

Migréna a roztroušená skleróza – symptom nebo komorbidita

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.¹, MUDr. Marika Talábová²

¹MS Centrum Teplice, Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Hradec Králové

²Neurologická klinika LFUK a FN, Hradec Králové

Zvýšená incidence bolestí hlavy u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) ve srovnání se zdravou populací je obecně známa. Prevalence v jednotlivých studiích, v jejich meta-analýzách a v jednotlivých publikovaných souborech pacientů má velký rozptyl 4–64%. Ukazuje se, že je zvýšený výskyt bolestí hlavy v časných fázích RS a v průběhu relapsu je pravděpodobně ekvivalentem zánětlivé reakce na meningách u pacientů s RS. V tomto smyslu mohou být bolesti hlavy (migréna nebo tenzní typ bolestí hlavy – TTH) chápány jako symptom RS. Několik léků používaných v léčbě RS může způsobit bolesti hlavy nebo dekompenzovat migrénu, zhoršit kvalitu života a lékovou adherenci. V případě klasifikace primární bolesti hlavy jako komorbidit RS je nutno zahájit specifickou léčbu.

Klíčová slova: bolesti hlavy, roztroušená skleróza, migréna, tenzní typ bolestí hlavy, komorbidita.

Migraine and multiple sclerosis – symptom or comorbidity

The increased incidence of headache in MS patients compared to a healthy population is generally known. Prevalence in individual studies, in their meta-analyses and in individual published MS patient populations has a large dispersion of 4–64%. It turns out that there is an increased incidence of headache in the early stage of MS and during relapse and are likely equivalent to an inflammatory reaction on meninges in MS patients. In this sense, headaches, migraine or a tension type of headache (TTH) can be understood as a symptom of MS. Several drugs used in the treatment of MS can cause headaches or decompensate migraine, worsen quality of life and drug adherence. In the case of classification of primary headache as comorbidity of MS, specific treatment should be initiated.

Key words: headaches, multiple sclerosis, migraine, tension type headache, comorbidity.

Úvod

Posledních 50 let je věnována velká výzkumná pozornost a následně publikační aktivity migréně a roztroušené skleróze. Je to důsledek obrovského posunu v poznání patofyziologie RS a v posledních letech také migrény. Již v 60. letech 20. století z klinických pozorování vyplynulo, že incidence migrény u pacientů s RS je vyšší než v běžné populaci, vyskytuje se častěji u žen než u mužů a ve velkém procentu má familiární výskyt (Watkins et Espir, 1969).

Definice

Primární bolesti hlavy, nejčastěji migréna bez aury, migréna s aurou, někdy také tenzní typ bolesti

hlavy a RS jsou klinické jednotky, které se mohou manifestovat u pacienta v různé formě společně. Migréna může předcházet vývoji první manifestace RS nebo naopak v průběhu RS se rozvine migréna.

Migréna bez aury podle 3. revize Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy z roku 2018 (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018) jsou opakující se jednostranné bolesti hlavy, manifestující se záchvaty trvajících 4–72 hodin. Bolesti mají pulzující kvalitu, jsou středně těžké nebo těžké intenzity, zhoršují se rutinními fyzickými aktivitami a mohou být provázené nauzeou nebo fotofobií a fonofobií.

Migréna s aurou dříve také označovaná jako klasická migréna; oční, hemiparestetická,

hemiplegická nebo afázická migréna; migréna accompagnée nebo komplikovaná migréna. Jedná se o opakované záchvaty jednostranných plně reverzibilních vizuálních, smyslových nebo jiných centrálních příznaků nervového systému trvajících minuty, které se vyvíjejí postupně a jsou obvykle následovány bolestí hlavy a souvisejícími příznaky migrény. Migréna s typickou aurou se skládá z aury zrakových, smyslových nebo řečových příznaků, ale bez motorické slabosti a je charakterizována postupným vývojem. Trvání každého příznaku není delší než jedna hodina, jedná se o mix pozitivních a negativních příznaků, které jsou zcela reverzibilní.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc., radomir.talab@gmail.com
Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy
Plácelova 1 257, 500 03 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(4): 283–286
Článek přijat redakcí: 22. 6. 2020
Článek přijat k publikaci: 17. 7. 2020

