proLékaře.cz | 18.11.2026



# Současný pohled na patofyziologii migrény

## Updated Insight into the Pathophysiology of Migraine – an Update


### Souhrn

Práce se zabývá nejnovějšími informacemi o patofyziologii migrény. Jsou popsány všechny významné mechanizmy včetně korové šířící se deprese a úlohy Na+/K+-ATPázových transportérů, funkce trigeminovaskulárního systému, vazoaktivních neuropeptidů včetně calcitonin gene-related peptidu a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptidu, vazodilatace a sterilního neurogenního zánětu, významu serotoninu a oxidu dusnatého, přenosu bolesti po trigeminovém komplexu, významu kmenového generátoru, úlohy magnezia a vlivu hormonálních faktorů. Je zmíněn důsledek znalostí patofyziologie pro vývoj specifických antimigrenózních léků, jako jsou triptany a gepanty.

### Abstract

This survey consists of an update of information about the pathophysiology of migraine. All the important aspects are described, including cortical spreading depression and the role of Na+, K+, -ATPase transporter activity, the trigeminal vascular system, vasoactive neuropeptides, especially calcitonin gene-related peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, vasodilatation and sterile neurogenic inflammation, the significance of serotonin and nitric oxide, the transmission of pain along the trigeminal pathway, the significance of the brainstem generator, the role of magnesium and the influence of hormonal factors. The consequences of a knowledge of pathophysiology on the development of specific antimigraine drugs such as the triptans and gepants is mentioned.



✉
MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.
Neurologická klinika
LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
e-mail: kotas@fnplzen.cz



Přijato k recenzi: 3. 12. 2010
Přijato do tisku: 24. 3. 2011

### Klíčová slova

migréna – patofyziologie – korová šířící se deprese – Na+/K+-ATPázové trasportéry – trigeminovaskulární systém – calcitonin gene-related peptid – serotoninové receptory – oxid dusnatý

### Key words

migraine – pathophysiology – cortical spreading depression – Na+ – K+ – -ATPase transporters – trigeminal vascular system – calcitonin gene-related peptide – serotonin receptors – nitric oxide

proLékaře.cz | 18.11.2026



Bolest hlavy představuje častou problematiku v ordinacích neurologů a praktických lékařů. Významné místo mezi primárními bolestmi hlavy zaujímá migréna. Migréna je časté onemocnění, které výrazně zhoršuje kvalitu života postižených jedinců a pro společnost znamená velkou ekonomickou zátěž. Intenzivní výzkum v posledních 20 letech přinesl velký pokrok v poznání patofyziologie tohoto onemocnění a přispěl k objevení nových léků vyvinutých cíleně na základě znalostí patofyziologických dějů. Tento článek se zabývá současným stavem znalostí o patofyziologii migrény, uveden je praktický dopad těchto znalostí na vývoj cílené léčby.

Současný pohled na patofyziologii je výsledkem dlouhého vývoje, který se začíná psát koncem 30. let minulého století, kdy Harold Wolff formuloval svoji cévní teorii migrény. Podle ní spazmus velkých cerebrálních arterií vyvolává snížení mozkového krevního průtoku v určité oblasti mozku. Důsledkem je ložisková ischemie vyvolávající auru. V druhé fázi vzniká bolestivá vazodilatace arterií. Při ní tepová vlna naráží na hypotonickou cévní stěnu a způsobuje distenzi arterií, takže jsou drážděna nervová zakončení v cévní stěně, což vyvolává bolest [1].

Co vyvolává vazospazmus, nebylo dlouho jasné. Později se obrátila pozornost k vazoaktivním substancím a zejména k serotoninu, když Siccuteri a spolupracovníci zjistili zvýšenou hodnotu 5-hydroxyindoloctové kyseliny, hlavního metabolitu serotoninu, v moči u pacientů při atace migrény. Po fázi zvýšené hladiny serotoninu mající za následek vazospazmus následuje její pokles, což je provázeno bolestivou vazodilatací. Serotonin se uvolňuje z trombocytů při jejich agregaci. Jelikož byla prokázána abnormální destičková funkce u migreniků, vznikla destičková teorie [2].

Průlom v pohledu na patofyziologii migrény znamenala originální studie regionálního mozkového průtoku pomocí xenonu 133 Lauritzena a Olesena v 80. letech, která vyvrátila teorii o jednoduchém vazospazmu velkých cerebrálních arterií a podpořila názor, že primární příčinou je paroxyzmální porucha funkce mozkového parenchymu [3].

