

Kognitivní deficit u chronických migreníků

MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy

Neurologická klinika FN Ostrava a LF Univerzita Ostrava, Katedra neurovřed, Ostrava

Migréna je třetí nejčastější neurologickou nemocí. Zároveň je i jednou z nejvíce hendikepujících nemocí na světě. V České republice je odhadem kolem milionu pacientů s migrénou, z toho nejméně 50 000 žen a mužů trpí migrénou chronickou. Migréna není jen bolest, ale je doprovázena i dalšími příznaky, které nemocným komplikují život. Pacienti s chronickou migrénou si často stěžují na potíže s pamětí a potíže se soustředěním. Nedostatečné soustředění a paměť se dá cíleně trénovat a zlepšovat.

Klíčová slova: migréna, epizodická a chronická migréna, mozková mlha, kognitivní deficit, kognitivní trénink.

Cognitive impairment in chronic migraine

Migraine is the third most common neurological disease. It is also one of the most disabling disease in the world. There are around one million patients with migraine in the Czech Republic. At least 50 000 women and men suffer from chronic migraine. Migraine is not only pain, but is also accompanied by other symptoms that complicate the life of patients. Patients with chronic migraine often complain of memory problems and difficulty concentrating. Insufficient concentration and memory can be trained and improved in a targeted manner.

Key words: episodic and chronic migraine, brain fog, cognitive impairment, cognitive treatment.

Migréna je primárním typem bolestí hlavy. Jedná se o chronické onemocnění, které má závažné dopady na život trpícího jednotlivce. Ovlivňuje život pracovní a sociální, ale i vnímanou kvalitu života. Dle WHO se jedná o 6. nejvíce hendikepující diagnózu a 3. nejvíce invalidizující diagnózu (po CMP a demenci) (Nežádal, 2019). Dle britských výzkumů se roční finanční náklady vynaložené na léčbu migrény pohybují kolem 150 milionů liber a ztráty způsobené neodpracovanými hodinami dokonce kolem 2,25 miliard liber (Steiner, 2016).

Jednotlivý záchvat může až u 80 % pacientů předcházet předzvěst záchvatu, neboli prodrom (nápadné zívání, nápadná únava, chuť na sladké a jídlo, časté močení, žízeň, podrážděnost, agresivita, ztuhlost šíje, průjmy, precitlivělost na světlo, kognitivní potíže) (Recober, 2021).

U části pacientů se může objevit i takzvaná mozková mlha – potíže se soustředěním, potíže s vybavností slov, potíže s dokončením i jednodušších činností (zvyklé pracovní činnosti, telefonování, psaní e-mailů). Tyto potíže se objevují 48–24 hodin před nástupem bolesti a pro některé je mozková mlha předzvěstí přicházející migrény. Předpokládá se, že příčinou mozkové mlhy je kortikálně se šířící deprese (Seng, 2022).

Typickým projevem migrény je pak jednostranná pulzující bolest hlavy střední nebo silné intenzity. Obvykle je doprovázena nepříjemnými vegetativními příznaky – nauzeou, zvracením, foto nebo fonofobií nebo osmofobií. Bolest se zhoršuje fyzickou aktivitou, nemocný preferuje klid na lůžku. Jednotlivý neléčený (nebo neúspěšně léčený) záchvat trvá 4–72 hod. Během záchvatu má nemocný obvykle potíže se soustředěním, obvyklé

činnosti se mu zdají složité a nezvladatelné. U některých lidí může pocit mozkové mlhy přetrvávat i 24 hodin po ukončení bolesti jako takzvaná migrenózní kocovina (Seng, 2022).

Mezi záchvaty je pacient s epizodickou migrénou většinou bez potíží. Bohužel pacienti, kteří trpí chronickou migrénou, tuto mozkovou mlhu pociťují častěji. Vzhledem k tomu, že záchvaty migrény jsou častěji než 15× měsíčně, vnímají potíže se soustředěním výrazněji. Tyto doprovodné příznaky působí pacientům potíže zvláště v pracovním a osobním životě. Vzhledem k tomu, že v České republice je více než 1 milionů migreníků, může se mozková mlha a potíže se soustředěním týkat poměrně velké části populace.

Subjektivně jsou kognitivní potíže mnohdy u chronických migreníků vnímány závažněji než u epizodických migreníků. Chybí jim období zlepšení soustředění, pocit zpomale-



MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy

Neurologická klinika FN Ostrava a LF Univerzita Ostrava, Katedra neurovřed

petra.migalova@fno.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):281-285

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2023

ného a zastřeného myšlení u nich přetrvává prakticky neustále.

