

**MUNI
MED**

BOLEST, NEUROPATICKÁ BOLEST, BOLESTI HLAVY

Josef Bednařík

Bolest, neuropatická bolest

Bolest je pravděpodobně nejčastější medicínský příznak a vzrůstá povědomí a zájem i o problematiku neuropatické bolesti jako specifického neurologického syndromu s vysokou prevalencí v populaci (odhadem až 8%)

2015



2020

– Google

- Pain: 863.000.000 odkazů
- Neuropathic pain: 1.200.000 odkazů

- 2.020.000.000 odkazů
- 5.250.000 odkazů

– Medline

- Pain: 6610 článků
- Neuropathic pain: 260 článků

- 185.000 článků
- 8507 článků

Definice bolesti

Nejčastěji je bolest **definována** jako nepříjemný smyslový a emoční prožitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, nebo popisovaný výrazy pro takové poškození.

(Aktualizovaná definice IASP 2020)

Klinická klasifikace bolesti: akutní a chronická bolest

– Akutní bolest

- trvá několik dnů či týdnů, obvykle je dobře lokalizovaná
- Jde o symptom poškození tkáně úrazem nebo chorobou
- při vyšší intenzitě představuje pro organismus velkou psychickou zátěž
- kauzální léčba zaměřená k úpravě poškození s účinnou symptomatickou analgetickou léčbou vede zpravidla k odstranění akutní bolesti;

– Chronická bolest:

- není obvykle jasný kauzální vztah mezi poškozením tkáně a bolestí,
- trvá déle, zpravidla přes 3 (6 měsíců), často je neúměrná vyvolávajícímu podnětu,
- špatně lokalizovaná; roli hrají sociální a psychologické faktory.
- Nemá signální význam, ale jde o určitý syndrom, či nabývá charakteru nemoci, mírnění bolesti je tedy cílem léčby.

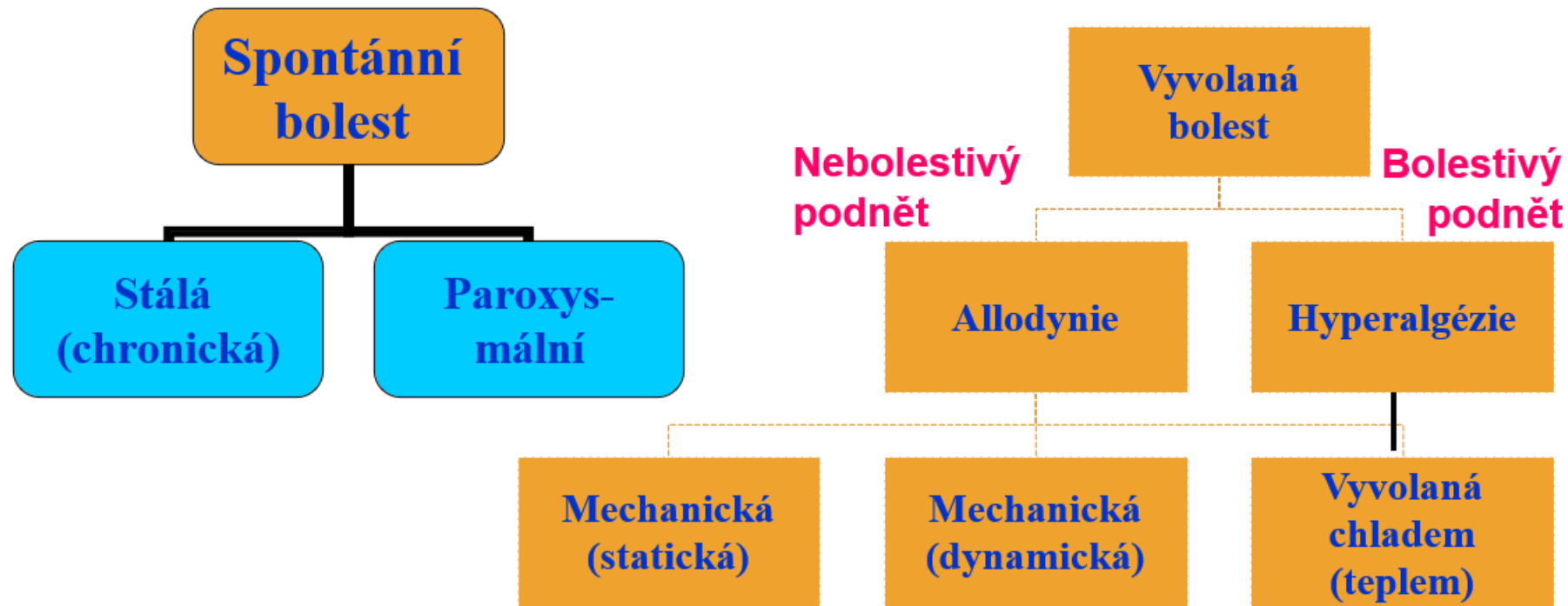
Patofyziologická klasifikace bolesti

- Dle patofyziologie se bolest dělí na nociceptivní, neuropatickou a smíšenou.
- Do značné míry se překrývá s klinickou klasifikací: akutní bolest je obvykle nociceptivní a většina případů chronické bolesti je neuropatická či má neuropatickou komponentu.
- V případě postižení tkání patologickým procesem (typicky poraněním či zánětem) dochází ke stimulaci normálních nociceptivních receptorů a vzniká **nociceptivní bolest**. Nervový systém funguje správně, nociceptivní bolest má pozitivní biologický význam („fyziologická bolest“). Obvykle reaguje dobře na běžná analgetika a opioidy.

Definice neuropatické bolesti

- Bolest vznikající v důsledku poškození periferního či centrálního nervového systému se označuje jako neuropatická bolest.
- Definice neuropatické bolesti (IASP 2012):
 - “....bolest způsobená lézí či onemocněním postihujícím somatosenzitivní systém.”
- Neuropatická bolest je **typicky chronická**, přetrvává i po odeznění příčinné léze či onemocnění, stává se sama nemocí.
- Jde o klinický syndrom, který se může manifestovat různými typy bolesti a být doprovázen **častými komorbiditami** jako deprese, úzkost a poruchy spánku.

Klinické symptomy syndromu neuropatické bolesti



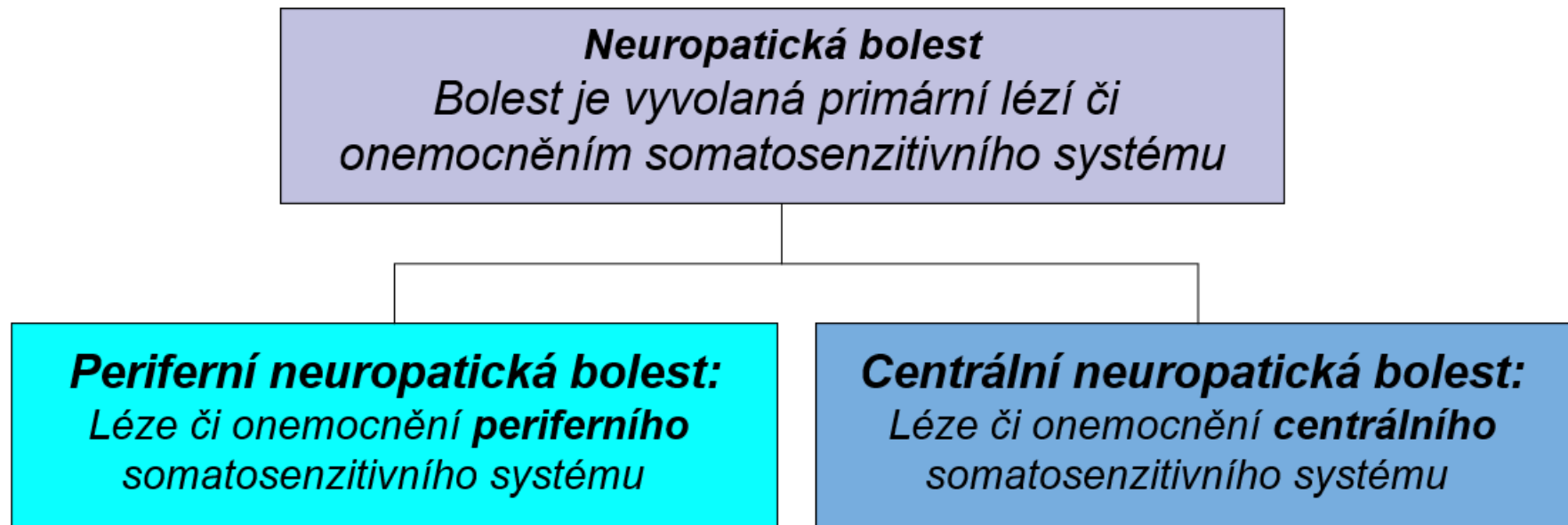
Terminologie

- Termín **hyperalgie** označuje zvýšenou citlivost a snížený práh pro taktilní a bolestivé stimuly.
- Termín **allodynie** označuje vyvolání bolesti podnětem, který bolest obvykle nevyvolá (např. lehký dotyk).