Tenzní typ bolestí hlavy (TTH) dříve také označované jako tenzní bolesti hlavy, psychomyogenní bolesti hlavy, stresové bolesti hlavy, běžné bolesti hlavy, esenciální bolesti hlavy, idiopatické bolesti hlavy nebo psychogenní bolesti hlavy. Tenzní typ bolestí hlavy má chronickou variantu, chronické každodenní tenzní bolesti hlavy, které mohou mít také souvislost s chronickým nadužíváním léků. Epizodický tenzní typ bolestí hlavy je méně častý. Typicky jsou bolesti oboustranné, s pocitem sevření hlavy, mírné nebo střední intenzity, trvající minuty až dny. Bolesti se nezhoršují při běžné fyzické aktivitě a nejsou spojeny s nevolností, i když fotofobie nebo fonofobie může být přítomna.

Cluster headache je méně častá primární bolest hlavy, která může být chronická nebo epizodická. Dříve označovaná jako ciliární neuralgie; erytromelalgie; erythroprosopalgie; hemikrania angio-paralytika; hemikrania neuralgiformis chronica; histaminické bolesti hlavy; Hortonova bolest hlavy; Harris-Hortonova nemoc; migrénová neuralgie (Harris); petrosální neuralgie (Gardner); Slusderova neuralgie; neuralgie sphenopalatinu nebo vidian neuralgie. Jedná se o těžké záchvaty bolestí, přísně jednostranné orbitální a periorbitální, trvající 15–180 minut a opakující se 1–8x i vícekrát za den. Bolest je spojena s ipsilaterální spojivkovou injekcí, slzením, ucpaným nosem, rinorrhoeou, pocením na čele a obličeji, miózu, ptózou anebo edémem očních víček, někdy s neklidem nebo agitovaností (International Headache Society, 2018).

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) s autoimunitními rysy v etiopatogenezi. V důsledku zánětlivých dějů dochází k demyelinizaci, k zániku nervových vláken a neuronů CNS i k poškození neuroglie CNS. Klinicky se RS projevuje poruchami zraku, hybnosti (centrální parézy), citlivosti, rovnováhy, koordinace a sfinkterů, mozečkovým třesem, v pozdějších stadiích i poruchami polykání a artikulace. K nespecifickým příznakům patří únava, deprese a kognitivní poruchy (Kubala Havrdová et Piřha, 2020).

Současná diagnostika a léčba RS se řídí podle doporučených mezinárodních kritérií dle McDonalda, jejich poslední verzi z roku 2017. Mezinárodní panel expertů pro diagnostiku roztroušené sklerózy přezkoumal McDonald kritéria z roku 2010, doporučil a provedl jejich revizi. McDonalдова kritéria z roku 2017

nadále definují pacienty s typickým klinicky izolovaným syndromem a definují požadavek diseminace lézí v prostoru a čase. Byly provedeny následující změny: u pacientů s typickým klinicky izolovaným syndromem a magneticou rezonancí (MR) zobrazenou diseminací lézí v prostoru, umožňuje důkaz diseminace v čase přítomnost oligoklonálních páسů specifických pro diagnózu roztroušené sklerózy v mozkomíšním moku. Symptomatické léze na MR mohou být akceptovány k průkazu diseminace v prostoru nebo čase u pacientů s lézemi supratentoriálními, infratentoriálními nebo míšními. Kortikální léze mohou být akceptovány k průkazu diseminace v prostoru. Výzkum pro další zpřesnění kritérií by se měl zaměřit na postižení zrakového nervu, validaci v různých populacích a začlenění pokročilých zobrazovacích, neurofyziologických a laboratorních markerů (Thomson et al., 2018). Aktualizovaný Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optika a onemocnění jejího širšího spektra publikovaný v České republice v r. 2020 aplikuje citovanou revizi McDonalových diagnostických kritérií z roku 2017 (Kubala Havrdová et Piřha, 2020; Thomson et al., 2018).

