

KOMORBIDITY MIGRÉNY

MUDr. Jolana Marková

Neurologická klinika FTNsP Praha

Migréna se vyskytuje často ve spojení s některými tělesnými a duševními onemocněními. Jako komorbidity migrény se uvádějí hypertenze, onemocnění srdce, cévní příhody mozkové, epilepsie, alergie, některá gastrointestinální onemocnění a psychiatrická onemocnění. Při hodnocení studií na toto téma je třeba dbát na metodiku provedení a úroveň statistického zpracování těchto studií. Článek je pojat jako souborný referát, shrnující současné poznatky na téma komorbidit migrény.

Klíčová slova: komorbidita migrény, deprese, alergie, hodnocení studií.

Migréna se vyskytuje často ve spojení s mnoha důležitými tělesnými i duševními onemocněními. Pokud ošetřujeme pacienty s těmito nemocemi, měli bychom se vždy dotazovat na výskyt migrény a pokud je přítomna, léčit ji stejně jako základní onemocnění. Studie, zabývající se výskytem komorbidit u migrény jsou různých typů a různé kvality, proto je důležité znát zdroje informací a způsob jejich získání k posouzení validity tvrzení. V následujícím textu se pokusíme shrnout dostupné informace na téma komorbidit migrény.

Termín komorbidita zavedl Feinstein v sedmdesátých letech minulého století jako výraz pro přítomnost koexistujícího dalšího onemocnění u pacienta s jednou konkrétní nemocí. Komorbidita může změnit klinický průběh nemoci u pacienta s toutéž diagnózou, co se týká prognózy, délky trvání onemocnění, léčebné strategie i výsledného stavu pacienta. Má vliv i na ekonomické parametry, jako je délka hospitalizace, efekt a četnost medikace i na mortalitu. Asociace mezi migrénou a více jinými onemocněními byla referována již od doby, kdy byla migréna popsána jako samostatné onemocnění. První sdělení byla na základě klinických pozorování. Existuje několik faktorů, komplikujících bádání nad tímto problémem. V prvé řadě odlišení vlastních projevů migrény, migrenózních ekvivalentů, které se vyskytují jen u některých pacientů, jako je slabost, vertigo, bolesti v břiše, nevolnost jako projev migrenózního záchvatu, dále ovlivnění dalších vegetativně podmíněných systémů – kardiiovaskulárního a gastrointestinálního. Proto studie, týkající se komorbidit, potřebují nutně správnou a validní definici stavu umožňující potvrzení konkrétního onemocnění u konkrétního pacienta. Například splnění kritérií International Headache Society (IHS) pro diagnózu migrény. Obecně řečeno, kazuistické studie umožní podrobné klinické vyšetření, ale mají menší počet subjektů, zavzatých do studie, komunitní studie zahrnou velký počet subjektů za využití extenzivních, méně podrobných a hůře ověřitelných metod,

jako jsou dotazníky či telefonické rozhovory. Tyto studie mají však dostatečnou statistickou sílu k ověření, zda se jedná o koincidenci migrény a některých málo četně se vyskytujících onemocnění (11).

Jako komorbidity migrény se uvádějí hypertenze, onemocnění srdce, cévní příhody mozkové, epilepsie, alergie, gastrointestinální onemocnění a psychiatrická onemocnění.

Hypertenze

V epidemiologických studiích Waterse (17) nebyl zjištěn rozdíl mezi hodnotami systolického a diastolického tlaku u migreniků a nemigreniků. Ani v dalších studiích, například v Rasmusenově studii (14), nebyla nalezena asociace mezi recidivujícími bolestmi hlavy a arteriální hypertenzí. Zde však byla identifikována podskupina žen s migrénou, kde byly signifikantně vyšší hodnoty diastolického tlaku než ve skupině nemigreniček. Naopak téměř všechny kazuistické studie, zaměřené na asociaci migrény a hypertenze, uvádějí pozitivní výsledky. Víceméně shodně uvádějí, že bylo nalezeno dvakrát vyšší riziko hypertenze ve skupině migreniků oproti skupině bez migrény. Naopak ve skupině hypertoniků byl zjištěn vyšší výskyt migrény než u kontrolní skupiny.

Srdeční onemocnění

S migrénou jsou ze srdečních onemocnění spojovány následující onemocnění – prolaps mitrální chlopně, ischemická choroba srdeční a arytmie. Nejsou však žádné rozsáhlé prospektivní studie, zabývající se touto problematikou. Několik menších studií našlo asi dvojnásobné zvýšení výskytu prolapsu mitrální chlopně u mladých žen s migrénou ve srovnání se stejnou věkovou skupinou žen bez migrény. Další studie (4) se věnovala ischemické chorobě srdeční. V této studii bylo referováno, že výskyt srdeční příhody u migreniček nebyl nadále vyšší u těch z nich, které přestaly kouřit. Dále bylo shledáno, že ženy s hypertenzí a migrénou užívající hormonální antikoncepci (HAK), mají vyšší

riziko infarktu myokardu ve srovnání se skupinou bez HAK.