## Korová šířící se deprese

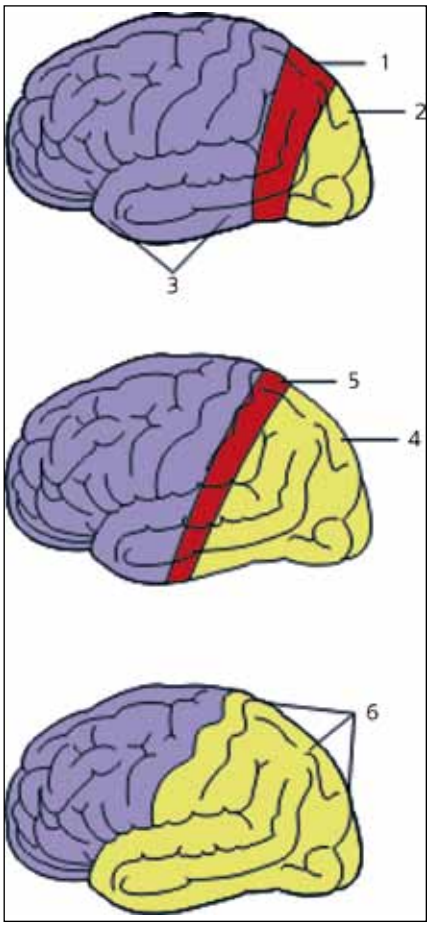
Již v roce 1941 Karl Leshley vyslovil názor, že podstatou migrény je porucha neuronální funkce. Sám trpěl na migrénu se zrakovou aurou sestávající ze skotomu se scintilujícím okrajem pohybujícím se pomalu v zorném poli. Podle jeho názoru příčinou skotomu je oblast snížené neuronální aktivity ve zrakové kůře a scintilace je důsledkem intenzivní korové excitace na okraji této oblasti. Vypočetl, že tato porucha se šíří po mozkové kůře rychlostí asi 3 mm/min [4].

V roce 1944 Leao objevil elektrofyziologický korelát tohoto jevu v mozkové kůře u králíků a nazval jej korová šířící se deprese (Cortical Spreading Depression, CSD). CSD lze vyvolat u experimentálních zvířat určitým druhem stimulace obnažené mozkové kůry. Kortex lze stimulovat elektricky nebo mechanicky nebo lokální injekcí koncentrovaného K+ či glutamátu. Nejlépe se vyvolá v okcipitální kůře. CSD se vyznačuje koncentrickou vlnou depolarizace neuronů, která se pomalu propaguje po mozkové kůře z okcipitálního kortexu směrem dopředu rychlostí 2–6 mm/min. Je následována přechodným zastavením veškeré spontánní nebo evokované synaptické aktivity neuronů. CSD byla později prokázána i u lidí [4].

CSD je provázena významnými změnami krevního průtoku. Na počátku stoupá kortikální krevní průtok o 100 % na 1–2 minuty v několik mm širokém pásu. Po tomto vzestupu následně mozkový krevní průtok klesá o 20–30 % pod bazální úroveň a přetrvává u krysy alespoň 90 minut [5,6].

Spuštění CSD vyžaduje aktivaci N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů a v průběhu CSD se masivně uvolňuje glutamát a K+. Zvýšená koncentrace extracelulárního kalia vyvolává depolarizaci dalších neuronů, a tak se porucha šíří [7,8].

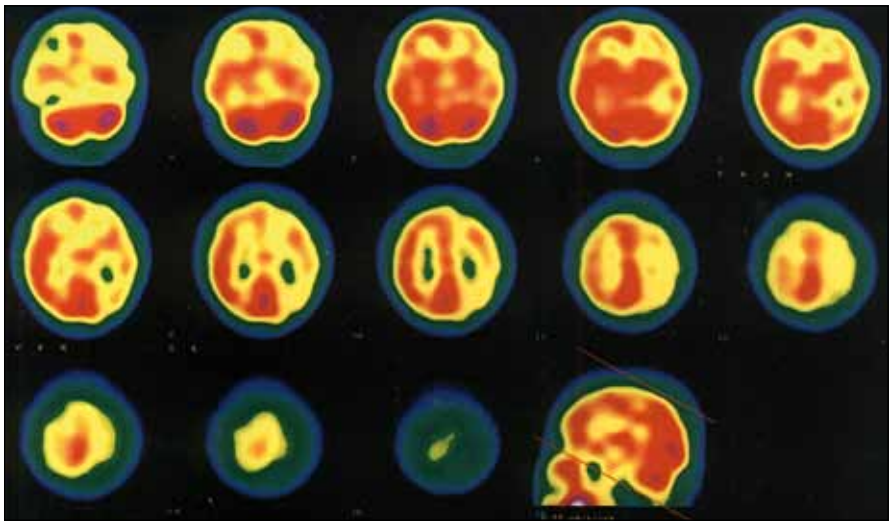
Nápadná podobnost klinického obrazu zrakové aury a CSD vedla k názoru, že CSD je podkladem aury u migrény (obr. 1). Toto tvrzení je podpořeno řadou důkazů. Především jde o již zmíněnou průlomovou práci Lauritzena a Olesena, kteří měřili mozkový krevní průtok (CBF) pomocí SPECT s xenonem 133 nejprve u atak migrény indukovaných arteriografií a pak i u spontánních atak. Prokázali hypoperfuzi začínající vždy okcipitálně, jež se postupně šířila vlnovitým způsobem dopředu zcela nezávisle na oblastech zásobování velkých arterií a omezovala se na tomografickou reprezentaci kůry. Nazvali ji šířící se hypoperfuze. Hypoperfuze se šířila rychlostí 2–3 mm/min, tedy podobně jako CSD. V některých případech oligémii předcházela hyperemie připomínající opět hemodynamické účinky u experimentální CSD [3]. Rovněž na našem oddělení nukleární medicíny se podařilo zachytit šířící se hypoperfuzi u pacienta v průběhu záchvatu migrény s prolongovanou aurou (obr. 2a, b).