Kognitivní screening

Potíže s pamětí jsou v centrech bolesti hlavy referovány velmi často. Po pandemii covidu se staly stížnostmi častějšími, obvykle i v kombinaci s proděláním covidu. Pacienti mají často obavy, zda se u nich nerozvíjí demence. Výsledky publikovaných studií nejsou jednoznačné. Vzhledem k množícím se stížnostem jsme začali pacienty s referovanou poruchou paměti a soustředění odesílat ke kognitivnímu vyšetření.

Celkem bylo vyšetřeno 20 pacientů s chronickou migrénou, pacienti nadužívali analgetika, 15 pacientů nadužívalo triptany, další 4 pacienti nadužívali kombinaci triptanů a kombinovaných analgetik. Všichni tito pacienti absolvovali v minulosti profylaktickou léčbu minimálně jednou skupinou zvyklých profylaktik. Nejčastějšími stížnostmi byla porucha výbavnosti slov a potíže s krátkodobou pamětí.

Všichni pacienti měli dokončené středoškolské vzdělání, pět pacientů mělo dokonce vysokou školu. V souboru převažovaly ženy (18 : 2). Nejmladšímu pacientovi bylo 28 let, nejstaršímu 52 let. Medián trvání migrény byl 20 let. Pacienti měli provedeno zobrazovací vyšetření CNS v horizontu posledních 5 let. U žádného pacienta nebyla popsána atrofie mozku, většina měla na MRI mozku nález nespecifických glióz frontálně nebo frontoparietálně. Žádný z pacientů neměl pozitivní rodinnou anamnézu neurodegenerativního onemocnění.

Všichni zařazení pacienti absolvovali vyšetření pomocí tří standardizovaných testů – MMSE (Mini-Mental State Examination), ACE-R (Addenbrookský kognitivní test) a BDI II (Beckova škála deprese). Pouze u jedné pacientky byl zjištěn pokles MMSE v pásmu stupně mírné kognitivní poruchy (25/30). U žádného dalšího pacienta nebyl zjištěn kognitivní deficit podle MMSE dotazníku (průměrný výsledek 28/30). O skutečný kognitivní deficit se tedy nejednalo. Pokles jsme pozorovali v dotazníku ACE-R, kde byl průměrný výsledek 85/100 (nejlepší dosažený výsledek 92 bodů, nejhorší dosažený výsledek 80 bodů). Jako kontrolní skupinu jsme použili normy pro ACE-R test používaný v České republice, kde

jako hraniční skóre mezi demencí a normální úrovní kognitivních funkcí je považována hodnota 88 bodů pro zdravou populaci věku do 65 let s minimálně středoškolským vzděláním. Většina testovaných pacientů tedy spadala do kategorie mírné kognitivní poruchy. U testovaných převažovaly chyby ve zrakově prostorových schopnostech (test hodin) a v subtestu verbální produkce (vyjmenovávání zvířat, slova začínající na stejné písmeno). Podle našich pozorování se tedy jedná spíše o poruchu soustředění.

Překvapivě pouze tři pacienti byli depresivní podle BDI dotazníku, ostatní pacienti depresivní nebyli. Pouze u pacientky s poklesem v MMSE testu byla zjištěna střední až těžká deprese (50 bodů), u zbylých 2 pacientů se jednalo o lehkou depresi (15 bodů). Všichni vyšetření pacienti absolvovali kognitivní trénink v kognitivním centru FNO. Pacientce se středně těžkou až těžkou depresí byla zajištěna psychologická a psychiatrická péče.

Kognitivní rehabilitace

Kognitivní rehabilitace je součástí neuropsychologické rehabilitace a zahrnuje poznatky z oblasti neuropsychologie, kognitivní psychologie, behaviorální psychologie, ale také ergoterapie, jazykové a řečové terapie a speciální pedagogiky (Wilson, 2003), je vymezena jako „systematické úsilí o zlepšení mozkových deficitů, které na některých úrovních narušuje zpracování informace přicházející do mozku zevnitř i zvnějšku organismu“ (Kulišťák, 201).