Cévní onemocnění mozku, cévní mozkové příhody (CMP)

Ve studii Stanga a dalších byla nalezena asociace mezi migrénou, trvající více než 10 let a výskytem iktu. Merikanakas a další (13) ve velmi rozsáhlé epidemiologické studii ze Spojených Států Amerických našli spojitost mezi migrénou a vyšším rizikem cévní mozkové příhody (risk ratio 1,5). Riziko CMP u migreniků klesalo s věkem, například u 40letých bylo risk ratio 2,8 a ve skupině 60letých již 1,7. Většina kazuistických studií prokazuje zvýšené riziko u mladých dospělých. Některé studie prokazují vyšší riziko jen u pacientů, majících migrénu s aurou a ne u migrény bez aury. Shrnutím provedených studií se dá tvrdit, že migréna je rizikovým faktorem pro vznik CMP u žen, které užívají HAK (3). Dále rovněž zřejmě platí, že je pravděpodobná asociace mezi migrénou a CMP, avšak pravděpodobnost rizika je různě vysoká pro různé skupiny lišící se pohlavím a věkem.

Alergie

Na toto téma byly provedeny prospektivní dlouhodobé studie, zaměřené na astma, potravinové alergie, sennou rýmu a bronchitidu. Byla nalezena asociace migrény a astmatu u žen. I z dalších studií byly získány pozitivní výsledky, asociace migrény a alergií dýchacích cest je risk ratio přibližně 2,5. U dětí byl nalezen vyšší výskyt atopického ekzému s rhinitidou u migreniků než u dětí bez migrény. Migréna byla signifikantně častější u dětí s astmatem, atopickým ekzémem a rhinitidou (5). Nezávisle na typu alergického onemocnění byla ve všech studiích nalezena silná asociace mezi alergickým onemocněním a migrénou jak ve skupině dětí, tak i dospělých.

Epilepsie

Epidemiologické studie naznačují asociaci migrény a epilepsie. Tento stav by snad bylo možné vysvětlit neuronální hyperexcitabilitou, která je charakteristická pro obě jednotky.

Rovněž šířící se deprese (spreading depression) je předpokládáným patofyziologickým mechanismem jak epileptického záchvatu, tak migrény s aurou. Tato deprese byla pozorována na zvířecím modelu po elektrické nebo mechanické korové stimulaci. Tvoří ji krátce trvající fokální neuronální excitace následovaná déle trvající depresí neuronální aktivity, která se šíří na sousední korové okruhy rychlostí 3 mm za minutu (8). Odpovídající rychlost našel Lashley v případě změny polohy scintilujících skotomů z centra zorného pole na periferii při migrenózní auru (7). Takže, přestože nebyla dosud šířící se deprese na lidském mozku prokázána, předpokládáme podle tranzientních změn v regionálním mozkovém průtoku a změny neuronálního metabolismu, že právě obdobná šířící se deprese způsobuje migrenózní auru.

Leniger a spol. uveřejnili výsledky studie (9), která byla zaměřena na určení klinických charakteristik pacientů s komorbiditou migrény a epilepsie oproti skupině pacientů jen s migrénou nebo jen s epilepsií. Dotazníkovou akcí bylo vyšetřeno 61 pacientů s výskytem migrény a epilepsie a srovnáno se skupinou 280 pacientů s epilepsií a skupinou 248 pacientů s migrénou. Užít byl standardizovaný dotazník, ověřující diagnózu a typ onemocnění podle kritérií IHS (migréna) a ILAE (epilepsie). Epileptické syndromy byly rozděleny na fokální nebo generalizované, migrény na migrénu běžnou nebo migrénu s aurou. Diagnóza migrény byla u komorbidit stanovena jen u těch pacientů s epilepsií, kde se bolest hlavy vyskytovala bez závislosti na epileptických záchvatech. Výsledky nebyly jednoznačné. Co se týká skupiny epilepsie a epilepsie s komorbiditou migrény, neliší se statisticky významně ve výskytu fokálních či generalizovaných projevů. Nebyl prokázán zvláštní vztah mezi migrénou a určitým typem epileptických záchvatů. Migréna s aurou byla signifikantně častější u pacientů s komorbiditou epilepsie než u migreniků samotných. Což svědčí pro hypotézu o šířící se depresi jako patofyziologickém substrátu obou těchto jednotek. Migrenici s komorbiditou referovali těžší a déletrvající záchvaty migrény než migrenici bez komorbidity.

