

Supraspinální a kognitivně-afektivní komponenta u bolestí hlavy

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, I. neurologická klinika FN u sv. Anny
a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Supraspinální mechanismy se podílí na patofyziologii nejčastějších bolestí v kraniofaciální oblasti (migréna, tenzní typ bolesti hlavy, myofasciální orofaciální bolest a idiopatická orofaciální bolest). Tato onemocnění jsou získaná a multifaktoriální, na jejich rozvoji se podílí genetická predispozice, hormonální vlivy a environmentální faktory (včetně psychosociálního stresu). Neurobiologické procesy, které se v genezi těchto onemocnění uplatňují, nejsou dosud plně objasněny. Zahrnují však alteraci funkce na periferní i centrální úrovni somatosenzorického systému a poruchu endogenní modulace nociceptivní aktivity. Vzájemná závislost mezi psychosociálním stresem a zpracováním bolesti se má za prokázanou. Některé nefarmakologické léčebné modalities cílené na tuto úroveň prokázaly svou účinnost a mohly by být užitečné.

Klíčová slova: bolest hlavy, orofaciální bolest, migréna, tenzní typ bolesti hlavy, senzitivace, stres.

Supraspinal and cognitive-affective components in headaches

Supraspinal mechanisms are involved in the pathophysiology of the most common craniofacial pain disorders (migraine, tension-type headache, myofascial orofacial pain, idiopathic orofacial pain). These diseases are acquired and multifactorial, their development involves genetic predisposition, hormonal influences and environmental factors (including the psychosocial stress). The exact neurobiological processes of the development of these diseases have not yet been fully elucidated. However, impairment on the both peripheral and central levels of the somatosensory system and the endogenous dysmodulation of nociceptive activity are involved. The bidirectional relationship between psychosocial stress and pain processing has been well documented. Non-pharmacological treatment targeted on this level might be useful and has proven some efficacy.

Key words: headache, orofacial pain, migraine, tension-type headache, sensitisation, stress.

Úvod

Bolesti hlavy a bolesti v orofaciální oblasti mají mnoho negativních důsledků. Často je doprovází vysoký stupeň disability, zkušenost selhání adekvátní léčby, nadužívání analgetik, psychosociální vulnerabilita, zhoršení onemocnění v období zvýšeného stresu a obecně vyšší riziko psychiatrické komorbidit a komorbidní bolesti. Na druhou stranu u primárních bolestí hlavy a idiopatické orofaciální bolesti zcela zjevně chybí strukturální poškození tkání, které by

takové závažné dopady vysvětlovalo. Třetím aspektem je relativní rezistence těchto diagnóz vůči konvenční léčbě – terapeutické úspěchy jsou obvykle jen dílčí a v některých případech i časově omezené. V minulosti se proto pacienti s obtížně léčitelnými formami těchto onemocnění mnohdy setkávali s nepochopením, jako by se jednalo o něco odlišného od toho, co rozumíme pod pojmem nemoci. Na příkladu recentního přelomu v léčbě migrény vidíme, že příchod specifické léčby spočívající v selektivním

ovlivnění jednoho z patofyziologických mechanismů může vést i ke změně na úrovni celé společnosti. Cílem tohoto přehledu je zasadit bolesti v oblasti hlavy a obličeje do komplexního neurobiologického rámce. Teoretický souhrn a stručný přehled nozologických jednotek může být přínosem pro každodenní praxi, minimálně pro ujištění pacienta ohledně biologického podkladu jeho diagnózy. Léčebné využití je možné zmínit jen v náznaku, protože k dispozici jsou jen nepřímá data.