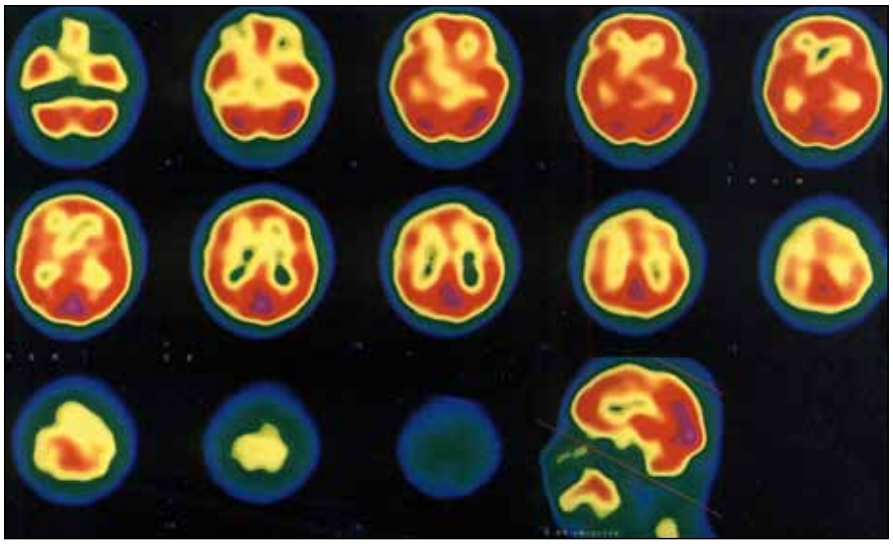

**Obr. 1. Vývoj ataky migrény s aurou založený na přítomnosti CSD.**
Na počátku ataky je na okcipitálním pólu vyvolána CSD, která postupuje vlnovitým způsobem dopředu. Na předním okraji CSD je znázorněna oblast depolarizace neuronů (1), která je následovaná oblastí s vyhaslou synaptickou aktivitou a pokleslým korovým krevním průtokem (2). Krevní průtok v oblastech nepostižených CSD zůstává naprosto normální (3). Oblast sníženého krevního průtoku se postupně šíří (4), jak se CSD posouvá více dopředu (5). Posléze depolarizace neuronů na předním okraji vyhasíná, ještě přetrvává snížení korového krevního průtoku (6). Upraveno dle [6].

proLékaře.cz | 18.11.2026





**Obr. 2a. SPECT – transverzální řez.**
Při záchvatu migrény s prolongovanou aurou je patrna hypoperfuze postihující především korovou oblast téměř celé levé hemisféry. Vyšetření bylo provedeno 1,5 hodiny po začátku záchvatu.



**Obr. 2b. SPECT – normální CBF v obou hemisférách v interiktální fázi.**
Se souhlasem redakce časopisu Bolest.

Nejsilnější důkaz přinesla později studie pomocí funkční magnetické rezonance, jež využila BOLD techniku (Blood Oxygenation Level-Dependent technique) při studiu kůry migreniků, kteří právě prožívali zrakovou auru. Metoda je založena na rozdílném chování oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu v magnetickém poli. Deoxyhemoglobin snižuje intenzitu signálu v T2 vážených obrazech. Jestliže krevní průtok v určité korové oblasti stoupá, vede to k vyplavení deoxyhemoglobinu a k nadbytku oxyhemoglobinu, což zvýší intenzitu signálu v této korové oblasti. Byla prokázána jasná časová korelace mezi scintilací a iniciálním vzestupem v BOLD signálu, který odráží vzestup v CBF. Následný pokles v BOLD signálu, odrážející pokles CBF (oligemii), byl v časové korelaci se skotomem, jenž následoval scintilaci. BOLD efekt se pomalu souvisle propagoval rychlostí 3,5 mm/min po zrakovém kortexu směrem dopředu, kde se nachází reprezentace periferních částí zorných polí v souladu s pohybem scintilace a skotomu z centra zorného pole směrem do periferie [9].