U pacientů s migrénou poskytujeme komplexní terapii, která zahrnuje intervence poskytované více než jediným zdravotním pracovníkem. Mezi členy multidisciplinárního týmu jsou lékaři, psychologové, všeobecné sestry, ergoterapeuti i logopedové. Tento komplexní soubor terapeutického působení je uzpůsoben individuálním potřebám pacienta. Kognitivní trénink navštěvovali pacienti v Centru pro kognitivní poruchy FNO po dobu tří měsíců dvakrát do týdne. Časová dotace na lekci byla jedna hodina, ta byla rozdělena do tří celků: 1) 20 minut počítačová forma, byly použity programy Happy Neuron a Neurop; 2) 20 minut metody tužka–papír; 3) 20 minut psychomotorické aktivity.

Všeobecně pacienti s kognitivním deficitem zřídka trpí izolovanými deficity; častěji trpí kognitivními problémy společně s problémy emočními, behaviorálními a sociálními. Mnohdy vyžadují spíše pomoc s každodenními problémy, než by vyžadovali pomoc s určitým kognitivním deficitem. V posledních letech se tak stává stále důležitější léčba a zvládání emočních důsledků kognitivních poruch (Beck, 2011).

Výsledky kognitivního tréninku a jejich interpretace

Po ukončení tréninku pacienti opět absolvovali vyšetření kognitivních funkcí – MMSE, ACE-R a sebeposuzovací škálu BDI II. Průměrný výsledek MMSE bylo 29/30. Po tréninku došlo ke zlepšení výsledků testu ACE-R z 85 bodů na 90 bodů průměrně (nejlepší dosažený výsledek 94, nejhorší dosažený výsledek 83 bodů). Depresivní byli po ukončení tréninku paměti 2 pacienti. Patientka se středně silnou až silnou depresí se zlepšila v dotazníku BDI do pásma lehké deprese. S úpravou nálady došlo ke zlepšení jejích výsledků v MMSE testu na 27/30 a ACE-R dotazníku na 83/100.

Z námi sledovaného souboru tedy vyvodíme, že migréna nezpůsobuje kognitivní deficit v pravém slova smyslu, má však spojitost s poruchami soustředění a zhoršením jazykových schopností a zrakově prostorových schopností. Limitací našeho pozorování byl malý soubor pacientů a chybějící korelace se zobrazovací metodou provedenou ve stejný čas na stejném přístroji.

Diskuze

V posledních letech se stále více studií zaměřuje na vliv migrény na akutní kognitivní stav, dlouhodobé následky zvláště chronické migrény a vliv konkomitantní medikace – akutní a profylaktické.

Z profylaktik můžou mít na soustředění největší vliv protizáchvatové léky, dále pak amitriptylin a cinnarizin. Topiramát má širokou škálu známých nežádoucích účinků, které se objevují zejména na počátku jeho užívání – porucha pozornosti, zpomalení psychomotorického tempa, zhoršení jazykových schopností a zhoršení krátkodobé paměti. Tyto nežádoucí účinky jsou reverzibilní a po vysazení léku zcela mizí.

INZERCE

Menší vliv na soustředění má valproát, jehož chronické podávání je z hlediska rozvoje demence protektivní – snižuje tvorbu beta-amyloidu a hyperfosforylaci tau. Cinnarizin byl měl na molekulární úrovni redukovat oxidativní stres, jeho akutní nežádoucí účinky na kognici (sedace, zhoršení pracovní paměti) převažují. Amitriptylin může u některých pacientů vyvolávat sedaci, z dlouhodobého hlediska má neuroprotektivní vliv mechanismem blokovaní apoptózy v hippocampu. Venlafaxin je v profylaktické léčbě migrény bezpečný, má nižší účinnost než amitriptylin a na biochemické úrovni působí také spíše neuroprotektivně – zasahuje do procesu udržení integrity myelinu. Naopak betablokátory mají svou prozánětlivou aktivitou kontroverzní postavení. Předpokládá se protektivní vliv monoklonálních protilátek a blokátorů CGRP, vzhledem k jejich relativní novosti na trhu však ještě nelze jejich vliv objektivně zhodnotit. Také nadužívání triptanů může negativně ovlivňovat paměť mechanismem presynaptického uvolňování acetylcholinu (Russo, 2022). Naopak nadužívání NSAIDs může působit preventivně tlumením zánětu, který je klíčový v patogenezi neurodegenerace (Russo, 2022; Xiaoying, 2019).