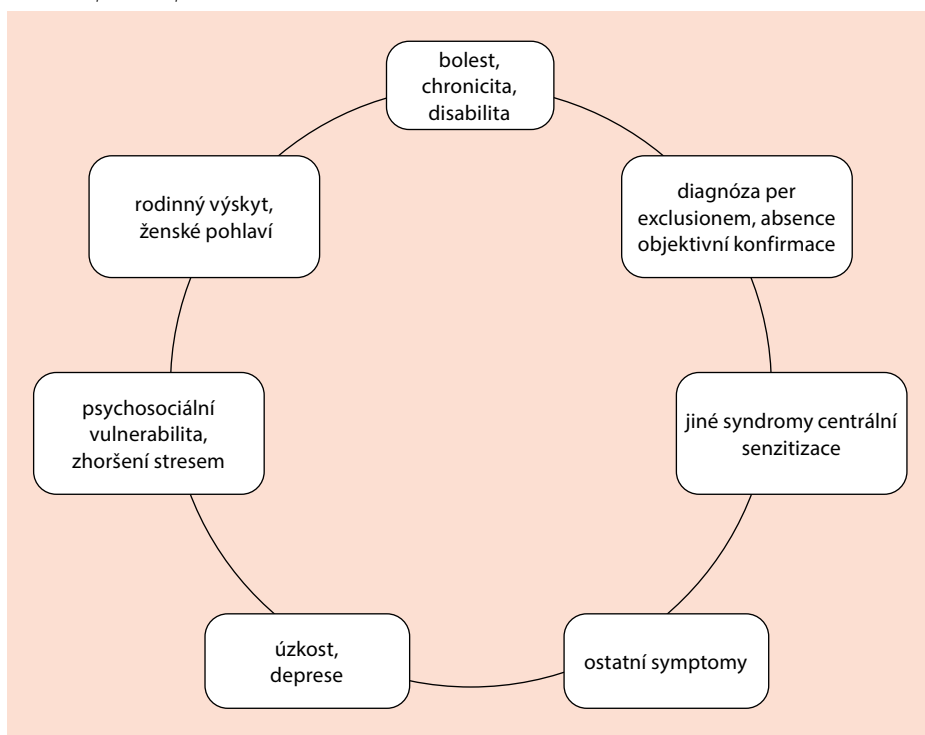
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D., rehulka.pavel@fnusa.cz
Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, I. neurologická klinika FN u sv. Anny
a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
Pekařská 53, 65 691 Brno

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(5):367-370
Článek přijat redakcí: 18. 3. 2022
Článek přijat k publikaci: 25. 6. 2022

Tab. 1. Syndromy centrální senzitivizace (vybráno a upraveno z Yunus, 2015). Některými autory je přisuzována role mechanismu centrální senzitivizace i u tinnitu, chronické fotofobie, chronického kašle, syndromu války v Zálivu nebo post-covid syndromu. Naopak chybí přesvědčivé důkazy o vlivu centrální senzitivizace u posttraumatické stresové poruchy, která je považovaná za patofyziologicky zcela odlišnou entitu

Migréna
Tenzní typ bolesti hlavy
Bolest temporomandibulárního kloubu
Syndrom palčivých úst
Chronická bolest šíje / po whiplash injury
Chronická bolest v bederní oblasti
Chronická povšechná bolest / syndrom myofasciální bolesti / fibromyalgie
Syndrom neklidných nohou
Periodické pohyby končetin ve spánku
Primární/dysfunkční dyspepsie
Syndrom dráždivého tračníku
Syndrom bolestivého močového měchýře / intersticiální cystitida
Chronická pánevní bolest mužů / chronická prostatitida
Endometrióza
Vulvodynie
Chronický únavový syndrom / myalgická encefalomyelitida / systemic exertion intolerance disease (SEID)
Mnohočetná chemická přecitlivělost

Obr. 1. Obecné charakteristiky chronických překryvných bolestivých poruch/syndromů centrální senzitivizace (upraveno podle Herrero Babiloni et al., 2020)