Komorbidity nebo symptom

Jednou z klíčových otázek je, zda migréna je symptomem RS nebo komorbidity. Odpověď na tuto otázku si klade řada prací. V souborech pacientů s RS jsou například popsány případy, kdy tři měsíce před první demyelinizační atakou začali pacienti trpět migrénou, nejednalo se však o kontrolované studie. Přesto nebylo možno prokázat, zda se zhorší migréna při vývoji ataky RS anebo zda relaps RS je přímo závislý na migréně. Nebyly důkazy pro to, zda za bolestí hlavy u RS pacientů jsou více odpovědné léze mozkového kmene než mozkových hemisfér. Současně je popisován vyšší výskyt tranzientních neurologických poruch u RS pacientů, které nebyly v korelaci s migrénou. Možné příčiny vyšší incidence migrény u pacientů s RS, která je odhadem 3x vyšší než v běžné populaci, jsou v literatuře diskutovány (Watkins et Espir, 1969; Pecckel, 2019).

Vztahem migrény a RS se zabývala dlouhodobá prospektivní studie University New York 116 000 zdravotních sester v letech 1989 až 1995, kdy bylo zjištěno, že u pacientů s migrénou bylo

o 39% vyšší riziko vývoje RS než u pacientů bez migrény. Absolutní riziko vývoje RS bylo o 0,15% vyšší, což znamená, že migréna zde byla jen skromným prediktorem RS oproti takovým faktorům jako haplotyp DRB1*1501 nebo infekční mononukleóza v předchorobí. Tato studie také poukázala na to, že pacienti s RS mají v průběhu života o 33% větší, i když nesignifikantní, šanci na diagnózu migrény (Greb, 2012).

Migréna s auroou a RS relaps mohou mít podobné příznaky, avšak pro neurology známé a dobře diferencovatelné, ať se jedná o trvání aury (60 minut) oproti relapsu (24 hodin) nebo jejich projevům, zrakové efekty u migrény s auroou proti poruchám vidění u RS. Společné mohou být spouštěcí mechanismy, jako je stres nebo infekce.

V deseti průřezových studiích byla zkoumána asociace mezi migrénou a RS. V některých byla nalezena spojitost, v jiných zase nikoliv. V uvedených studiích kolísala incidence migrény u RS mezi 4–64%, velmi málo se však jednalo o kontrolované klinické studie. Terlizzi a spolupracovníci v kontrolované klinické studii zkoumali prevalenci a klinické rysy různých typů bolestí hlavy u pacientů s RS. Ve skupině 150 RS pacientů byly zastoupeny všechny formy RS: RIS 0,7%, klinicky izolovaný syndrom (CIS) 11,3%, primárně progresivní RS (PP RS) 13,3%, relaps-remitentní forma RS (RR RS) 64% a sekundárně progresivní RS (SP RS) 10,7%. Bolesti hlavy byly u 53,3% pacientů s RS a u 47,3% kontrol. Migréna byla zjištěna u 31,33% RS a u 34% kontrol, tenzní typ bolesti hlavy mělo 14% RS a 9,33% kontrol. Simultánní výskyt primární bolesti hlavy (migréna a tenzní typ bolesti hlavy) byl u RS statisticky vyšší ($p=0,002$) (28%) ve srovnání s kontrolami (8,5%). V porovnání s obecně přijímanými vyjádřeními nebyla v této studii prokázána vyšší prevalence migrény u RS oproti běžné populaci, prezentované skupinou 150 kontrol s různým stupněm vzdělání a zaměstnání (Terlizzi et al., 2015).

Naproti tomu Kister a spolupracovníci referují v průřezových studiích MS center University New York 64% prevalenci bolestí hlavy u pacientů s RS, z toho v 72% byla diagnostikována migréna. Migrenózní bolesti hlavy byly specificky asociovány s novými nebo zhoršenými RS příznaky v porovnání s dalšími typy bolestí hlavy. Přestože mechanismus této korelace není znám, některé teorie tuto korelaci potvrzují.