Kalifornský institut behaviorálních neurověd a psychologie předpokládá protektivní vliv SSRI, negativní vliv nové generace antidepresiv a naopak vylučují vliv tricyklických antidepresiv na riziko rozvoje demence u jakéhokoli typu primárních typů bolestí hlavy (Sharif, 2021). Významný podíl na potížích se soustředěním u chronických migreníků může mít i doprovodná deprese (Vurali, 2018).

Souvislosti migrény a kognitivní dysfunkce jsou v poslední době intenzivně studovány. V roce 2019 byla publikována čínská studie zabývající se souvislostí mezi chronickou migrénou s nadužíváním NSAIDs a kognitivní dysfunkcí. Tato studie hledala i strukturální podklady kognitivního deficitu u chronických migreníků. Sledováno bylo 40 migreníků a 40 zdravých kontrol. Ve studii bylo zjištěno, že chronická migréna vedla k poklesu

jazykových schopností a exekutivní dysfunkci nemocných. Průměrný výsledek MMSE testu byl 28 bodů u migreníků, 29 bodů u zdravých kontrol. Průměrný výsledek v testu ACE-R byl 83 bodů. U migreníků a 86 bodů u zdravých kontrol (Xiaoying C., 2019). Zjištěné výsledky byly totožné s výsledky našeho pozorování.

Autoři si výsledky vysvětlují zvýšeným počtem lézí v bílé hmotě (Bashir, 2013; Tana, 2013) způsobených regionálním poklesem krevního průtoku během migrenózního záchvatu (Ripa, 2015). U pacientů s migrénou bylo dále prokázáno snížení objemu šedé hmoty určitých oblastí mozku – prefrontálního kortexu, cingulární kůry, pravé zadní parietální kůry a orbitofrontálního kortexu (Jin, 2013). Tyto oblasti souvisí s vedením bolesti. Dráha bolesti se zde překrývá s kognitivními oblastmi. Při poklesu kognitivní funkce dochází k aktivaci inzulární kůry související s bolestí na fMRI. Předpokládá se, že opakovaný akutní záchvat migrény vede k selektivnímu poškození mozku. Podle Kima (2008) existuje přímá souvislost mezi počtem těchto lézí a dobou trvání migrény a četností jejích záchvatů. Objem cingulární kůry, frontálního kortexu a inzulárního laloku byl u pacientů s chronickou migrénou nižší ve srovnání s pacienty s epizodou migrény (Lai, 2016). Tyto strukturální změny by mohly být strukturální příčinou kognitivních změn u pacientů s chronickou migrénou.

Neexistuje definitivní vědecká shoda ohledně vlivu migrény na pozdější rozvoj demence. Podle rozsáhlé Maastrichtské studie z roku 2010 nevede migréna ke zvýšenému riziku rozvoje demence. Podle pozdějších výzkumů (Islamoska, 2020; Sharif, 2021; Jiang, 2022; Gu, 2022) naopak může být chronická migréna spojena se zvýšeným rizikem rozvoje demence – vaskulární demence a Alzheimerovy demence. Podle dat dánského registru pacientů léčených s bolestmi hlavy je riziko rozvoje demence u migreníků 1,5× vyšší oproti běžné populaci. Riziko pro migreníky s aorou dokonce 2,11× vyšší (Islamoska, 2020). Kalifornský výzkum předpokládá vliv

všech chronických bolestí hlavy na rozvoj kognitivního deficitu v budoucnu (Sharif, 2021). Podle čínských výzkumů z roku 2022 je zhoršení jazykových schopností u migreníků časté a vysoká pravděpodobnost souvislosti migrény a pozdějšího rozvoje demence Alzheimerova typu nebo vaskulární demence (Gu, 2022; Jiang, 2022). Studie se shodují na tom, že předpokládaným mechanismem vzniku kognitivního deficitu u chronických migreníků je dlouhodobá expozice zánětu. Ten je klíčový jak v patogenezi migrény, tak i v patogenezi Alzheimerovy demence (Russo, 2022).

Závěr

S chronickou bolestí je spojena porucha soustředění a porucha koncentrace. Vliv může mít i užívaná medikace akutní i profylaktická. Přidružená deprese se také může projevit poruchou soustředění a zhoršením exekuce.

Přímá souvislost mezi migrénou a demencí prozatím není zcela prokázána, je však pravděpodobná. Podkladem na úrovni biochemické bude chronický zánět, na úrovni morfologické pak selektivní strukturální změny CNS způsobené opakovaným poklesem průtoku krve těmito oblastmi. Větší riziko rozvoje demence mají lidé trpící chronickou migrénou, zvláště pak migrénou s aorou.