Deprese

Jsou předpokládány souvislosti mezi výskytem migrény a deprese v populaci. Migréna, stejně jako jiné silné bolestivé stavy, může vyvolat starosti, obavy a dysforii, což zvyšuje riziko deprese. Obráceně deprese může vést ke vzniku bolesti hlavy stejně jako ke vzniku jiných somatických příznaků. Dále souvislost migréna–deprese může být vysvětlena i tím, že existuje společná zranitel-

nost určitých struktur, vrozená nebo získaná (12). Dále je otázka, zda je prognóza migrény u osob trpících i depresí jiná, než u osob bez deprese, či zda se liší frekvence atak migrény a disability s tím spojené u osob s depresí a bez deprese. Studie Breslau, Lipton a další (1) odpovídá na některé z těchto otázek. Studie byla provedena v oblasti Detroitu, byly získány reprezentativní vzorky obyvatelstva různých ras se srovnatelným vzděláním, věkem – 25–55 let, které trpí migrénou, jinými silnými bolestmi hlavy a bez bolesti hlavy. Údaje byly objektivizovány telefonickými dotazy. Ze 4765 osob vybraných pro telefonické testy jich bylo 1696 dále vybráno pro psychologický rozhovor. Posouzení psychiatrického stavu bylo realizováno osobním rozhovorem a užitím standardních diagnostických testů. Z tohoto počtu odpovídalo diagnostickým kritériím IHS pro migrénu 683 osob, skupina 253 osob odpovídala diagnóze silné bolesti hlavy jiné než migréna a zbytek (kontrolní skupina) netrpěl bolestí hlavy. Skupiny byly srovnatelné věkem, rasou (bílá, černá, ostatní), vzděláním, ve všech skupinách převažovaly ženy. Výskyt deprese byl 42% ve skupině migréna, 36% ve skupině bolestí hlavy jiného původu a 16% v kontrolní skupině. Prospektivně se očekávalo, že bude vazba mezi depresí i migrénou. Bylo nalezeno, že riziko výskytu deprese ve skupině migreniků bylo více než pětinašobné než ve skupině bez bolesti hlavy (kontrolní skupina). Naopak nebyla nalezena signifikantní asociace mezi depresí a ostatními bolestmi hlavy. Komorbidita deprese neměla žádný vliv na prognózu migrény. Frekvence migrenózních atak nebyla ovlivněna výskytem deprese. Trvání migrény během dvouletého sledování nebylo v relaci s výskytem nebo absencí deprese. U osob s koexistencí migrény a deprese nenarůstala disability více než u osob bez deprese. Tato data tedy ukazují, že vztah mezi migrénou a depresí je bidirekcionální, kde obě jednotky zvyšují riziko výskytu druhé. Tento vztah neplatí pro skupinu pacientů se stejně silnými bolestmi hlavy nemigrénového původu.

Při srovnání skupiny silných nemigrénových bolestí hlavy byl nalezen vyšší výskyt deprese proti skupině kontrolní bez bolesti hlavy (2,7x), což však nedosahovalo hladiny statistické významnosti. Přesto nelze dle autorů s jistotou vyloučit možnost, že přítomnost nemigrénové silné bolesti hlavy může značit pozdější výskyt deprese, není zde však prokazatelně bidirekcionální vztah. Nálezy z této studie nepodporují hypotézu, že deprese je psychologickou odpovědí na opakující se bolesti hlavy. Jestliže deprese ve skupině pacientů s recidivujícími silnými migrenózními

bolestmi hlavy byla způsobena pesimismem a nepohodou, spojenou s opakující se bolestí, je stejné riziko i ve skupině stejně silných nemigrénových bolestí. Vysvětlení bidirekcionálního postižení migréna–deprese je třeba hledat na úrovni mediátorů či hormonální, je třeba studovat rodinné a genetické vlivy a podmínky.

Klinická aplikace této studie je následující. Je třeba vyšetřovat pacienty s migrénou na přítomnost deprese a naopak, výskyt obou je častější, než se předpokládalo. Ačkoliv vliv migrény u osob s depresí může působit vyšší disability, výskyt deprese nesvědčí pro horší průběh migrény jako nemoci či její horšení během života. Jsou léky, které mohou zlepšit současně jak migrénu, tak depresi.

Je třeba se zmínit i o panické poruše, o které v souvislosti s migrénou referoval Kukumberg.