Například migréna by mohla spustit zá-
nětlivou odpověď v mozku, která by byla spo-
jena s větším počtem T1 a T2 enhancujících
lézí. Nicméně někdy léze bílé hmoty mozku
spojené s migrénou jsou menší a bez enhan-
cementu v porovnání s RS. Jiná teorie zvažuje,
že změněné vnímání bolesti a snížení prahu
bolesti spojené s migrénou může způsobit, že
pacienti s RS prožívají větší úzkost ze stejných
příznaků než pacienti bez migrény (Kister et al.,
2010). Pacienti s migrénou měli častější epizodic-
ké neurologické projevy, zejména v případech
migrény s aurou. Další teorie naznačila, že šíření
kortikální deprese u migrény s aurou zvyšuje
dříve nezjištěný příznak RS, ale výzkumníci studie
odmítli tento pojem. Typicky se RS léze objevují
v hluboké bílé hmotě, i když kortikální poškození
včetně mozkové atrofie bylo také popsáno. RS
léze v mozkovém kmeni nebo pontu jsou spo-
jovány s migrenózní bolestí hlavy (Pecckel, 2019).

Přestože literární zdroje podporují hypotézu
vztahu mezi RS a migrénou, přesný mecha-
nismus této asociace není vysvětlen. MR studie
509 RS a 64 CIS pacientů srovnávala nálezy
s 251 zdravými kontrolami. Více RS (22,2%) a CIS
(17,2%) pacientů mělo migrénu ve srovnání se
14,6% zdravých kontrol. Regresní analýzou by-
lo prokázáno, že RS pacienti s migrénou měli
větší počet kontrast enhancujících lézí než bez
migrény (35,4% vs. 23,7%) $p=0,001$, jednalo se
zejména o pacienty s RR RS. Z těchto nálezů
lze usuzovat na zvýšenou závažnou odpověď
u RS pacientů s migrénou vyžadující zvýšenou
frekvenci MR kontrol a také více účinnou proti-
závažnou léčbu (Graziano et al., 2015).

Bolest hlavy jako časný příznak RS

RS má známé charakteristické specifické
a nespecifické příznaky již v rámci CIS. Bolesti
hlavy nejsou považovány za typické časné pří-
znaky RS nebo příznaky související s RS. Zvýšená
prevalence bolestí hlavy však evokuje otázku,
zda jde skutečně o komorbidity dvou nezávis-
lých nemocí nebo zda by bolest hlavy mohla
být primárním symptomem RS. Klinicky a te-
rapeuticky by to bylo velmi důležité, protože
samotná přítomnost bolesti hlavy by umožnila
diagnostickou klasifikaci jako klinicky izolovaný
syndrom nebo časná RR RS namísto RIS a mohla
by být užitečná pro posouzení aktivity onemoc-
nění (Gebhardt, 2017).

Bolest hlavy u RS může znamenat závažný
proces a může být spojením patologie RS a bo-
lestí hlavy. Möhrke, Kropp a Zetl se ve studii 98
RS pacientů zabývali diferenciací subtypů bolestí
hlavy ve vztahu k formě RS a stupni disability
hodnocené EDSS (Expanded Disability Status
Scale). Celkem u 55,4% pacientů zaznamenali
bolesti hlavy, avšak jen u 39,8% klasifikovali
primární bolesti hlavy (migrénu s aurou a bez
aury a TTH). V 60,2% zůstaly bolesti hlavy ne-
zařaditelné. RS pacienti s bolestmi hlavy byli
signifikantně mladší, převážně ženy $p=0,001$,
a jednalo se více o CIS nebo RR RS. EDSS bylo
signifikantně nižší u RS pacientů s bolestmi hla-
vy ve srovnání s RS bez bolestí hlavy $p=0,001$.
V tomto smyslu se ukazuje bolest hlavy jako rele-
vantní symptom RS zejména v časných fázích RS.
Zejména pak neklasifikované bolesti hlavy jsou
důležitým symptomem RS, kterému je nutno
věnovat pozornost (Möhrke et al., 2013). Togha
a spolupracovníci v tomto kontextu potvrdili ve
svém souboru 57 RS pacientů proti 57 kontrolám
zvýšenou prevalenci bolestí hlavy v průběhu
relapsu v prvních třech letech trvání choroby
ve srovnání s obdobím po více jak třech letech
(68% vs. 28,1%), tedy s převahou v časně závaž-
né fázi RS a v průběhu relapsu (Togha et al., 2016).