Komorbidity neuropatické bolesti

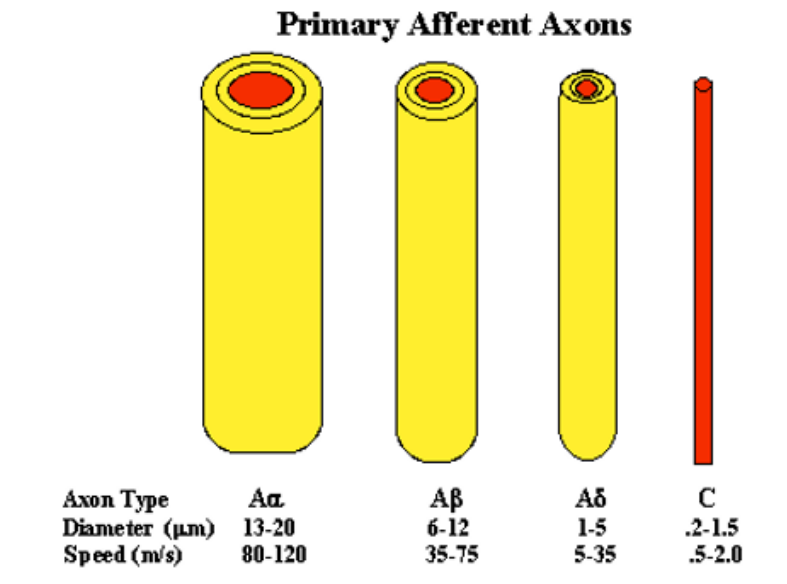


Anatomický korelát neuropatické bolesti



Specifické bolestivé receptory a dráhy

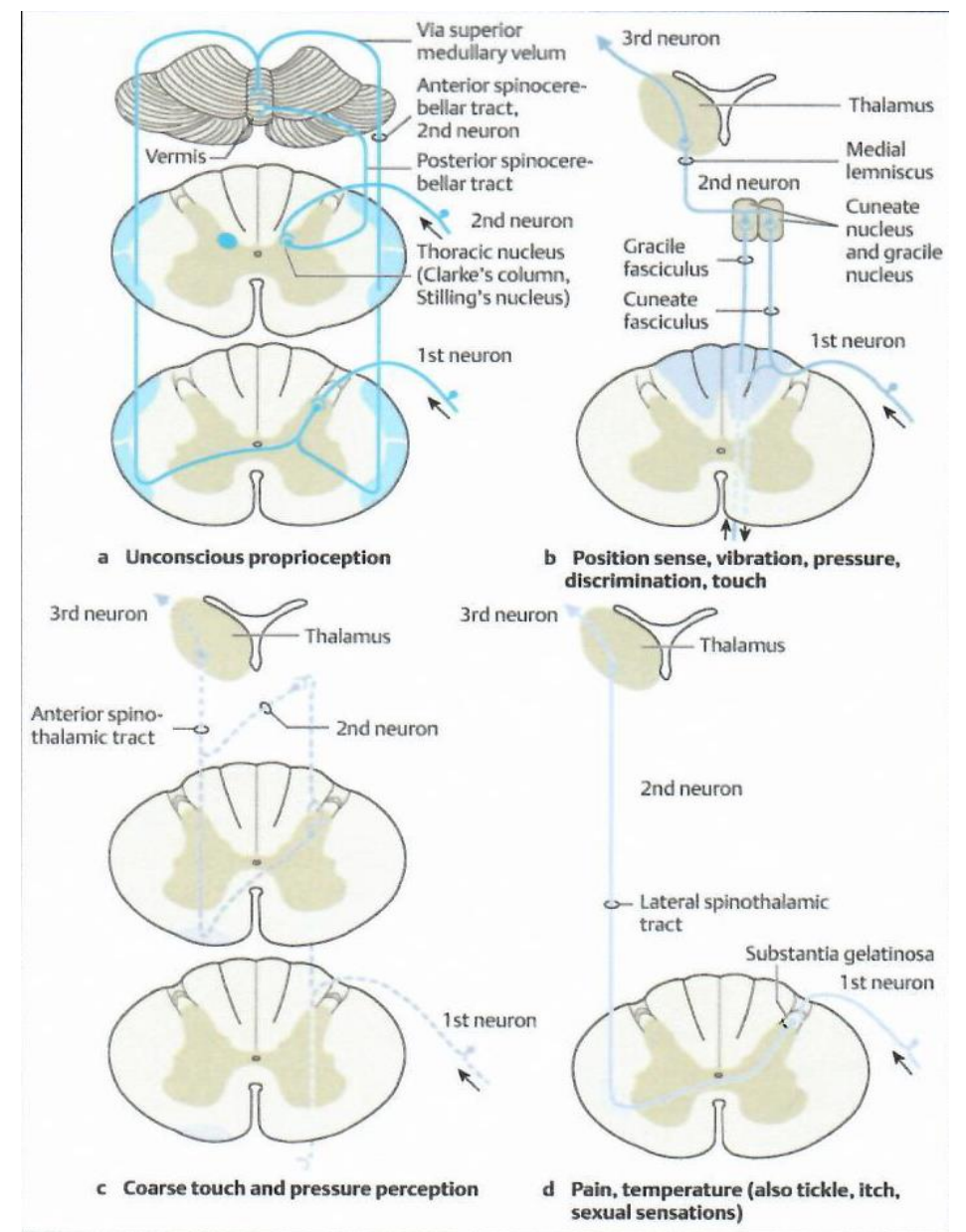
- Receptory reagující na bolest (nociceptory) jsou volná nervová zakončení
- Existují dva druhy aferentních vláken, které maximálně reagují na škodlivé stimuly:
 - jedním typem jsou **nemyelinizovaná C vlákna**;
 - druhým **slabě myelinizovaná A delta vlákna**.



Převzato z: <https://faculty.washington.edu/chudler/cv.html>

Disociace somatosenzitivních drah na míšní úrovni

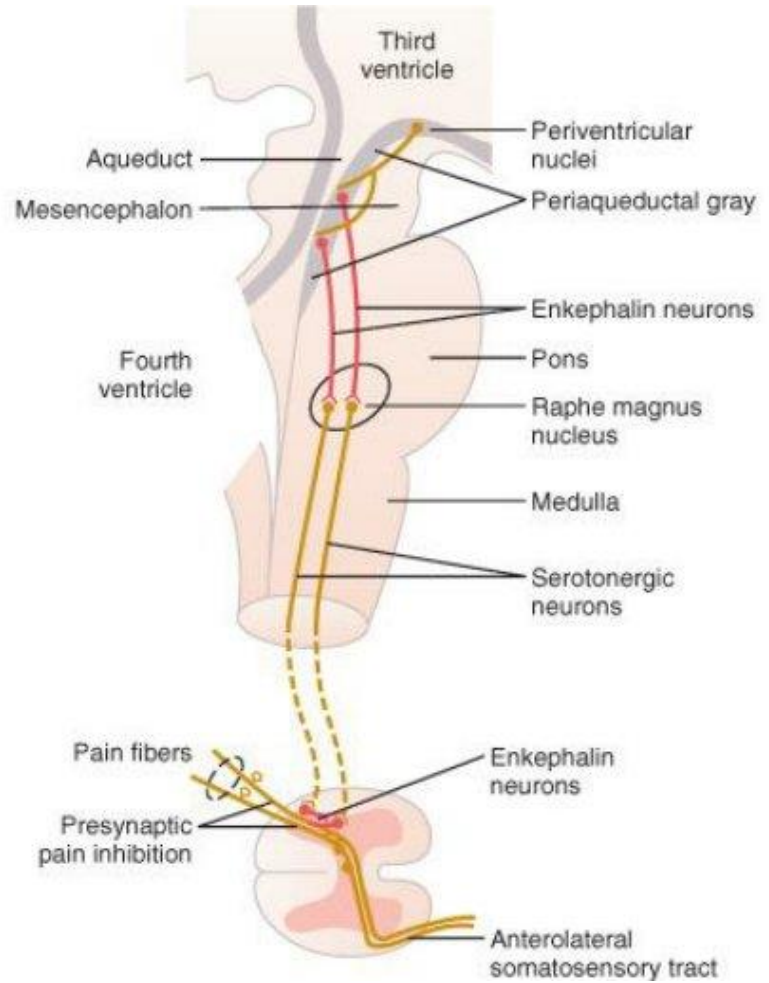
Na míšní úrovni dochází k disociaci dvou hlavních aferentních somatosenzitivních systémů: **spinotalamického systému**, tvořeného 2. senzitivním neuronem a probíhajícímu po přepojení v zadních rožích a překřížení v přední komisúře v kontralaterálních anterolaterálních provazcích (a podílejícího se na percepci bolesti) a **systému zadních provazců a mediálního lemnisku**, tvořeného výběžky 1. senzitivních neuronů a probíhajícímu ipsilaterálně