Řešením poruchy soustředění a prevencí rozvoje demence může být redukce užívání analgetik, včasně nasazení vhodných profylaktických léků, nasazení monoklonálních protilátek u indikovaných pacientů a zabránění chronifikace migrény.

Stěžuje-li si pacient na problémy s pamětí, je vhodné mu zajistit kognitivní vyšetření. Nebude-li deficit přítomen, je namístě pacienta uklidnit a rozptýlit jeho obavy. Při potvrzení poruchy paměti a exekuce byl měl následovat cílený trénink paměti a soustředění a psychosociální podpora pacienta. Jestli skutečně existuje spojitost mezi migrénou a rizikem rozvoje demence, ukáže čas a další studie na toto téma.

LITERATURA

1. Baars MAE, van Boxtel MPJ, Jolles J. Migraine does not affect cognitive decline: results from the Maastricht aging study. *Headache*. 2010;50(2):176-84. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01572.x. Epub 2009 Nov 17.

2. Bashir RB, Lipton S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(14):1260-1268.
3. Beck JS. Cognitive behavior therapy: Basics and beyond

- (2nd ed.). New York: Guilford Press. 2011.

4. Gu L, Wang Y, Shu H. Association between migraine and cognitive impairment. *The journal of headache and pain*. 2022;23. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01462-4>.

5. Islamoska S, Hansen AM, Wang UX, et al. Mid- to late-life migraine diagnoses and risk of dementia: a national register-based follow-up study. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21. doi: 10.1186/s10194-020-01166-7.
6. Jiang W, Liang GH, Li JA, et al. Migraine and the risk of dementia: a meta-analysis and systematic review, Aging Clinical and experimental Research. *Springer Link*. 2022. doi: 10.1007/s40520-021-02065-w.
7. Jin C, Yuan K, Zhao L, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR in Biomedicine*. 2013;26(1):58-64.
8. Kim J, Suh SI, Seol H, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia*. 2008;28(6):598-604.
9. Kulišťák, P. Neuropsychologie. Praha: Portál. 2011: s. 314.
10. Lai TH, Chou KH, Fuh JL, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016;36(14):1324-1333.
11. Martins de Araújo C, Guimaraes Barbosa I, Aguilar Lemos SM, et al. Cognitive impairment in migraine: A systematic review. *Dement neuropsychol*. 2012;6(2):74-79. doi: 10.1590/S1980-57642012DN06020002.
12. Nežádal T. Monoklonální protilátky v léčbě migrény, webinář Neurologie pro praxi Monoklonální protilátky v léčbě migrény a neuroimunologické aspekty koronaviru 17. 6. 2020.
13. Recober A. Pathophysiology of Migraine, Continuum (Minneapolis Minn). *Headache*. 2021;27(3):586-596, doi: 10.1212/CON.0000000000000983.
14. Ripa P, Ornello R, Pistoia F, et al. Spreading depolarization may link migraine, stroke, and other cardiovascular disease. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(1):180-182.
15. Russo M, De Rosa MA, Calisi D, et al. Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits Int J Mol Sci. 2022;23(19):11418. doi: 10.3390/ijms231911418.
16. Seng E. Migraine, Brain Fog and Memory Loss: How They Affect You; American Migraine foundation, <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-brain-fog/>.
17. Sharif S, Saleem A, Koumadoraki E, et al. Headache – A Window to Dementia: An Unexpected Twist. *Cureus*. 2021;13(2):e13398. doi: 10.7759/cureus.13398.
18. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: Migraine is the third cause of disability in under 50 s. *J Headache Pain*. 2016;17(1):104.
19. Tana C, Tafuri E, Tana M, et al. New insights into the cardiovascular risk of migraine and the role of white matter hyperintensities: is gold all that glitters? *Journal of Headache and Pain*. 2013;14.
20. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19. doi: 10.1186/s10194-018-0933-4.
21. Wilson BA. The theory and practice of neuropsychological rehabilitation: I, B.A. Wilson (Ed.), Neuropsychological rehabilitation: Theory and practice. *Lisse: Swets & Zeitlinger*. 2003:1-10.
22. Xiaoying C. Cognitive Decline in Chronic Migraine with Nonsteroid Anti-inflammation Drug Overuse: a cross-Sectional study, Pain Research and Management. 2019;7307198. Available form: <https://doi.org/10.1155/2019/7307198>.