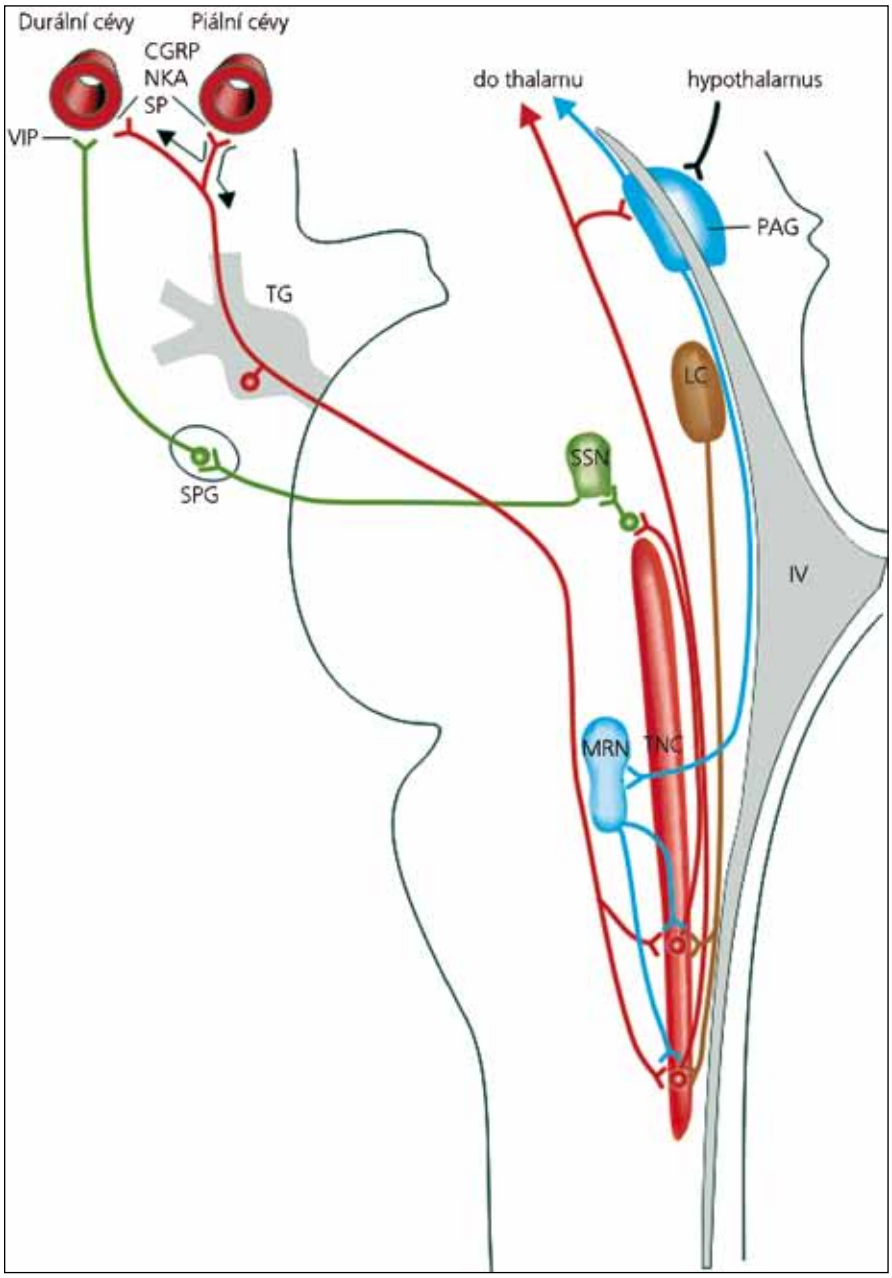
Vyskytuje se korová šířící se deprese také u migrény bez aury? Byly studovány spontánní ataky migrény bez aury pomocí PET a zjištěny podobné změny CBF, byť oboustranné, jako u migrény s aurou. To nasvědčuje přítomnosti CSD i bez zjevného klinického korelátu [10,11].

Zvýšená náchylnost mozkové kůry u migreniků ke vzniku korové šířící se deprese se vysvětluje korovou hyperexcitabilitou. Svědčí pro ni elektrofyziologické studie. Byla zjištěna snížená nebo chybějící habituace na opakované stimuly u různých evokovaných potenciálů u pacientů s migrénou s aurou i bez aury. Maximum habituačního deficitu se vyskytuje před atakou a habituace se normalizuje během ataky. Periodické změny v korové excitabilitě tak mohou být podnětem ke spuštění ataky [4].

Co je podstatou korové hyperexcitability, není známo. Může se uplatňovat abnormální uvolňování excitačních neurotransmiterů, jako je glutamát, což podporuje nález vyšší plazmatické koncentrace glutamátu u migreniků. Konkrétním příkladem může být familiární hemiplegická migréna (FHM), u které se rozlišují tři typy způsobené různými mutacemi ve třech různých genech. FHM typ 1 je způsobena mutacemi v genu CACNA1A lokalizovaném na chromozomu 19p13, který kóduje alfa1A podjednotku napěťově řízených neuronálních $Ca^{2+}$ kanálů P/Q typu. Důsledkem těchto mutací je zvýšené uvolňování glutamátu. FHM typ 2 je způsobena různými mutacemi v genu ATP1A2 na chromozomu 1q23, který kóduje alfa 2 podjednotku Na+/K+-ATPázové pumpy lokalizované hlavně na gliových buňkách. To má za následek menší elektrochemický gradient pro Na+ a důsledkem toho je pokles nebo inaktivace astrocytárních transportních mechanizmů pro glutamát, což vede k vzestupu glutamátu na synapsích. FHM typ 3 je způsobena mutací genu SCN1A na chromozomu 2q24 kódující napěťově řízený sodíkový kanál. To facilituje repetitivní vysokofrekvenční výboje, jež mohou rovněž zvýšit hladinu synaptického glutamátu. Všechny tyto mutace mají tedy za následek děje, které vedou k vzestupu glutamátu na synapsích. To je způsob, jak by mohla být snáze spuštěna CSD. Podílet by se mohlo i snížení mitochondriálních energetických rezerv u migreniků, pozorované MR spektroskopií, svědčící pro abnormitu v cerebrálním oxidativním metabolizmu, nebo i nízký obsah hořčíku v mozku u migreniků [4,12].