Baehr M, Frotscher M. Topical diagnosis in Neurology. 6th ed. Thieme 2014

Inhibiční sestupné dráhy bolesti

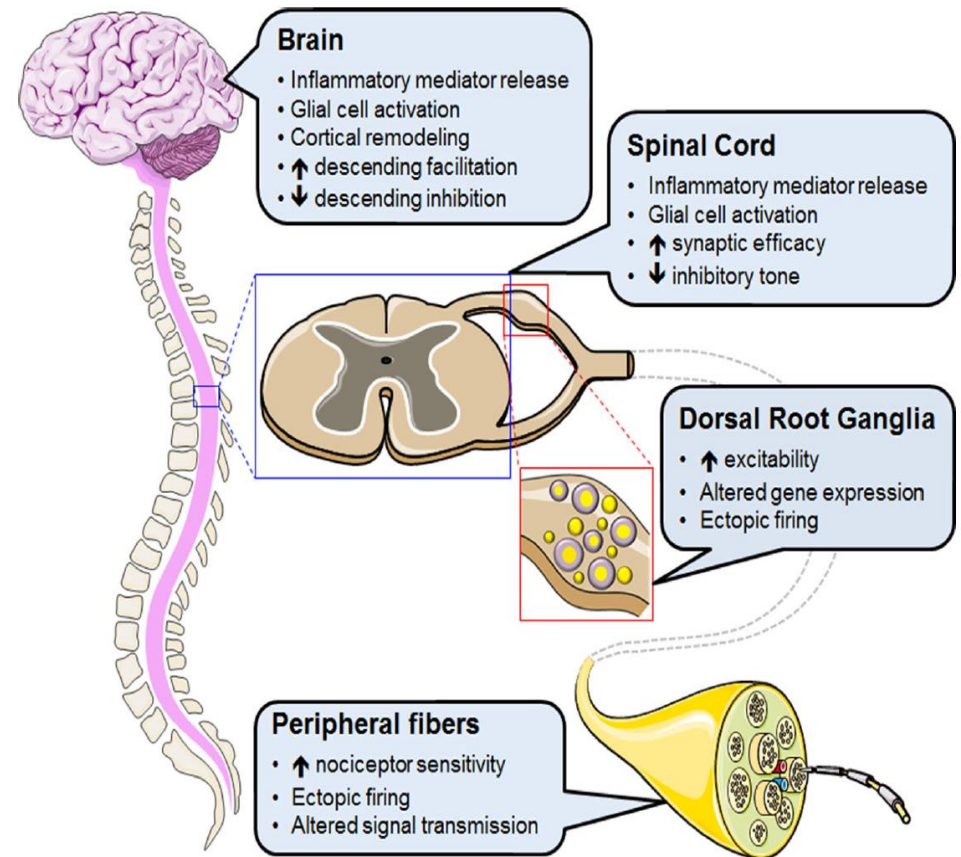
- Existují rovněž sestupné dráhy kmenových struktur do míchy, které mají inhibiční efekt na percepci bolesti. Neurony těchto drah jsou opioidergní a serotoninergní.



De Vrij, E. Acupuncture and pain relief. 2010

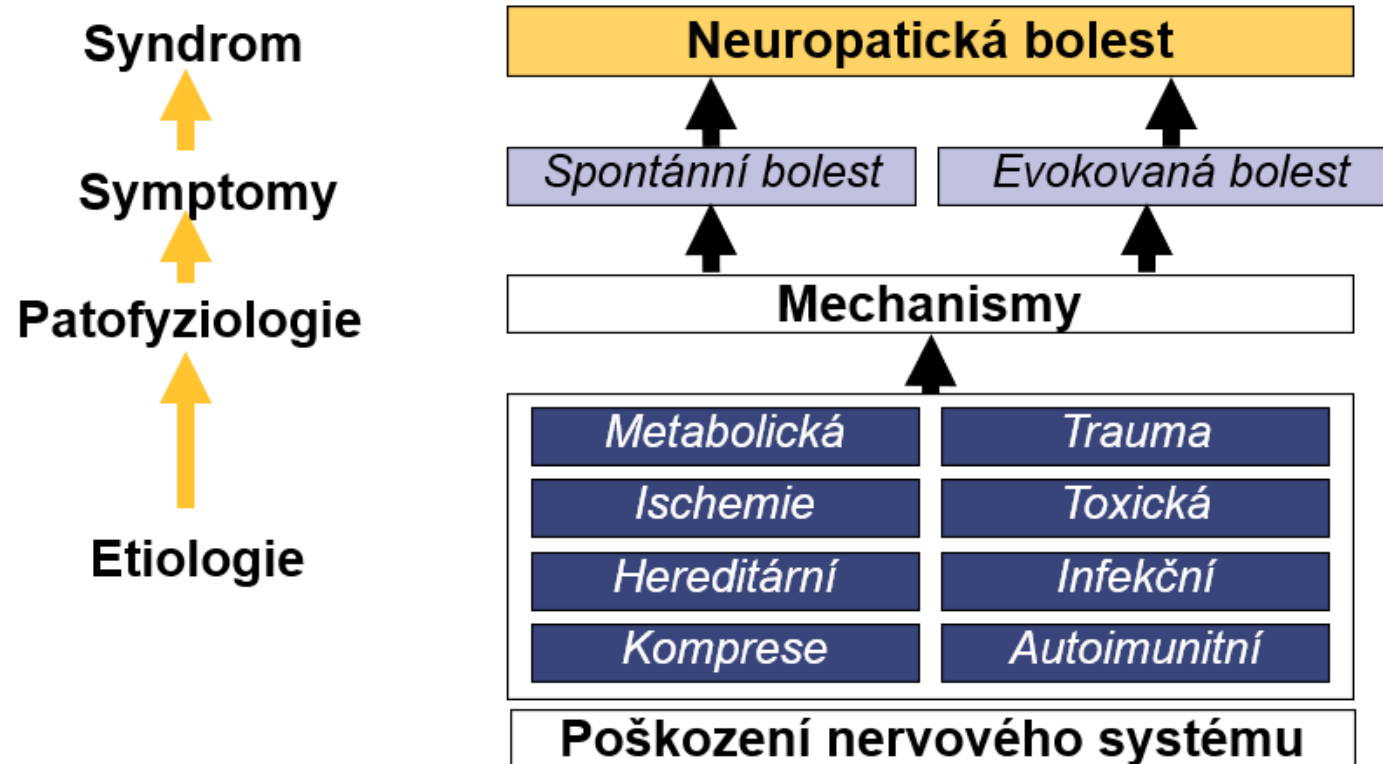
Patofyziologie neuropatické bolesti

- Postižení somatosenzitivního systému je podmínkou rozvoje neuropatické bolesti, která vzniká různými patofyziologickými mechanismy:
 - **Periferní senzitivace**
 - **Hyperexcitabilita (ektopické výboje)**
 - **Centrální senzitivace**
 - **Synaptická reorganizace**
 - **Denervační hypersenzitivita**
 - **„Wind-up“**
 - **Ztráta inhibiční kontroly**
- Ne každé postižení somatosenzitivního systému vede ke vzniku neuropatické bolesti!!!



Meacham et al. *Curr Pain Headache Rep* 2017

Rozvoj neuropatické bolesti



Farmakoterapie neuropatické bolesti

- Na rozdíl od nociceptivní bolesti jsou základem farmakoterapie neuropatické bolesti tzv. **adjuvantní (atypická) analgetika (koanalgetika, antineuralgika)**.
- Velmi často jsou tyto léky používány současně jako **antiepileptika (antikonvulziva) či antidepresiva!**

Doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby		Léky 2.volby	Léky 3.volby		
bolestivá polyneuropatie včetně bolestivé diabetické polyneuropatie (periferní diabetická neuropatická bolest - DPNP)	modulátory kalciových kanálů (A)	pregabalin	tramadol/opioidy: samostatně nebo v kombinaci s paracetamolem/ léky 1. volby (A)	tramadol	antiepileptika	fenytoin (C)
		gabapentin		morfin		karbamazepin (C)
	TCA (A)	amitriptylin		oxykodon		
		nortriptylin		fentanyl		
		imipramin			kyselina <u>thioktová</u> (B)	
	klomipramin					
	SNRI (A)	duloxetin venlafaxin				

Převzato z Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti. 2011.

Definice a klasifikace bolestí hlavy

- Bolest hlavy, tedy bolest pociťovaná v oblasti hlavy (nebo se do hlavy propagující), je velmi častá. Během života ji tak alespoň krátkodobě zažije prakticky každý jedinec. Bolest hlavy je proto vůbec nejčastějším neurologickým onemocněním i klinickým příznakem.
- Z hlediska příčiny bolestí rozlišujeme:
 - Primární bolesti hlavy
 - Sekundární bolesti hlavy
 - Bolestivé kraniální neuropatie (tedy bolesti v distribuci některého z hlavových nervů) a ostatní obličejové bolesti.

III. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (2018)

1. Migréna
2. Tenzní bolesti hlavy
3. Trigemínové autonomní bolesti hlavy (včetně „cluster headache“)
4. Další primární bolesti hlavy
- 5.-12. Sekundární bolesti hlavy
13. Bolestivé léze hlavových nervů (bolestivé kraniální neuropatie) a další obličejové bolesti (včetně neuralgie trigeminu)
14. Další bolesti hlavy

Klasifikace bolestí hlavy

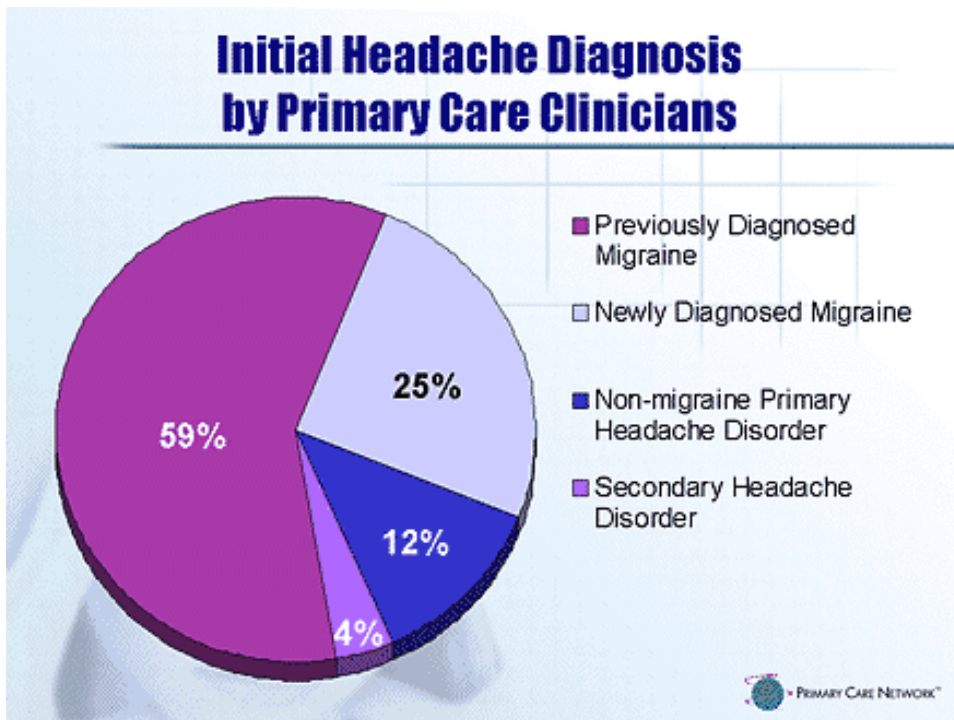
Důležité je také dělení podle klinického průběhu a trvání obtíží, kdy každá z možností vyžaduje odlišný přístup k diagnostice a léčbě.

Z tohoto hlediska dělíme bolesti hlavy na:

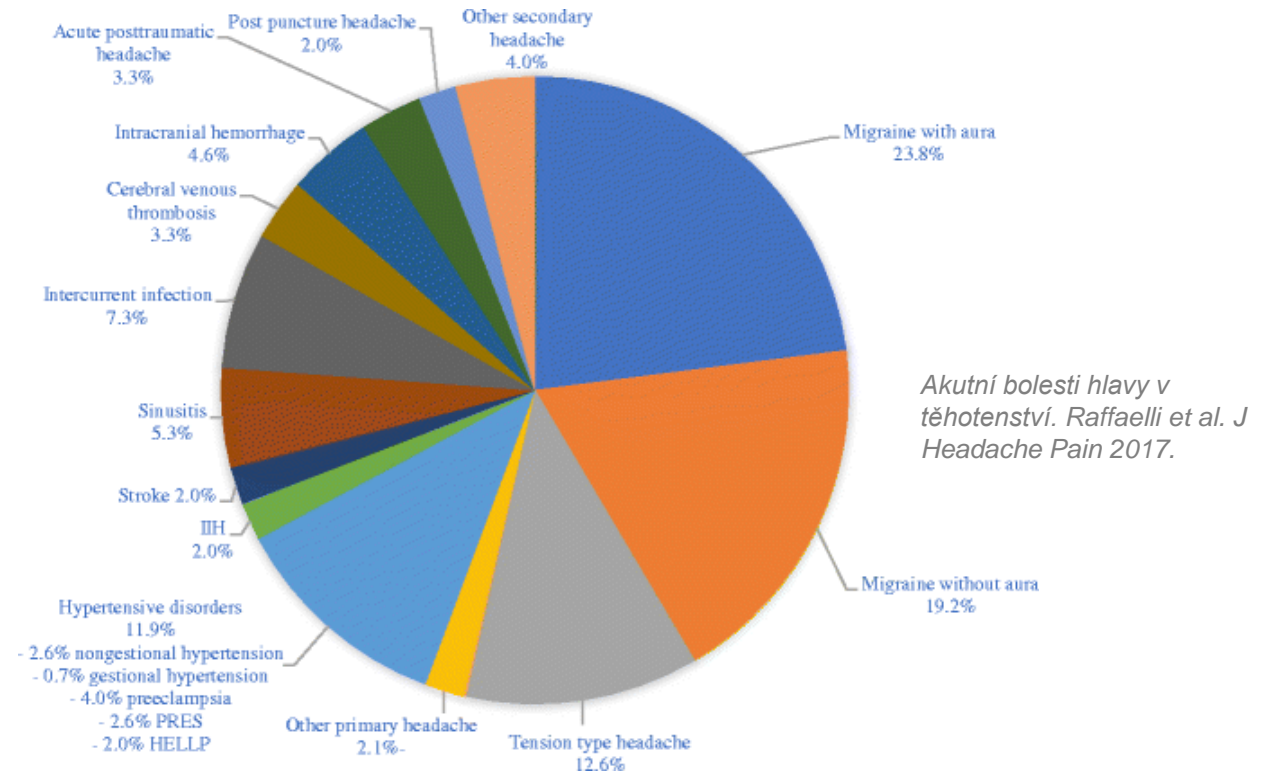
- Nově vzniklé (akutní)
- Epizodické (recidivující) a chronické (fluktuující)

Epidemiologie bolestí hlavy

– Primární bolesti hlavy tvoří více než 90% případů bolestí hlavy.