Postmortem histologické analýzy mozku RS
pacientů odhalily přítomnost lymfoidních foliku-
lárních struktur v mozkových plenách a zánět
mening jako možné patofyziologické vysvětlení
pro vysokou prevalenci bolesti hlavy, zejména
migrény (Gebhardt et al., 2017). Je zarážející, že
zejména tyto terciární B-buněčné folikuly byly
nalezeny u 41,4% pacientů se sekundárně pro-
gresivní RS. Ještě vyšší stupeň meningeálního
zánětu a následné bolesti hlavy lze očekávat
u pacientů v časně fázi RR RS nebo CIS, protože
zde převažuje zánět.

Prevalence a incidence

Prevalence bolesti hlavy v časně fázi RS je
ještě vyšší než v jiných fázích nemoci. Ve studii
50 pacientů s CIS byly v 78%. Studie ukázala
bolesti hlavy jako důležitý časný příznak dosud
nedetekované RS a podtrhuje v této fázi nut-
nost provedení MR vyšetření hlavy, ke zkrácení
latence diagnózy RS.

Identifikace migrény v čase CIS je predikto-
rem multifokální formy CIS a vývoje relaps-remi-
tentní formy RS (RR RS) více než u dalších forem
bolestí hlavy (Pecckel, 2019). Více než 50% ze

souboru CIS pacientů mělo bolesti hlavy, 36%
splnilo 3 ze 4 kritérií a 10% splnilo všechna kri-
téria diagnózy migrény. TTH byl diagnostikován
u 14% pacientů.

Meta-analýzy klinických studií prvního dese-
tiletí 21. století se liší v prevalenci migrény u RS
pacientů mezi 19,8–82% a TTH prevalenci mezi
12,2–55,2%. Migréna se vyskytuje u RS pacientů
2–3× častěji než u zdravých kontrol. Pacienti
s migrénou měli 39× větší riziko vývoje RS. RS
pacienti s migrénou vyvinou více relapsů než
pacienti bez migrény. Shoda mezi migrénou
a RS existuje v prevalenci u mladých lidí a v pro-
tektivním vlivu gravidity a laktace jak na RS, tak
na migrénu. Rovněž tak undulující průběh epi-
zod zvýšené aktivity je pozorován také u obou.
Zajímavé bylo rovněž zlepšení bolestí hlavy u 29
z 39 pacientů (74,4%) za čtyři týdny po terapii
kortikoidy. Některé studie zpochybnilly účinnost
steroidů u migrény, existují však podstatné dů-
kazy, že steroidy interferují s uvolňováním CGRP
(Calcitonin Gene-Related Peptide). Vysoká dáv-
ka kortikoidů byla účinná u status migrenosus
(Gebhardt et al., 2017).

V rámci diferenciální diagnostiky se mohou
vyskytovat další vzácné komorbidity, jako např. RS,
bolesti hlavy a CADASIL nebo RS, bolesti hlavy
a antifosfolipidový syndrom. Klinicky a zejména
MR zobrazení mohou být zaměnitelné, avšak
vyloučení chybné diagnózy je zásadní, neboť
jak léčba CADASIL, tak léčba antifosfolipidového
syndromu je diametrálně odlišná od léčby RS
(Hughes, 2003; Joshi et al., 2016).