proLékaře.cz | 18.11.2026






**Obr. 3. Neuronální dráhy uplatňující se při aktivaci trigeminovaskulárního systému a modulaci percepce bolesti.**

IV: čtvrtá komora, CGRP: calcitonin gene-related peptide, NKA: neurokinin A, SP: substance P, VIP: vazoaktivní intestinální peptid, TG: trigeminové ganglion, TNC: trigeminový nucleus caudalis, SSN: nucleus salivatorius superior, SPG ganglion sphenopalatinum, PAG: periaqueduktální šeď, MRN: nucleus raphe magnus, LC: locus coeruleus. Upraveno dle [4].

V poslední době se objevil názor, že příčinou spuštění CSD je porušená homeostáza kalia a natria v mozku, protože extracelulární koncentrace kalia je zvýšena a extracelulární koncentrace natria je snížena během CSD (aury). Pozornost se obrátila k Na+/K+-ATPázovým transportérům (NKAT) kapilárních endoteliálních buněk mozku, které zajišťují transport těchto iontů přes buněčnou membránu. Regulátory NKAT v krvi, z nichž mnohé se uplatňují u migrény, působí na specifické receptory v luminální stěně mozkových endoteliálních buněk, signál je pak přenesen na NKAT lokalizované v abluminální stěně, které pak mění extracelulární koncentraci kalia a natria. Jestliže aktivita NKAT poklesne pod dolní hranici normy, intersticiální kalium stoupá a depolarizuje neurony. Tak dochází k facilitaci CSD.

Kromě toho NKAT mění vazomotorický tonus regulací koncentrace kalia v intersticiální tekutině, které může měnit excitabilitu cévní hladké svaloviny a vyvolat vazokonstrikci.

Opakující se a/nebo prolongovaná inhibice aktivity NKAT v endoteliálních buňkách mozku s prolongovaným vzestupem extracelulárního kalia může způsobit apoptózu neuronů a mikroinfarkty z vazokonstrikce. Tyto neuronální a vazomotorické efekty mohou být podkladem pro zvýšenou frekvenci hyperintenzivních MR signálů, případně i infarktů, jež se pozorují u migreniků [13].

## Trigeminovaskulární systém

Obecně se dnes uznává, že CSD je schopna depolarizovat trigeminová nervová vlákna obklopující piální arterie a patřící k trigeminovaskulárnímu systému. Zvířecí studie na krysím kortexu ukázaly, že CSD způsobuje v kortexu význačný vzestup K+, protonů, oxidu dusnatého (NO), arachidonové kyseliny a prostaglandinů, které mohou aktivovat meningeální trigeminovaskulární vlákna [4]. Aktivace vláken trigeminovaskulárního systému je odpovědná za bolest u záchvatu migrény. Schopnost CSD aktivovat trigeminovaskulární systém dokládá skutečnost, že CSD exprimuje c-fos antigen na nervových buňkách v kaudálním trigeminovém jádru. Exprese antigenu je přítomna na straně ipsilaterální s CSD a je ji možné zablokovat předchozím přetětím trigeminových meningeálních vláken [14].

Trigeminovaskulární systém tvoří převážně nemyelinizovaná C vlákna inervující piální a durální cévy, velké mozkové cévy, velké žilní splavy a duru mater (obr. 3). Nervová vlákna tvoří adventiciální plexus ve stěně těchto cév a buněčná těla těchto neuronů jsou součástí oftalmické větve trigeminového ganglia. Perivaskulární nervová zakončení obsahují několik vazoaktivních neurotransmiterů, jako jsou Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), substance P a neurokinin A [15–17]. Byly provedeny zvířecí studie, při kterých se stimulovalo trigeminové ganglion, což vedlo k uvolnění těchto neuropeptidů s následnou vazodilatací meningeálních cév, extravazací plazmy, destičkovou

proLékaře.cz | 18.11.2026



agregací a degranulací mastocytů s uvolněním dalších prozánětlivých substancí v duře a vznikem sterilního perivaskulárního neurogenního zánětu [16–20].