Převzato z: https://www.medscape.org/viewarticle/451273_2

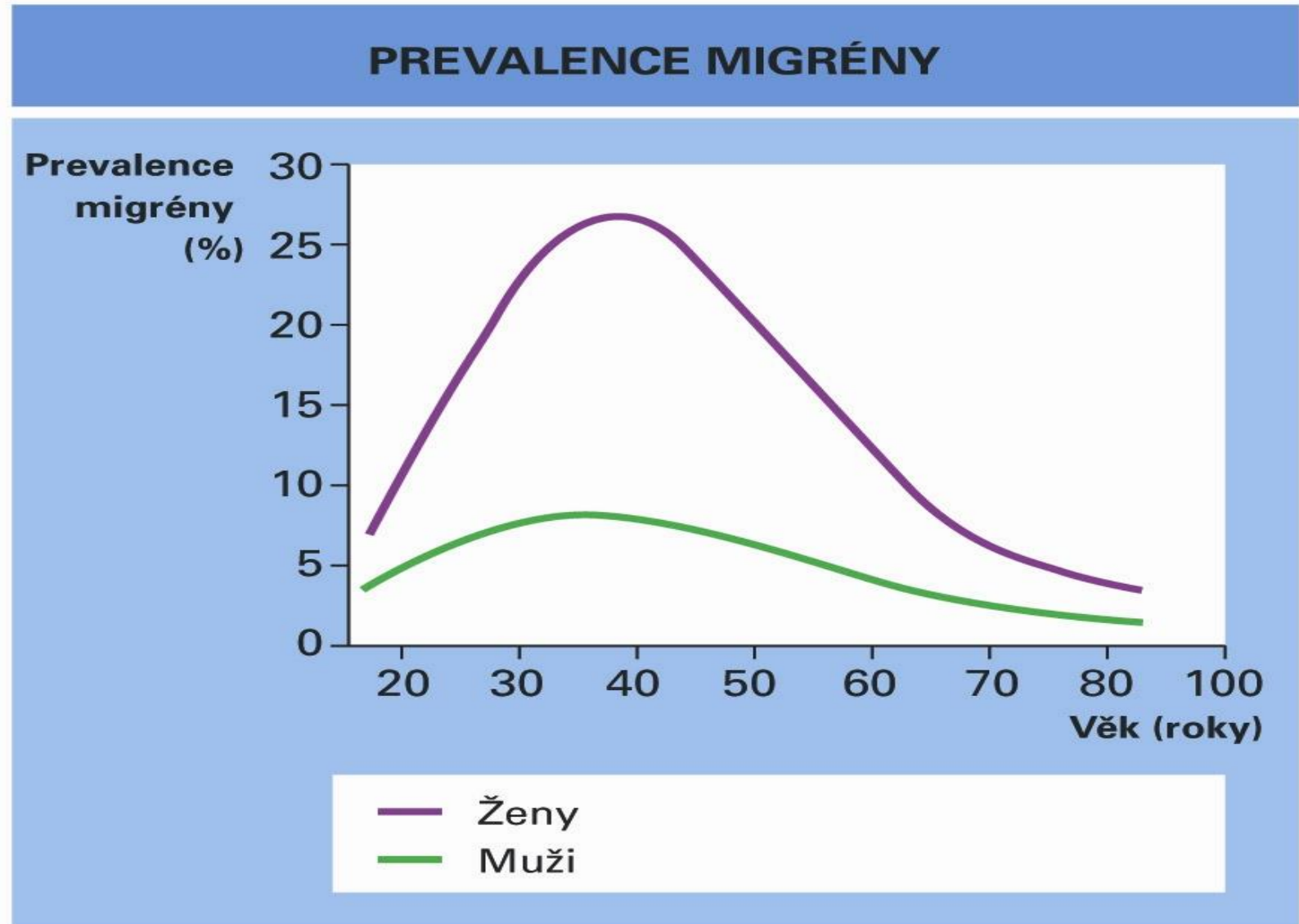


Epidemiologie migrény

- Migréna je jedna z nejčastějších a nejvíce hendikepujících nemocí na světě.
- WHO hodnotí migrénu jako **třetí nejčastější onemocnění (prevalence) a druhé onemocnění z hlediska míry vyvolaného hendikepu** na světě.
- Roční a celoživotní prevalence migrény v populaci je 18 a 33% u žen a 6 a 13% u mužů.
- Migréna postihuje přibližně 10% školáků (5–18 let) a v prepubertálním věku (<13 let) je o něco častější u hochů než u dívek.

Epidemiologie migrény

Migréna je nejčastější mezi 25-55. rokem života a vrcholem kolem 40. roku, potom klesá.



Klasifikace migrény

1. Migréna

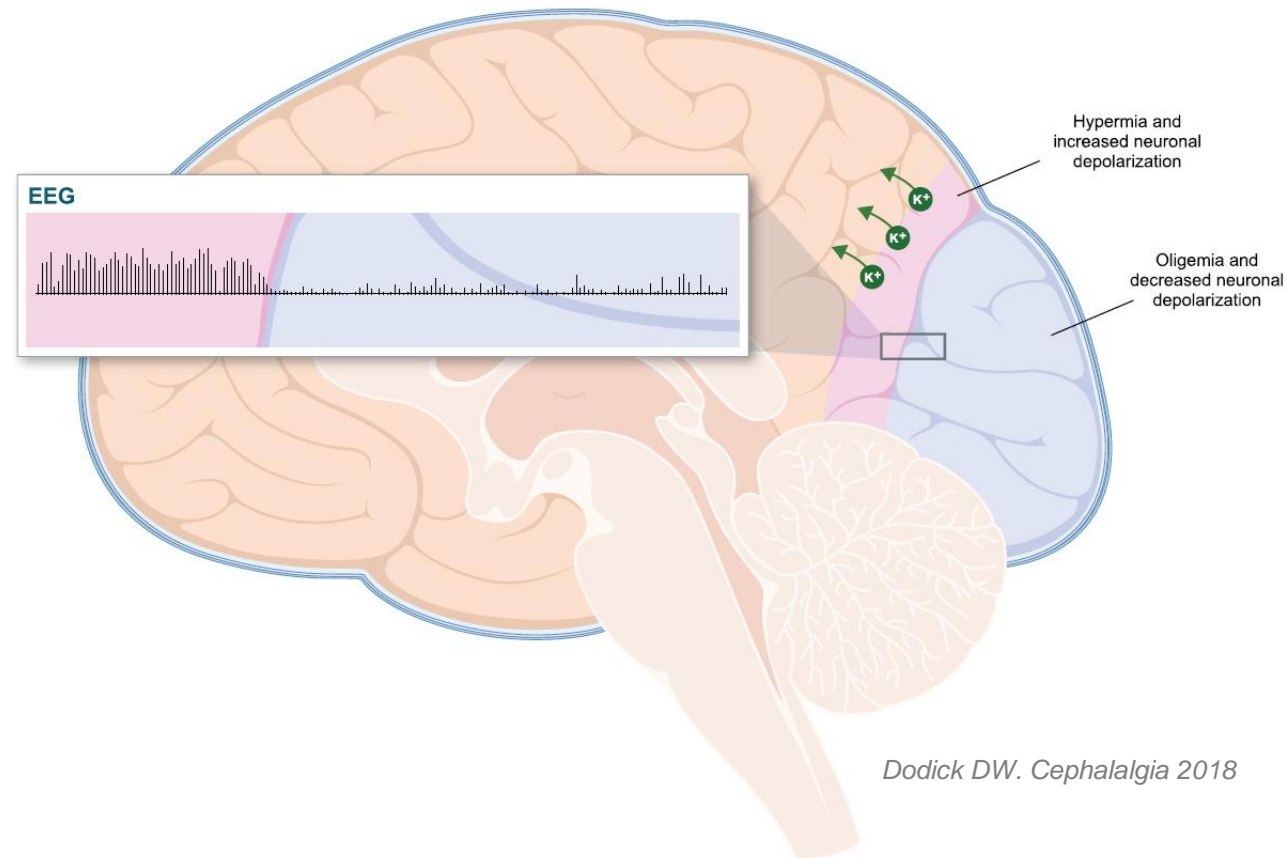
- 1.1. Migréna bez aury
- 1.2. Migréna s aurou
- 1.3. Chronická migréna
- 1.4. Komplikace migrény
- 1.5. Pravděpodobná migréna
- 1.6. Epizodické syndromy které mohou být asociované s migrénou

Diagnostická kritéria migrény

1.1. Migréna bez aury

- **A. Nejméně 5 atak splňujících B-D**
- **B. Ataky bolestí hlavy trvající 4-72 hodin (neléčených či neúspěšně léčených)**
 - u dětí a adolescentů 2-72 hod.
- **C. Cefalea má nejméně 2 z následujících charakteristik:**
 1. Jednostranná lokalizace (hemikranie)
 2. Pulzující charakter
 3. Střední či těžká intenzita
 4. Agravace chůzí po schodech či obdobnou rutinní fyzickou aktivitou
- **D. Během bolestí hlavy nejméně jeden z doprovodných příznaků:**
 1. Nausea a/nebo zvracení
 2. Fotofobie a fonofobie
- **E. Nezařaditelná pod jinou ICH-3 diagnózu**

Patofyziologie migrenózní aury: „cortical spreading depression“



Dodick DW. Cephalalgia 2018

Migrenózní zraková aura

Pozitivní symptomy:

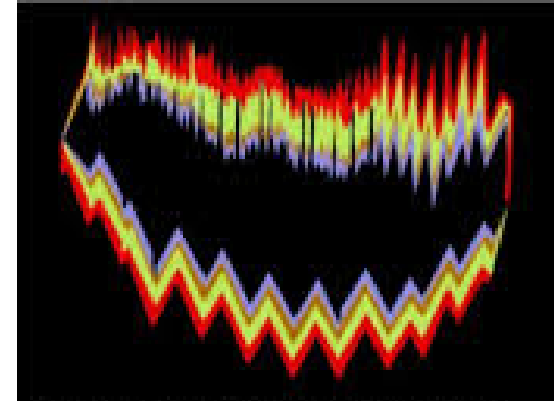
- Photopsie (záblesky)
- Teichopsie („fortification spectra“)

Negativní symptomy:

- Scotomy

Kombinované symptomy:

- Scotoma scintillans

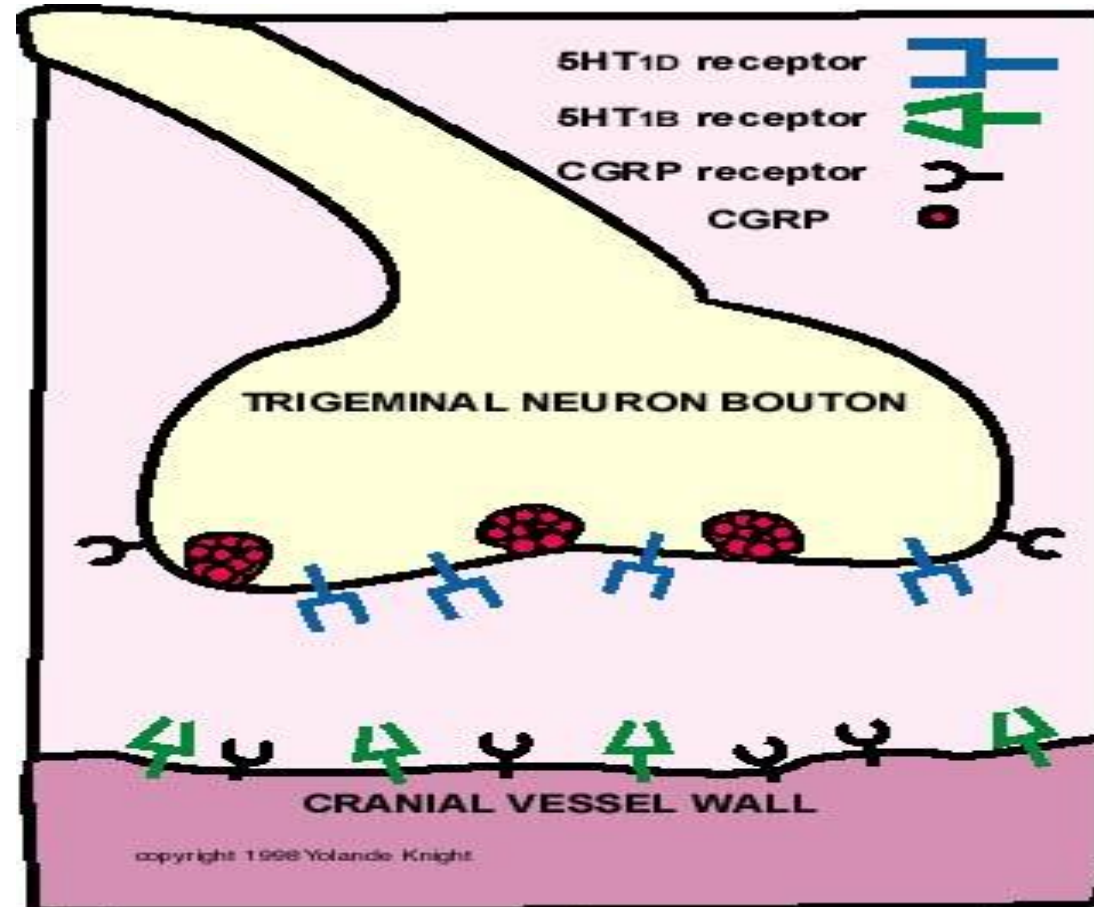
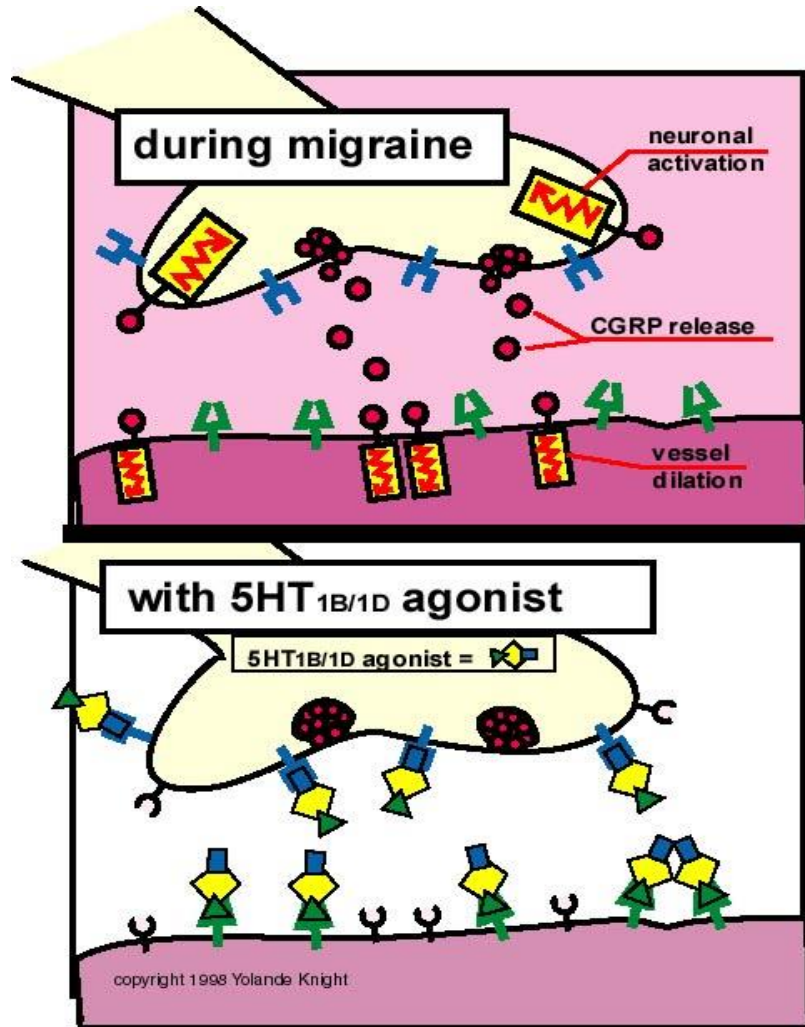