Psychiatrická onemocnění a bolesti hlavy se tedy mohou vyskytovat společně. Problematický pacient, často s chronickou denní bolestí hlavy, se může často jevit jako rezistentní na běžnou farmakoterapii. Bolest často na tyto léky nezabírá dostatečně a objevuje se nadužívání nebo závislost na medikaci. Tyto osoby často navštěvují pohotovostní službu a s efektem léčby nebyvají spokojeny. Zčásti si stěžují kromě bolesti hlavy na poruchy spánku, únavnost, nedostatek energie, zhoršenou koncentraci a poruchy libida. Což jsou obdobné problémy, na které si stěžují i pacienti s depresí. Ovšem deprese může být i následkem tělesného onemocnění. Krishnan (6) studoval skupinu pacientů po iktu a zjistil, že čím déle onemocnění trvalo, tím bylo vyšší riziko výskytu deprese. Jedním z největších faktorů pro vývoj deprese zde byl pocit nedostatku sociální podpory během těžké nemoci. Zjistil rovněž, že léčba deprese chronicky nemocných pacientů může hrát významnou úlohu ve zlepšení jejich fyzického stavu tím, že selepší stav duševní. Totéž platí pro pacienty s Parkinsonovou chorobou, roztroušenou sklerózou a jinými závažnými tělesnými onemocněními. U migrény jde o jiný vztah, bidirekcionální, ale věnovat bychom mu měli stejnou pozornost.

Nepochybně důležitá je úloha neurotransmiterů. Je prokázáno, že monoaminy (serotonin, dopamin) i peptidy (endorfiny, enkefaliny) mají roli v ovlivnění nálady i vnímání bolesti. Serotonin hraje úlohu v poruchách nálady, anxiety, depresi, poruchách spánku, poruchách příjmu potravy i migréně. V procesu ovlivnění nálady hraje roli i dopamin. Je pozoruhodné, že prodromy migrény i vegetativní doprovod odpovídá dopaminergním projevům (zívání, změny nálady, nauzea, změny

příjmu potravy či tekutin) a antidopaminergní látky je příznivě ovlivňují. Pacienti s migrénou mají zvýšenou denzitu dopaminových receptorů v periferních lymfocytech ve srovnání s kontrolními subjekty, což by mohlo odpovídat tomu, že dopaminergní systém je hůře funkční (14).

Závěrem by se tedy dalo konstatovat, že migréna je bez pochyb asociována s více fyzickými i psychickými onemocněními, nejčastěji se jedná o astma, alergie a psychická onemocnění, zvláště deprese a bipolární poruchy. Provedené studie zaměřené na komorbiditu mají rozličné metodologie i výsledky. Do budoucna bude nutné doplnit prospektivní studie, kdy nejdůležitějším předpokladem pro adekvátní výsledek je stanovení přesné diagnostické definice té které nemoci a respektování věkové struktury, pohlaví a prostředí ve výběru vzorku populace. A konečně je třeba pracovat s dostatečně početným souborem populace, aby statistické zhodnocení mohlo zachytit i méně často se vyskytující nemoci (11).

Literatura

1. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity of migraine and depression. *Neurology* 2003; 60: 1308–1312.
2. Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiological study in young adults. *J. Psychiatr. Res.* 1993; 27: 211–221.
3. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 1100–1112.
4. Chen TC, Leviton A. Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed association. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 1024–1028.
5. Davey G, Sedgwick P, Maier W, et al. Association between migraine and asthma: matched case-control study. *Br. J. Gen. Pract.* 2002; 52: 723–727.
6. Krishnan K. Depression as a contributing factor to cardiovascular disease. *Am. Heart. J.* 2000; 140: 70–76.
7. Lashley KS. Patterns of cerebral intergration indicated by scotomas of migraine. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1971; 46: 331–339.
8. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1994; 7: 359–390.
9. Leniger T, Driesch S, Isbruch K, Diener H CH, Hufnagel A. Clinical characteristics of patient with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache* 2003; 43: 672–677.
10. Low NC, Galbaud du Fort G, Cervantes P. Prevalence, clinical correlates and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache* 2003; 43: 940–949.
11. Low NC, Merikangas KR. The comorbidity of migraine. *CNS spectrum*, 2003; 8: 433–444.
12. Marková J. Bolesti hlavy, Triton 2004.
13. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. Association between migraine and stroke in a large epidemiological study of the United States. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 362–368.
14. Rasmusen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headache in a general population. *Neurology* 1992; 42: 1225–1231.
15. Sheftell FD, Atlas SJ. Migraine and psychiatric comorbidity: From theory and hypotheses to clinical application. *Headache* 2002; 42: 934–944.
16. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence nad prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *Br. Med. J.* 1996; 312: 1195–1199.
17. Waters WE. Headache and blood pressure in the community. *Br. Med. J.* 1971; 1: 142–143.