Obecně se má za to, že uvolnění těchto neurotransmiterů ze zakončení trigeminových aferentních vláken do stěny cév dury mater s vazodilatací a rozvojem sterilního perivaskulárního zánětu je podstatou rozvoje a udržování bolesti u migrény.

## Význam serotoninových receptorů

Serotonin vykazuje mnoho rozličných účinků v závislosti na aktivaci různých serotoninových receptorů. V současnosti je známo sedm receptorových rodin (5-$HT_1$–5-$HT_7$), přičemž některé z nich jsou heterogenní a obsahují i šest subtypů. Například skupina 5-$HT_1$ receptorů zahrnuje subtypy 5-$HT_{1A}$ až 5-$HT_{1F}$ a 5-$HT_2$ receptorová skupina se skládá z 5-$HT_{2A}$ až 5-$HT_{2C}$.

Snaha zabránit vazodilataci a zablokovat sterilní perivaskulární zánět vedla k zjištění významu serotoninových 5-$HT_1$ receptorů u migrény. Subtyp 5-$HT_{1B}$ byl prokázán v lidských cerebrálních arteriích a bylo zjištěno, že je odpovědný za mozkovou vazokonstrikci. Subtyp 5-$HT_{1D}$ je lokalizován na trigeminových nervových zakončeních trigeminovaskulárního systému a agonisté tohoto typu receptoru po vazbě na receptor dokážou zabránit uvolnění neuropeptidů CGRP, substance P a neurokinu A, a tak blokují sterilní perivaskulární zánět [21]. Na základě těchto patofyziologických znalostí byly vyvinuty triptany, vysoce specifické a vysoce účinné léky k zvládnutí bolesti u akutních záchvatů migrény. Triptany jsou agonisté 5-$HT_{1B/1D}$ receptorů a mechanizmem jejich účinku je cerebrální vazokonstrikce dilatovaných intrakraniálních arterií a zábrana uvolnění vazoaktivních peptidů ze zakončení trigeminovaskulárního systému. Nověji bylo prokázáno, že většina triptanů má i centrální účinky v mozku, a sice působí na 5-$HT_{1B/1D}$ receptory v trigeminovém nucleus caudalis a v zadním rohu horních krčních míšních segmentů, kde dochází k přepojení na trigeminovaskulární neurony druhého řádu v tzv. trigeminocervikálním komplexu. Prostřednictvím 5-$HT_{1B/1D}$ receptorů triptany vykonávají inhibiční efekt na trigeminové neurony druhého řádu a snižují jejich aktivitu. Nově bylo zjištěno, že triptany působí i ve vyšších etážích mozku. Modulace percepce bolesti v důsledku aktivace 5-$HT_{1B/1D}$ receptorů byla demonstrována ve ventrolaterální periakveduktální šedi, kde inhibuje nocicepci, a ve ventroposteromediálním jádru talamu [22–24].

V poslední době jsou zkoumány též 5-$HT_{1F}$ receptory. Některé z triptanů jsou rovněž potentní 5-$HT_{1F}$ agonisté. Ukázalo se například, že aktivace 5-$HT_{1F}$ receptorů inhibuje aktivaci Fos v trigeminovém jádře a neuronální pálení v odpovědi na durální stimulaci. V současnosti proběhla úspěšně 2. fáze studie s agonistou 5-$HT_{1F}$ receptorů COL-144 [25].

Nyní je známo sedm triptanů: sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, almotriptan, naratriptan a frovatriptan. Představují zlatý standard v léčbě akutních záchvatů migrény. Ovšem u některých pacientů jsou triptany neúčinné, navíc protože mají potenciální vazokonstrikční účinky i na koronárních arteriích, jsou triptany kontraindikovány u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními. Proto je zapotřebí nová akutní terapie pro významnou skupinu nemocných.

Kromě 5-$HT_{1B/1D}$ a 5-$HT_{1F}$ receptorů, jež mají význam při potlačení a léčbě záchvatů migrény, jsou pro migrénu důležité také 5-$HT_{2B}$ receptory, které se naopak uplatňují při rozvoji bolesti u migrenózního záchvatu a z didaktického důvodu budou popsány níže.

Zcela nově se staly předmětem výzkumu u migrény 5-$HT_7$ receptory. Byly prokázány v meningeálních tkáních včetně a. meningea media, v trigeminovém gangliu, v spinálním trigeminovém jádře, v periakveduktální šedi, nc. raphe dorsalis a v thalamu – tedy po dráze trigeminovaskulárního systému. Studie ukázaly, že 5-$HT_7$ se uplatňují při dilataci meningeálních arterií, při neurogenním zánětu a centrální senzibilizaci a aktivaci nociceptivních drah. Všechny tyto procesy se uplatňují též v patofyziologii migrény. Jedna nedávná studie prokázala, že 5-$HT_7$ receptory nejspíše zprostředkovávají uvolnění neuropeptidů CGRP a substance P z trigeminovaskulárních nervových zakončení. Aktivace 5-$HT_7$ a 5-$HT_{1D}$ receptorů má tedy opačné účinky. Porušení rovnováhy mezi 5$HT_7$ a 5-$HT_{1D}$ receptory může být důležité v patofyziologii migrény. Selektivní antagonisté 5-$HT_7$ receptorů se mohou stát potenciálními léky na bolest u migrény [26].

## Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

Významnou pozornost výzkumu v současnosti upoutává Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). Je považován za klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. CGRP se uvolňuje z trigeminových perivaskulárních nervových zakončení a dilatuje cerebrální a durální krevní cévy, degranuluje mastocyty, což má za následek uvolnění zánětlivých mediátorů, a navíc se spolu s glutamátem uplatňuje v centrální transmisi bolesti na neuronech druhého řádu v trigeminovém nucleus caudalis a v zadním rohu krční míchy, kde se zpracovávají nociceptivní impulzy z mening [27]. CGRP je význačně zvýšen v krvi z vena jugularis externa, ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během atak migrény [28]. Sumatriptan, což je agonista 5-$HT_{1B/1D}$ receptorů, který potlačuje bolest při atace migrény, normalizuje hladinu CGRP [29]. Intravenózní infuze CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců. To nasvědčuje tomu, že CGRP hraje příčinnou úlohu při vzniku bolesti hlavy u migreniků [30].

Proto se upřela pozornost farmaceutických společností k vývoji antagonistů CGRP receptorů. Vzniká tak nová, velmi nadějná skupina léků souhrnně označovaná jako gepanty. Jde o antagonistu CGRP receptorů olcegepant, který je možný podávat pouze intravenózně, následně však byl vyvinut telcagepant, jenž má dobrou biologickou dostupnost po perorálním podání a je účinný ve formě tablet. Obě látky procházejí klinickým zkoušením [31].

## Pituitary Adenylate Cyclase--Activating Polypeptide (PACAP)

Kromě klasických neuropeptidů se novým cílem základního i klinického výzkumu v poslední době stal Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypetide (PACAP), což je neuropeptid přítomný v perivaskulárním prostoru kraniálních arterií. Nachází se rovněž v senzitivních trigeminových neuronech a v neuronech druhého řádu trigeminového nucleus caudalis. Stimulace sinus sagittalis superior způsobuje u koček významný vzestup v plazmatické koncentraci PACAP ve vena jugularis externa. Není zatím s určitostí jasné, zda je to způsobeno jeho uvolněním z trigeminových senzitivních perivaskulárních vláken.

proLékaře.cz | 18.11.2026



PACAP dilatuje zvířecí i lidské cerebrální arterie a jeho infuze u význačné části migreniků vyvolává ataky podobné migréně. PACAP receptor by mohl být potenciálně novým cílem při léčbě migrény [32].

## Úloha oxidu dusnatého (NO)

Při rozvoji migrenózního záchvatu hraje úlohu i oxid dusnatý (NO). CGRP a substance P, které se uvolňují do stěny cév z trigeminových aferentních vláken při aktivaci trigeminovaskulárního systému degranulací mastocytů uvolňují další látky, jako je serotonin a histamin. Serotonin se dále uvolňuje z trombocytů při jejich agregaci. Takto uvolněné látky působí na specifické endoteliální receptory, konkrétně serotonin na 5-$HT_{2B}$ receptory a histamin na histaminový $H_1$ receptor, a stimulují endoteliální NO syntázu v endoteliálních buňkách k tvorbě NO. NO difunduje z endoteliálních buněk do hladkých svalových buněk cév a vede k vazodilataci. Kromě toho NO stimuluje zpětně nociceptivní nervová zakončení s dalším uvolněním CGRP a působí též prozánětlivě. Tak se plně rozvíjí bolest u ataky migrény. NO má rovněž důležitou úlohu při zpracování nociceptivních impulzů na úrovni CNS. Podílí se na senzitizaci bolestivých drah a vykonává nejspíše modulaci ve spinálním trigeminovém jádře [33,34].

## Trigeminový systém

Bolestivé impulzy z trigeminovaskulárního systému běží po trigeminové dráze do mozku. Tato dráha se pro svoji složitost označuje jako trigeminový systém (komplex). Nociceptivní vlákna trigeminovakulárního systému končí v tzv. trigeminocervikálním komplexu tvořeném trigeminovým nucleus caudalis a zadním rohem horních krčních míšních segmentů $C_1$ a $C_2$. Zde jsou nociceptivní impulzy přepojeny na druhý senzitivní neuron a vedeny zejména do ventroposteromediálního thalamu a dále do kůry [35].

Nejasná je zatím úloha oblasti v mozkovém kmeni, kterou někteří označují jako kmenový generátor migrény. Jde o oblast v dorzálním středním mozku a pontu, odpovídající přibližně nucleus raphe dorsalis a locus coeruleus, jež se aktivuje při pozitronové emisní tomografii (PET) během bolesti u migrény. Není zatím jasné, zda hraje roli v iniciaci, udržování nebo ukončení ataky [4,35,36].