Chawla J. Drugs and Diseases, 2019

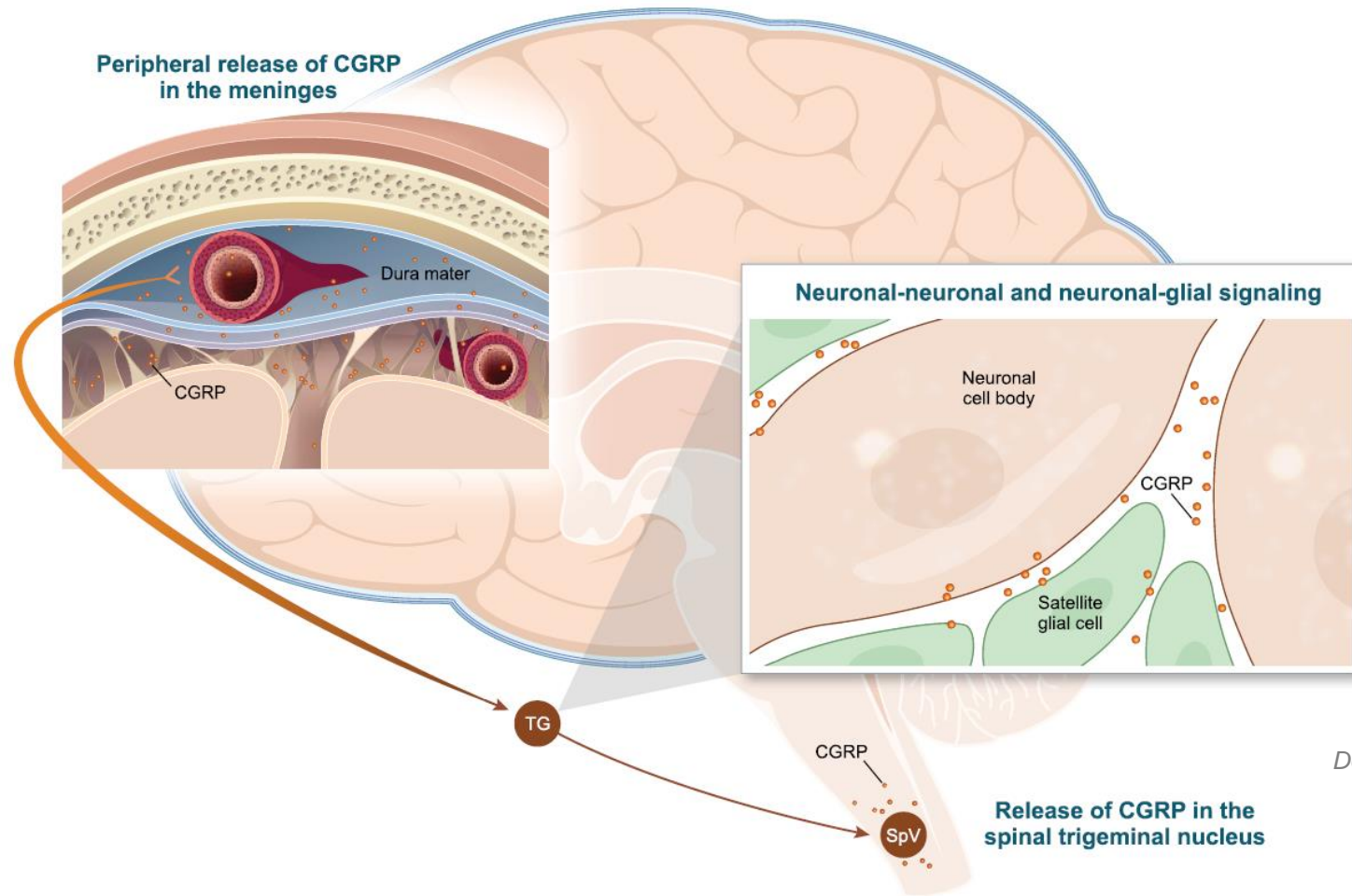


Banyas GT, Review of Optometry, 2015

Trigeminovaskulární model neurogení inflamace: serotoninové receptory a triptany



Úloha CGRP v patofyziologii migrény



Dodick DW. Cephalalgia 2018

Nefarmakologická léčba migrény

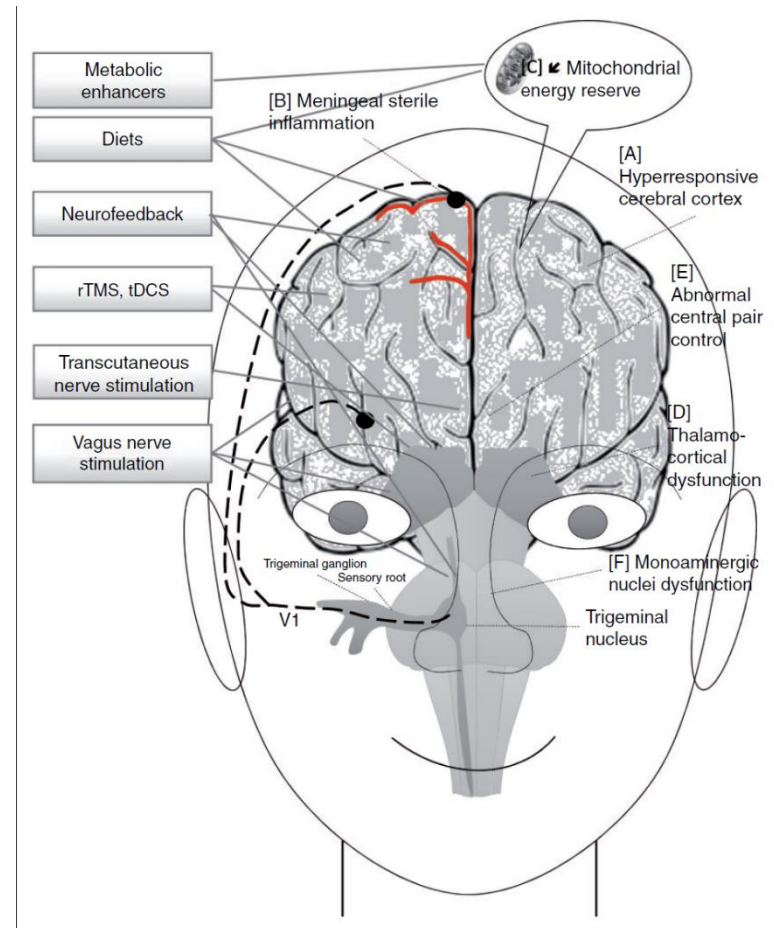
- Vyloučení identifikovaných provokujících faktorů:
 - **stress**
 - **menstruační cyklus**
 - **určité potraviny**
 - **trauma**
 - **vysazení kofeinu**
 - **alkohol**
 - **nevyspání**
- Je-li přítomen známý a reprodukovatelný provokující faktor, přinese jeho eliminace redukci počtu bolestivých atak. Obvykle však takovýto faktor chybí.
- Je navrhována řada dalších nefarmakologických léčebných postupů u migrény, včetně relaxačních cvičení, biofeedback, masáže, akupunktura, manipulace, přírodní léčba, ale jejich efekt není prokázán.

Nefarmakologická léčba migrény

Coppola et al.: Cephalalgia 2015

Figure 1. Scheme of migraine pathophysiological targets in migraine for non-pharmacological interventions. Diets could act by modulating neuronal excitability (a), mitigating sterile inflammation at the level of the trigeminovascular system (b) or enhancing mitochondrial energy metabolism (c). Nutraceuticals enhancing oxidative phosphorylation can augment the activity of mitochondrial complexes 1 and 2 (c). rTMS and tDCS are able to modify cortical responsiveness (a) and thalamocortical circuits (d). Transcutaneous nerve stimulation may act by inducing long-term plasticity changes in central pain control centers (e). Vagus nerve stimulation is able to modulate the thalamus (d), the brainstem monoaminergic nuclei (f) and the cerebral cortex (a). Neurofeedback may act via neuroplastic changes in interconnected cerebral areas, such as the thalamus (d), brainstem (f) and various cortical networks (a), including executive, salient and attentional networks.

rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; tDCS: transcranial direct current stimulation.



Farmakologická Léčba migrény

A. Léčba akutní ataky

1. Nespecifická léčba

- Analgetika
- NSAID
- Mírné opioidy (kodein)
- Prokinetika (metoklopramid aj.)

2. Specifická antimigrenózní léčba:

- *Ergotaminy (ergotamin, dihydroergotamin)*
- Agonisté 5-HT_{1B, 1D a 1F} - **triptany**
 - sumatriptan
 - rizatriptan
 - zolmitriptan
 - naratriptan
 - eletriptan
 - almotriptan
 - frovatriptan

Farmakologická léčba migrény

B. Preventivní léčba

- Beta blokátory - propranolol, metoprolol, atenolol
- Antiepileptika - valproát, topiramát, gabapentin
- Antidepresiva – tricyklická, venlafaxin
- Kalciové blokátory - flunarizin, cinnarizin
- ACE inhibitory či blokátory angiotenzinových receptorů (lisinoprin, candesartan, cyproheptadine, ibuprofen, ketoprofen, naproxen)

Farmakologická léčba migrény

B. Preventivní léčba: blokáda CGRP nebo CGRP receptorů

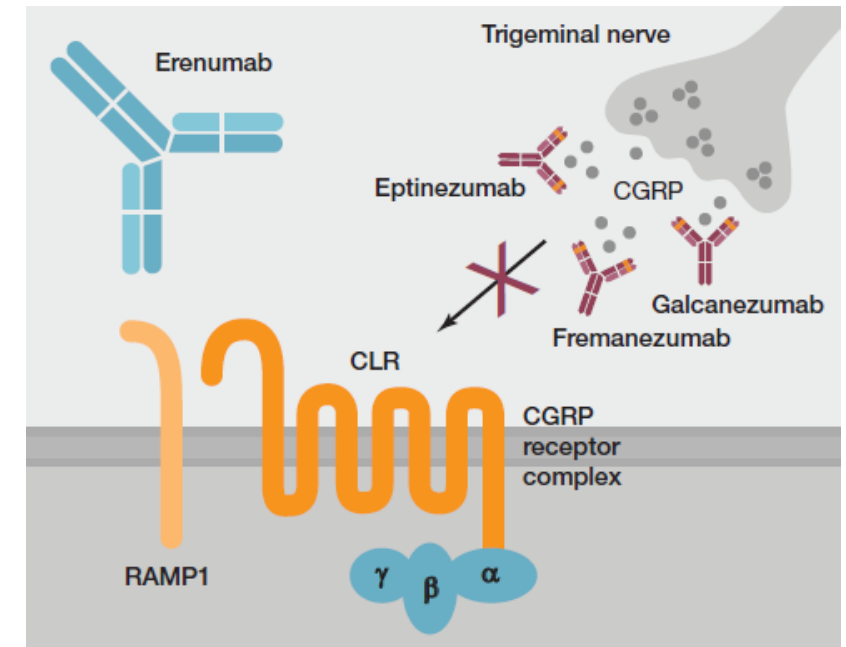
– mABs s vazbou na CRPR:

- Galcanezumab (Emgality)
- Eptinezumab (Vyepti)
- Fremanezumab (Ajovy)

– mABs s vazbou na CGRP receptor:

- Erenumab (Aimovig)

Tyto mABS se ukázaly být efektivní v redukci jak počtu a tíže migrenózních atak u rekurentní migrény, tak v redukci počtu bolestivých dnů u chronické migrény



Edvinsson L, Cell 2018

Sekundární bolesti hlavy





5. Bolesti hlavy v souvislosti s úrazem hlavy a/nebo krku (akutní a chronické poúrazové bolesti hlavy)
6. Bolesti hlavy v rámci cévních onemocnění mozku
7. Bolesti hlavy v rámci nevasikulárních intrakraniálních onemocnění (nitrolební hypotenze a hypertenze, tumory mozku, neuroinfekce)
8. Bolesti hlavy v důsledku užívání (nadužívání) léků či jejich vynechání
9. Bolesti hlavy při celkových infekcích
10. Bolesti hlavy při poruchách homeostázy (metabolických chorobách: hypoxie, hyperkapnie, hypoglykémie)
11. Bolesti hlavy a obličeje v rámci netraumatického onemocnění lebky, krku, očí, uší, nosu a paranazálních dutin, ústní dutiny či jiných struktur hlavy a obličeje)
12. Bolesti hlavy v souvislosti s psychiatrickým onemocněním

Neuralgie trigeminu-epidemiologie

Prevalence je 150/milión, ženy:muži=3:2 (3:1), nejčastěji po 60.roku.
Rizikovým faktorem je arteriální hypertenze.