Historický exkurz: syndromy centrální senzitivizace

Reálný život ukazuje častý výskyt některých symptomů společně s bolestí hlavy – například více než polovina žen s chronickou bolestí hlavy udává pocit únavy a ztráty energie, potíže se spánkem a úzkost, více než třetina jich pak trpí bolestí zad a kloubů, záživacími obtížemi nebo poruchami vyprazdňování stolice (Tietjen et al., 2007). V roce 1981 prokázali Yunus et al. epidemiologickou souvislost ně-

kterých chronických bolestivých syndromů (fibromyalgie, tenzní typ bolesti hlavy, migréna, syndrom dráždivého tračníku a primární dysmenorea). Za předpokládaný společný patofyziologický podklad byla označena centrální senzitivizace. Spektrum těchto klinických jednotek, tzv. syndromů centrální senzitivizace, bylo postupně rozšířeno jak do počtu, tak i do pojetí ve smyslu hypersenzitivit (Tab. 1). Myšlenka možné kauzální souvislosti pak byla postavena na epidemiologickém průkazu zvy-

šujícího se rizika rozvoje dalších onemocnění tohoto okruhu v závislosti na jejich preexistujícím počtu (Warren et al., 2013) a jejich společných obecných charakteristikách (Obr. 1). Kromě spekulativního východiska směřuje kritika i na nejednotný název celé této skupiny (syndromy centrální senzitivizace, syndromy související se stresem, funkční somatické syndromy, chronické překryvné bolestivé syndromy, idiopatické bolestivé poruchy, chronická multisymptomová onemocnění). Vytýkán jim je i nejednotný popis předpokládaného společného patofyziologického mechanismu, případně specifického typu bolesti (centrální bolest, centrální augmentace, centrální amplifikace, non-nociceptivní bolest, nociplastická bolest). Rovněž etiologie těchto syndromů je nejasná, předpokládá se vzájemná interakce genetických, epigenetických, hormonálních a environmentálních faktorů. Genetická predispozice (ve smyslu polymorfismů ovlivňujících funkci neurotransmiterových systémů) a epigenetické mechanismy jsou pravděpodobně modifikovány faktory jako pohlaví a etnicita. Působení environmentálních faktorů je rozmanité a zahrnuje fyzikální (hluk, mikroklima interiérů), chemické (polutanty, léčiva) a biologické složky (infekce) (Yunus, 2015). Existence této skupiny (stejně jako existence některých jejích jednotek) zůstává otazná a pro zařazení bolestí hlavy pod tento zastřešující termín chybí spolehlivé údaje.

Periferní a centrální senzitivizace

Periferní podněty z extrakraniálních a intrakraniálních tkání hlavy konvergují prostřednictvím neuronů I. řádu na úrovni trigeminocervikálního komplexu (neuronů trigeminálního jádra a/nebo zadních rohů míšních C2 a C3, tj. neurony II. řádu) a thalamu (neurony III. řádu) a ty jsou pod supraspinální kontrolou. Iniciální periferní (myogenní, vaskulární) nebo centrální (supraspinální) nociceptivní vstup pak může navodit a udržovat centrální senzitivizaci. Senzitivizace je definována jako zvýšená odpovídatost nociceptivních neuronů na jejich normální podnět, a/nebo jejich odpověď na normálně podprahové podněty (ICOP, 2020). K periferní senzitivizaci dochází vlivem endogenních působků na periferní nociceptory, k centrální senzitivizaci dochází na úrovni trigeminocervikálního komplexu,

INZERCE

Tab. 2. Diagnózy v kraniofaciální oblasti asociované s centrální senzitivací

Preferovaná terminologie	Alternativní nebo historické názvy
Migréna	transformovaná migréna, komplikovaná migréna
Tenzní typ bolesti hlavy	tenzní bolest hlavy, běžná bolest hlavy
Myofasciální orofaciální bolest	bolest tempromandibulárního kloubu, idiopatická bolest tempromandibulárního kloubu, syndrom tempromandibulárního kloubu
Syndrom palčivých úst	stomatodynie, glosodynie (pokud postihuje oblast jazyka), primary burning mouth syndrome
Perzistující idiopatická dentoalveolární bolest	atypická odontalgie, primary persistent dentoalveolar pain disorder (PDAP), phantom tooth pain
Perzistující idiopatická obličejová bolest	atypická obličejová bolest

thalamu a při poruše supraspinální modula-
ce nociceptivní aktivity (zvýšená facilitace,
snížená descendentní inhibice) (Olesen, 1991).