Léčba RS a bolestí hlavy

RS pacienti mají zvýšenou incidenci bolestí
hlavy, i když komorbidity bolesti hlavy a RS není
dostatečně pochopena. RS pacienti s migrénou
mají více symptomatickou multifokální formu
nemoci. Několik léků používaných v léčbě RS
může způsobit exacerbaci bolestí hlavy, zhoršit
kvalitu života a lékovou adherenci (Tabby et
al., 2013).

Od bolestí hlavy provázejících RS je nutno
odlišit bolesti hlavy, jejichž příčinou mohou být
léky u RS. Z klinických studií vyplynulo, že léčba
interferony-beta aplikovaná intramuskulárně ne-
bo subkutánně u pacientů s RS je spojená s bo-
lestmi hlavy a u pacientů s migrénou způsobuje
její dekompenzaci (Togha et al., 2016; Elmasny et
al., 2020). V prospektivní longitudinální analýze
796 pacientů s RR RS léčených interferonem-β

v letech 2015–2017 byly diagnostikovány bolesti hlavy podle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy 2013. Celkem 276 pacientů mělo pre-existující bolesti hlavy před zahájením léčby a u 356 se objevily bolesti hlavy v souvislosti se zahájením léčby. Ze 122 pacientů, kteří měli bolesti hlavy před zahájením léčby, mělo 55 zhoršení. U 329 pacientů s bolestmi hlavy po zahájení léčby interferony-beta přetrvávaly bolesti hlavy více jak 3 měsíce, 51 mělo chronické bolesti hlavy a 276 epizodické bolesti hlavy a z nich 216 muselo užívat preventivní léčbu. Univariální analýza prokázala až 5× vyšší riziko bolestí hlavy u pacientů léčených interferonem-β intramuskulárně (IFN-β-1a) a subkutánně 44 μg (IFN-β-1a) $p < 0,0001$ ve srovnání s interferonem-β-1a 22 μg subkutánně a interferonem-β-1b subkutánně. Zhoršení pre-existujících bolestí hlavy je pravděpodobně atributem neuronální hyperexcitability indukované interferonem-β nebo vlivem zánětlivých mediátorů. Autoři vysvětlují rozdíly v účinnosti IFN-β na profily cytokinů, zejména IL-4 a IL-10, které by mohly částečně vysvětlit některé rozdíly

ve spektru a profilech bolestí hlavy vyvolaných různými formami IFN-β. Migréna byla diagnostikována ve skupině post-interferonových bolestí hlavy pouze u 99 pacientů (22%) a u další poloviny TTH, jehož mechanismus zůstal neobjasněn (Elmazny et al., 2020).

Natalizumab zejména po první ev. druhé infuzi může vyvolat post-infúzní bolesti hlavy, které trvají 24 hodin. Při léčbě fingolimodem první čtyři týdny léčby mohou pacienty provázet bolesti hlavy, které následně ustupují. Proto se doporučuje zvažovat indikaci interferonů-β a fingolimodu u pacientů s bolestmi hlavy v předchorobí. Rovněž tak profylaktická léčba β-blokátory se nedoporučuje u pacientů léčených fingolimodem na rozdíl od blokátorů kalciových kanálů (Greb, 2012).

Závěr

Meta-analýzy klinických studií hodnotících prevalenci bolestí hlavy a migrény u RS pacientů nejsou jednotné. Shodují se, že migréna se vyskytuje u RS pacientů nejméně 2× častěji než u zdra-

vých kontrol. Ze subtypů bolestí hlavy převažuje migréna bez aury, významně méně se vyskytuje migréna s aurou nebo TTH. Velmi často až v 60% se jedná o neklasifikovatelné bolesti hlavy, které mohou být ekvivalentem obecně zánětlivého procesu na meningách již v časně fázi RS.

