť možnosť SM.

Presný mechanizmus bolesti hlavy pri SM nie je známy. Bolest hlavy u pacienta s SM je príkladom bolestivého stavu, ktorý predstavuje komplex neuropatických, zápalových a muskuloskeletálnych mechanizmov. Pravdepodobným zdrojom migrenózných bolestí hlavy u pacientov s SM sú demyelinizačné lézie v mozgovom kmeni. Ďalším rizikovým faktorom je familiárna predispozícia, mladý vek a ženské pohlavie, čo je súčasne predisponujúcim faktorom pri SM.

Aj keď je bolesť bežným problémom pacientov s SM, zvyčajne ju pacienti pri návšteve lekára spontánne neudávajú, keďže nepredpokladajú, že súvisí s SM. Z tohto dôvodu sú pri vyšetrení pacienta potrebné priame otázky zamerané na jej prítomnosť.

Na detailné posúdenie vzťahu bolesti hlavy a SM, ako aj z dôvodu pretrvávajúcich rozdielnych názorov na to, či môže byť bolesť hlavy prvým príznakom ochorenia, sú potrebné ďalšie štúdie.

Vzhľadom na závažnosť problematiky a zvýšené riziko bolesti hlavy u pacientov s SM, ako aj v záujme zlepšenia kvality ich života, je potrebné v rámci komplexnej starostlivosti o pacienta venovať bolesti hlavy u pacientov s SM zvýšenú pozornosť.

Literatúra

- Abb L, Schaltebrand G. Statistische Untersuchungen zum Problem der multiplen Sklerose. II. Mitteilung des Krankheitsbild der multiplen Sklerose. Deutsch Z Nervenheilkd 1956; 174: 199–218.
- Compston A, McDonald I. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux Ch, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H. McAlpine's Multiple Sclerosis. Fourth Edition. London: Elsevier Inc. 2006: 287–346.
- D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, Bussone G. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. Cephalalgia 2004; 24: 980–984.
- De Simone R, Marano E, Brescia Morra E, Ranieri A, Ripa P, Esposito M, Vacca G, Bonavita V. A clinical comparison of trigeminal neuralgia pain in patients with and without underlying multiple sclerosis. Neurological Sciences 2005; 26(Suppl. 2): s150–s151.
- Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1989; 16: 63–66.
- Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. Headache 2005; 45: 670–677.
- Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J, and PRISMS StudyGroup. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. European Journal of Neurology 2005; 12: 649–656.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. International Classification of Headache Disorders, 2nd Ed. Cephalalgia 2004; (Suppl. 1): 9–160.
- Khromov A, Segal M, Nissinoff J, Fast A. Migraines linked to interferon- β treatment of multiple sclerosis. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2005; 84: 644–647.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Neftzger MD. Studies on natural history of multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica 1968; 44: 467–494.
- La Mantia L. Headache and multiple sclerosis: clinical and therapeutic correlations. Neurological Sciences 2009; 30(Suppl. 1): S23–S26.

- La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis 2006; 12: 476–480.
- Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2008; 14: 514–521.
- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Libertò A, Castiglione A, Laia P, Garifoli A, La Naia F, Maimone D, Sorbello V, Contratto D, Zappia M. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. Cephalalgia 2008; 28: 1163–1169.
- Pöhlmann W, Erasmus LP, Feneberg W, et al. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. Neurology 2002; 59: 636–639.
- Putzki N, Pfrim A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettgenborn B, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. European Journal of Neurology 2009; 16: 262–267.
- Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. Journal of Neurology 1990; 237: 300–302.
- Tortorella P, Rocca Maria A, Colombo B, Annovazzi P, Comi G, Filippi M. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. Journal of Neurological Sciences 2006; 244: 137–141.
- Vacca G, Marano E, Brescia Morra V, Lanzillo R, de Vito M, Parente E, Orefice G. Multiple sclerosis and headache comorbidity. A case-control study. Neurological Sciences 2007; 28: 133–135.
- Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Pizzolato R, Salvetti M, Pozzilli C, Sette G. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study. Neurological Sciences 2008; 29: S146–S148.
- Watkins MS, Espir M. Migraine and multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1969; 32: 35–37.
- Waxman SG. Acquired channelopathies in nerve injury and MS. Neurology 2001; 56: 1621–1627.
- Yetimlar Y, Secil Y, Inceoglu AK, Eren S, Basoglu M. Unusual primary manifestations of multiple sclerosis. New Zealand Medical Journal 2008; 121: 47–59.
- Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, Tommasi MA, Locatelli L, Cazzato G. Risk factors of multiple sclerosis: A case-control study. Neurological Sciences 2003; 24: 242–247.

MUDr. Soňa Feketová

1. neurologická klinika FNŠP a LF UK
Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
sona.feketova@gmail.com