Kognitivně-afektivní zpracování bolesti

Zpracování bolesti z oblasti hlavy probíhá na stejném substrátu jako u jiných typů bolesti (pain neuromatrix). Dochází ke zvýšené aktivaci kortikálních oblastí uplatňujících se při kognitivním zpracování a regulaci afektivní složky bolesti (anteriorní cingulum, inzula, ventromediální a dorzolaterální frontální kortex), podílí se na ní také struktury limbického systému, mesencefala, mozečku a míchy (Moseley, 2003). Behaviorální koreláty této aktivity (hypervigilance, fear avoidance, katastrofické myšlení – rumínace, zveličení, bezmocnost) jsou považovány za adaptivní strategii pouze v akutní fázi, naopak u dlouhotrvajícího působení jsou na interpersonální a sociální úrovni neprospěšné, posilují úzkost jako klíčový faktor v percepci bolesti a podílí se na rozvoji a udržování komorbidit (úzkostné a afektivní poruchy). Strach z bolesti a senzitivita k úzkosti jsou považovány za klíčové faktory kognitivní vulnerability, která se uplatňuje v rozvoji a udržování chronické bolesti. Dalším důležitým a komplexním neurobehaviorálním jevem je vztah nemocného k farmakům (farmakofobie, placebo, nocebo, nadužívání léčiv).

Primární bolesti hlavy a orofaciální bolest

Různé klinické fenotypy bolesti hlavy jsou vysvětlovány různorodou interakcí nociceptivních vstupů (myogenní, vaskulární, supraspinální), senzitivací na periferní a centrální úrovni, supraspinální modulací nociceptivní

aktivity a kognitivně-afektivním zpracováním. Svědčí o tom i poměrně vysoká inter- a intraindividuální variabilita symptomů v rámci jedné diagnózy (Olesen, 1991). Vybrané bolesti hlavy a orofaciální bolesti jsou uvedeny v tabulce 2 a v následujícím přehledu.

Migréna je dlouhodobé onemocnění projevující se opakovanými záchvaty trvajícími 4–72 h, v typickém případě s pulzující, jednostrannou bolestí hlavy střední až vysoké intenzity, která je zhoršována běžnou fyzickou aktivitou a doprovázena nevolností, zvracením, světloplachostí a fonofobií (ICHD-3, 2018). Senzitivizací na úrovni trigeminocervikálního komplexu je připisován tepavý charakter bolesti (přítomný u 60 % pacientů) a kožní alodynii v oblasti hlavy nebo šíje. Extracelická alodynii pak naznačuje možnost senzitivizace i na úrovni thalamu (Burstein et al., 2010). Méně nápadným příznakem je zvýšená perikraniální bolestivost během záchvatu, zejména v oblasti musculus temporalis ipsilaterálně ke straně bolesti (Jensen et al., 1988). Stres je nejčastěji udávaným spouštěčem záchvatů (až u 80 % pacientů) a redukce psychické zátěže může mít na průběh onemocnění skutečně významný vliv (Martin, 2010). Opakovaně bylo pozorováno dočasné vymizení záchvatů migrény při změně rodinného zázemí a profesního prostředí (např. při dovolené, hospitalizaci, lázeňském pobytu, změně zaměstnání apod). Anticipační úzkost z expozice spouštěčům a rizika dalšího nepředvídatelného záchvatu migrény může být sama významným triggerem. Výrazný placebo efekt u migrény (zvláště u epizodické formy) může činit metodické potíže při designování klinických studií a zároveň je příčinou dočasných úspěchů necertifikovaných léčebných metod. Depresivita a úzkostné poruchy se vyskytují u více než 50 %

pacientů s migrénou (2–5× vyšší než u obecné populace), vyskyt je vyšší u pacientů s chronickou než epizodickou migrénou (Breslau, 1998). Vyšší stupeň depresivity a úzkosti u pacientů s migrénou zvyšuje negativní vnímání vlastní disability (Rogante et al., 2019).