V době nových poznatků o patofyziologii migrény je nutno vnímat migrénu jako komorbiditu RS, tedy jako samostatnou klinickou jednotku. Nelze však přehlédnout časovou koexistenci bolestí hlavy i migrény zejména v časně fázi RS, CIS a RR RS, kdy je velmi pravděpodobně důkazem zvýšené zánětlivé aktivity vyžadující častější monitorování magnetickou rezonancí a indikací co nejúčinnější protizánětlivé léčby RS, včetně kortikoidů. Současně však v managementu léčby RS u těchto dvou komorbidit je nutno zohlednit, že některé léčivé přípravky indukují bolesti hlavy a dekompenzují migrénu. Management léčby bolestí hlavy musí vycházet z její klasifikace podle 3. revize Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy 2018 a v případě potvrzené diagnózy migrény zvolit specifickou léčbu.

LITERATURA

1. Elmazny A, Hamdy SM, Abdel-Naseer M, Shalaby NM, Shehata HS, Kishk NA, Nada MA, Mourad HS, Hegazy MI, Abdellalim A, Ahmed SM, Hatem G, Fouad AM, Mahnoud H, Hassan A. Interferon-Beta-Induced Headache in Patients with Multiple Sclerosis: Frequency and Characterization. *Journal of Pain Research* 2020; 13: 537–545.
2. Gebhardt M, Kropp P, Jurgens TP, Hoffmann F, Zettl UK. Headache in the first manifestation of Multiple Sclerosis – Prospective multicenter study. *Brain and Behavior* 2017; 7: e00852. <https://doi.org/10.1002/brb3.852>.
3. Graziano E, Hageeier J, Weinstock-Guttman B, Ramasamy DP, Zivadinov R. Increased contrast enhancing lesion activity in relapsing-remitting multiple sclerosis migraine patients. *NeuroImage: Clinical* 2015; 9: 110–116.
4. Greb E. Comorbid Migraine and Multiple Sclerosis Can pose Challenges for Neurologists. *Neurology Reviews* 2012; 20(4): 1–8 p.
5. Huges GRV. Migraine, memory loss, and „multiple sclerosis“. *Neurological features of the antiphospholipid (Huges’) syndrome*. *Postgrad Med J* 2003; 79: 81–83.
6. International Headache Society 2018. The International Classification of Headache Disorders, 3rd editi-

- on. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211. Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0333102417738202.
7. Joshi S, Yau W, Kermode A. CADASIL mimicking multiple sclerosis: The importance of clinical and MRI red flags. *J Clin Neurosci* 2017; 35: 75–77.
8. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, Kalina JT, Inglese M, Herbert J, Lipton RB. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain* 2010; 11: 417–425.
9. Kubala Havrdová E, Piřha J. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, verze 2.0 2020, dostupné z https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs_odborna-2.0_final_pub_web-2.pdf.
10. Möhrke J, Kropp P, Zettl UK. Headaches in Multiple Sclerosis Patients Might Imply an Inflammatory Process. *PLOS ONE* August 2013; 8(8): e69570. www.plosone.org.
11. Pecckel L. Significance and Prevalence of Headache in Multiple Sclerosis. *Advisor Channels: Headache Migraine Advisor*, April 15, 2019.

12. Tabby D, Majeed MH, Youngman B, Wilcox J. Headache in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2013; 15: 73–80.
13. Terlizzi R, Merli E, Buccellato E, Giannini G, Favoni V, Pierangeli G, Salvi F, Cortelli P, Cevoli S. Headache in multiple sclerosis: prevalence and clinical features in a case control-study. *J Headache Pain* 2015; 16(Suppl. 1): A83; <http://www.thejournalofheadacheandpain.com/content/16/S1/A83>.
14. Thomson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carrol WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Wabaunt E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17(2): 162–173. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
15. Togha M, Khoshsurat NA, Moghadasi AN, Mousavinia F, Mozafari M, Neishaboury M, Mousavi SM. Headache in relapse and remission phase of multiple sclerosis: A case-control study. *Iran J Neurol* 2016; 15(1): 1–8. <http://ijnl.tums.ac.ir>.
16. Watkins SM, Espir M. Migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1969; 32: 35–37.