E A N G U I D E L I N E S / C M E A R T I C L E

European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia

L. Bendtsen^a , J. M. Zakrzewska^{b,c}, J. Abbott^d, M. Braschinsky^e , G. Di Stefano^f, A. Donnet^g,
P. K. Eide^{h,i}, P. R. L. Leal^{j,k}, S. Maarbjerg^a, A. May^l, T. Nurmikko^m, M. Obermannⁿ, T. S. Jensen^o  and
G. Cruccu^f 

Nová klasifikace neuralgie trigeminu

- Etiologie

1. Klasická TN (neurovaskulární konflikt – NVC – s morfologickými změnami n.trigeminus v důsledku komprese)
2. Sekundární TN (jiná patologie nebo onemocnění jako příčina)

- Klinická forma (fenotyp):

1. Čistá paroxysmální forma
2. TN s konkomitující kontinuální bolestí

Neuralgie trigeminu: klasická (dříve primární, esenciální)

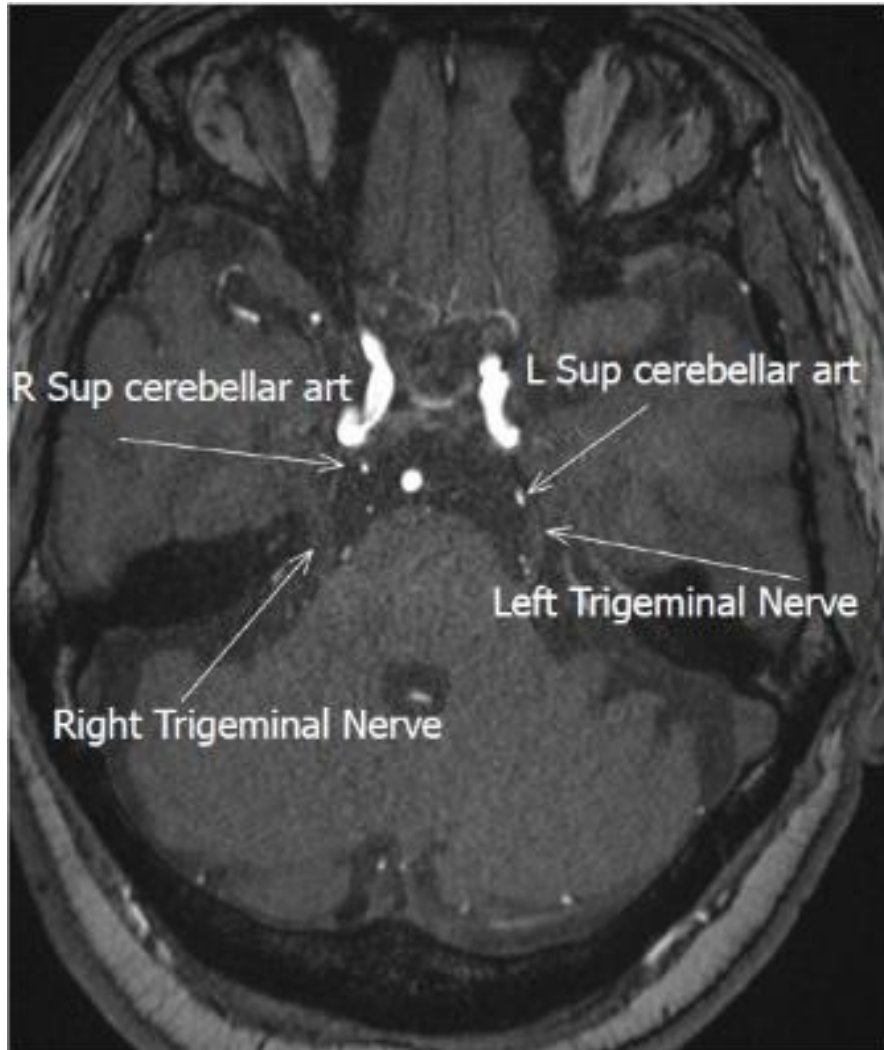
Postihuje nejčastěji 2. a 3. větev trigeminu, 1.větev je postižena jen v 5%.

- Hlavní bolest má charakter epizodického, lancinujícího elektrického šoku, který zanechá hlubokou, tupou bolest.
- Trigger zóna je přítomna u 50 % nemocných. Bolest je vyvolána mluvením, žvýkáním, čistěním zubů, umýváním, závanem studeného větru, zívnutím, mluvením, smíchem, smrkáním.
- Nejsou známky motorického či senzitivního výpadu v trigeminové oblasti.
- Mohou být remise, trvající měsíce i roky.

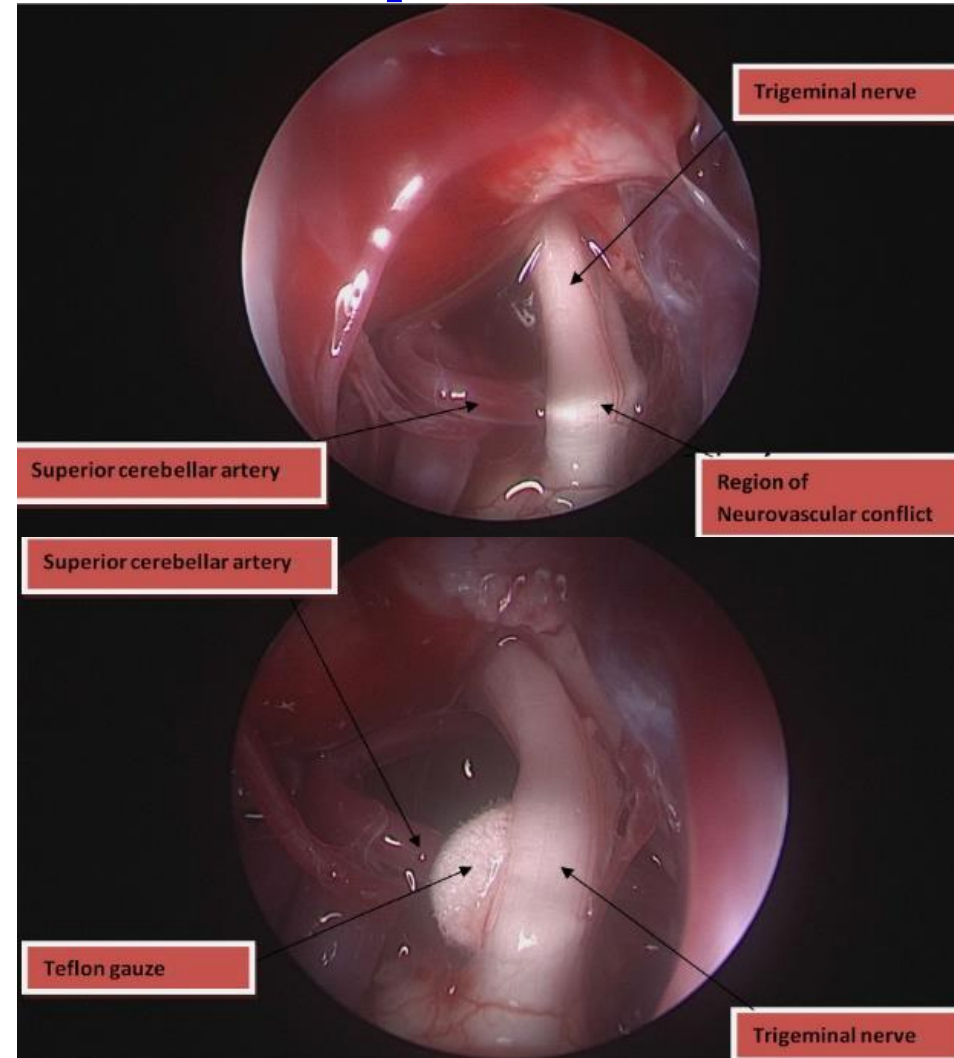
Klasická neuralgie trigeminu: příčina

Příčinou je neurovaskulární konflikt – komprese trigeminu cévou (většinou a. cerebelli superior, méně často a. cerebelli anterior inferior nebo a. basilaris) 4-6 mm po výstupu nervu z mozkového kmene (přechodová zóna mezi centrálním – oligodendroglia – a periferním – Schwannovy buňky – myelinem).

Neurovaskulární konflikt



Mikrovaskulární dekomprese



Sekundární neuralgie trigeminu

Jde o symptom jiného onemocnění.

- Je možné spolehlivě klinicky odlišit sekundární a klasickou/idiopatickou formu TN?

Existují určité klíčové znaky svědčící pro sekundární TN:

- mladší věk
- horší terapeutická odpověď
- postižení 1.větve
- senzitivní deficit

Součástí rutinního diagnostického algoritmu by mělo být MR vyšetření se zaměřením na NVC a jiné příčiny TN.

Neuralgie trigeminu: sekundární

- 3% neuralgií trigeminu jsou způsobeny RS (zejména mezi 20-40 rokem); 1% MS pacientů má neuralgii trigeminu
- Postižení trigeminu paraselárně (syndrom bolestivé oftalmoplegie Tolosa-Hunt): granulomatózní zánět kavernózního sinu
- Komprese n.trigeminus v mostomozečkovém koutu - až 4-5%!!! (neurinom n.VIII., meningeom, ale také vzácný schwannom n.V.)
- Léze v mozkovém kmeni (syringobulbie, aneurysma a. basilaris)
- Postherpetická neuralgie je předcházena pásovým oparem v 1. větvi trigeminu

MUNI
MED