Tenzní typ bolesti hlavy – primární bolest hlavy, která je obvykle lokalizovaná oboustranně, tlakového nebo svíravého charakteru, mírné až střední intenzity, přítomen je ne více než jeden doprovodný příznak (fotofobie nebo fonofobie), záchvat trvá 30 minut až 7 dnů. Klinickým odrazem centrální senzitivizace a hlavní klinickou abnormalitou u pacientů s tenzním typem bolesti hlavy je zvýšená perikraniální bolestivost (pocit dyskomfortu nebo bolesti během palpce perikraniálních svalů). U některých pacientů je perikraniální bolestivost přítomna i v období mezi záchvaty. Převažuje málo frekventní epizodická forma, kde dochází k provokaci záchvatů zevními vlivy (včetně psychostresu) a více se uplatňují periferní patofyziologické mechanismy, zatímco u chronické formy a u pacientů se zvýšenou perikraniální bolestivostí převažuje vliv genetické predispozice a mechanismy centrální senzitivizace (Jensen, 2018). U pacientů s chronickou formou tenzního typu bolesti hlavy byl stres prokázán také jako významný spouštěč záchvatů – obecným vysvětlením je nižší práh pro bolestivé vstupy z perikraniální oblasti u těchto pacientů (Cathcart et al., 2010).

Myofasciální orofaciální bolest je charakterizována bolestí spánkového svalu a maseteru při palpaci nebo maximálním otevření úst (bez souvislosti s poruchou temporomandibulárního kloubu) (ICOP, 2020). Myofasciální bolest s centrální senzitivizací může vést k dysfunkci temporomandibulárního kloubu včetně kineziofobie (Ohrbach et al., 2018). Je považována za častou komorbiditu migrény, ačkoliv nestojí v popředí pacientových potíží. Zvýšený výskyt úzkostných poruch a depresivity u těchto pacientů byl rovněž prokázán (Baad-Hansen et al., 2008; Gil-Martínez et al. 2016).

Do skupiny **idiopatické orofaciální bolesti** se řadí samostatné jednotky intraorální nebo obličejové bolesti nejasné etiologie: syndrom palčivých úst, perzistující idiopatická dentoalveolární bolest a perzistující

idiopatická obličejová bolest (ICOP, 2020). Výskyt těchto poruch je málo častý, převahuje postižení žen, s maximální prevalencí ve stáří. V případě prvních z diagnóz je bolest povrchová a palčivá, u ostatních jednotek je bolest popisována spíše jako tupá a hluboká. Ačkoli ve všech případech potíže trvají déle než tři měsíce, intenzita bolesti často kolísá v průběhu dne a může se podstatně horšit při působení stresu (např. u téměř 20 % pacientů s perzistující idiopatickou obličejovou bolestí) (Maajberg et al., 2016). Lokální příčina musí být vyloučena, předpokládána je převážně neuropatická komponenta bolesti. Za důkaz centrální senzitivizace je považována variabilita somatosenzorických abnormit (např. hypestezie, hyperalgie, alodynzie), proměnlivost jejich distribuce a možnost postižení širší kraniocervikální

oblasti (ICOP, 2020). Úzkostné příznaky byly popsány u 10–50 % pacientů, deprese se vyskytuje u 15–35 % pacientů s idiopatickou orofaciální bolestí (Taiminen et al., 2011; Maajberg et al., 2016; Miura et al., 2018). Častým fenoménem u pacientů s idiopatickou orofaciální bolestí je tzv. katastrofizace bolesti, což je vcelku pochopitelná reakce na perzistující postižení v oblasti obličeje.

Závěr

Vztah mezi bolestí v kraniofaciální oblasti, komorbidní bolestí, psychickým stresem, úzkostí a depresivitou je významný a vzájemně se potencující. Zvýšená expozice stresu představuje důležitý vnější faktor, který negativně ovlivňuje průběh bolesti (exacerbace záchvatů, intenzita bolesti, subjektivní vnímání disability apod.), ač-

koliv nevede ke vzniku onemocnění *de novo*. Nefarmakologické postupy, u kterých byl prokázán pozitivní efekt u těchto diagnóz, jsou kognitivně-behaviorální terapie, tzv. pain neuroscience education nebo terapie přijetí a odhodlání (Lee et al., 2019; Nijs et al., 2011; Galvez-Sánchez et al., 2021). K léčbě jsou používána farmaka různých skupin, s různou úrovní evidence jejich účinnosti. Odlišnosti mezi diagnózami a používanými léčivy tak neumožňují jednoduché zobecnění. Nejčastěji jsou používána antidepresiva a antiepileptika, mechanismus účinku k léčbě bolesti hlavy a orofaciální bolesti je tedy spíše nespecifický. Zároveň není předpokládán jejich hlavní pozitivní účinek prostřednictvím snížení úzkosti a depresivity, ale právě ovlivněním transmise bolesti na supraspinální úrovni.

LITERATURA

1. Baad-Hansen L, Leijon G, Svensson P, List T. Comparison of clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia and temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2008;22(1):7-14.
2. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalalgia*. 1998;18(Suppl 22):56-8.
3. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol*. 2010;68(1):81-91.
4. Cathcart S, Petkov J, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Central mechanisms of stress-induced headache. *Cephalalgia*. 2010;30(3):285-95.
5. Galvez-Sánchez CM, Montoro CI, Moreno-Padilla M, et al. Effectiveness of Acceptance and Commitment Therapy in Central Pain Sensitization Syndromes: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(12):2706.
6. Gil-Martínez A, Grande-Alonso M, La Touche R, et al. Psychosocial and Somatosensory Factors in Women with Chronic Migraine and Painful Temporomandibular Disorders. *Pain Res Manag*. 2016;2016:3945673.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
8. Herrero Babiloni A, Nixdorf DR, Moana-Filho EJ. Persistent dentoalveolar pain disorder: A putative intraoral chronic overlapping pain condition. *Oral Dis*. 2020;26(8):1601-1609.
9. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*. 2020;40(2):129-221.
10. Jensen RH. Tension-Type Headache – The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache*. 2018;58(2):339-345.
11. Jensen K, Tuxen C, Olesen J. Pericranial muscle tenderness and pressure-pain threshold in the temporal region during common migraine. *Pain*. 1988;35(1):65-70.
12. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, Kim SM, Yoon S. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019;20(1):17.
13. Maarbjerg S, Wolfram F, Heinskou TB, et al. Persistent idiopathic facial pain - a prospective systematic study of clinical characteristics and neuroanatomical findings at 3.0 Tesla MRI. *Cephalalgia*. 2017;37(13):1231-1240.
14. Martin PR. Behavioral management of migraine headache triggers: learning to cope with triggers. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(3):221-7.
15. Miura A, Tu TTH, Shinohara Y, et al. Psychiatric comorbidities in patients with Atypical Odontalgia. *J Psychosom Res*. 2018;104:35-40.
16. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther*. 2003;8(3):130-40.
17. Nijs J, Paul van Wilgen C, Van Oosterwijck J, van Ittersum M, Meeus M. How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Man Ther*. 2011;16(5):413-8.
18. Ohrbach R, Michelotti A. The Role of Stress in the Etiology of Oral Parafunction and Myofascial Pain. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;30(3):369-379.
19. Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain*. 1991;46(2):125-132.
20. Rogante E, Sarubbi S, Lamis DA, et al. Illness Perception and Job Satisfaction in Patients Suffering from Migraine Headaches: Trait Anxiety and Depressive Symptoms as Potential Mediators. *Headache*. 2019;59(1):46-55.
21. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011;2(4):155-160.
22. Tietjen GE, Brandes JL, Digre KB, et al. High prevalence of somatic symptoms and depression in women with disabling chronic headache. *Neurology*. 2007;68(2):134-40.
23. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):70-85.
24. Warren JW, Langenberg P, Clauw DJ. The number of existing functional somatic syndromes (FSSs) is an important risk factor for new, different FSSs. *J Psychosom Res*. 2013;74(1):12-7.
25. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;11(1):151-71.