V současnosti se výzkum zabývá též descendentním systémem modulujícím percepci bolesti. Důležitou strukturou, která nepřímo řídí transmisi bolesti v zadním rohu míšním a trigeminovém nucleus caudalis, je periakveduktální šeď (PAG) v mezencefalu, a to prostřednictvím rostrální ventromediální oblongáty.

Ukázalo se, že PAG je mimo jiné pod vlivem orexinergních drah za zadního hypothalamu, který vykazuje známky neuronální aktivace na zvířecím modelu migrény. Orexin A a B jsou neuropeptidy syntetizované výlučně hypothalamem a váží se na receptory OX1 nebo OX2. Orexin A má antinociceptivní a orexin B má pronociceptivní účinky. V PAG se uplatňuje také kanabinoidní systém. Aktivace kanabinoidních CB1 receptorů v PAG inhibuje signifikantně neuronální odpovědi na nociceptivní podněty v trigeminovém nucleus caudalis.

Trigeminové jádro je ovlivňováno také dopaminergní descendentní drahou z dopaminergního jádra A 11 lokalizovaného blízko zadního hypothalamu. Elektrická stimulace tohoto jádra inhibuje odpovědi na bolestivé podněty v trigeminovém jádru; léze tohoto jádra naopak facilituje odpovědi na bolestivé podněty. To se děje přes dopaminové D2 receptory [37].

Dysfunkce descendentního modulačního systému by mohla potencovat bolest u migrény buď snížením inhibice, nebo vzestupem facilitace nociceptivních signálů.

Fyziologické funkce neuronů vedoucích bolestivé podněty jsou regulovány synapsemi, které využívají dopamin a noradrenalin jako neurotransmitery. Oba neurotransmitery jsou produktem metabolické dráhy tyrosinu působením enzymu tyrosin hydroxylázy. Fyziologická syntéza neurotransmiterů je závislá na energii. Mitochondriální energetický defekt v neuronech pozorovaný u migreniků vede k metabolickému shiftu s převahou aktivity enzymu tyrosin dekarboxylázy se vzestupem tyraminu, oktopaminu a synefrinu. Zejména o oktopaminu je známo, že působí jako neuromodulátor na dopaminergních a noradrenergních synapsích v centrech, která regulují práh pro bolest. Tato dysbalance mezi neurotransmitery a neuromodulátory může významně ovlivnit neurotransmisi bolesti u migreniků [38].

## Význam magnezia

Byly pozorovány snížené hladiny magnezia v séru, ve slinách, v erytrocytech a v mononukleárních krevních buňkách při atakách migrény i v interiktální fázi. Některé práce sníženou hladinu celkového magnezia v séru nepotvrdily. Mauskop se spolupracovníky rovněž zjistili normální hladinu v séru, prokázali však sníženou hladinu ionizovaného magnezia v séru a vyšší poměr ionizovaného kalcia k ionizovanému magneziu při atace migrény. Hladina ionizovaného magnezia v séru tak může lépe odrážet metabolickou poruchu u migreniků než hladina celkového magnezia.

Ramadan a spolupracovníci zjistili u pacientů trpících migrénou s aurou i bez aury sníženou hladinu intracelulárního magnezia v mozku s použitím $^{31}$P MR spektroskopie při atakách i mezi nimi.

Deficience magnezia může hrát důležitou roli v patogenezi migrény na několika úrovních.

Nízká hladina magnezia může usnadňovat rozvoj CSD. Ionty magnezia jsou totiž schopné zablokovat NMDA receptory. Snížená hladina magnezia tak facilituje aktivaci NMDA receptorů. O NMDA receptorech je známo, že hrají důležitou roli v iniciaci a šíření CSD. Studie prokázaly, že $Mg^{2+}$ může blokovat CSD indukovanou glutamátem a že CSD se snáze vyvolá při nízkých hladinách $Mg^{2+}$ v mozkové kůře.

NMDA receptor hraje dále důležitou roli v nociceptivních procesech trigeminových nociceptivních neuronů. Magnezium jako antagonista NMDA receptorů může být užitečné i jako analgetikum v léčbě bolesti.

Snížená hladina magnezia může zvyšovat destičkovou agregaci, modulovat serotoninové receptory a usnadňovat uvolnění serotoninu ze zásobních míst neuronů, a tak vést k snazšímu rozvoji ataky [39].

## Hormonální faktory

Ovariální hormony hrají velmi důležitou roli u migrény. Největší pozornost upoutává menstruační migréna. Estrogen a progesteron jsou hlavní hormony, které byly sledovány v souvislosti s menstruační migrénou. Studie srovnávající hladinu těchto hormonů u žen s menstruační migrénou oproti kontrolním osobám neukázaly přesvědčivé rozdíly. Výzkum se proto

proLékaře.cz | 18.11.2026



soustředil na pokles hladiny těchto hormonů, který vzniká během pozdní luteální fáze menstruačního cyklu a který je v časové souvislosti se začátkem menstruační migrény. Sommerville se spolupracovníky zjistili, že estrogen podávaný před menstruací zpozdí nástup migrény, ale nikoliv vlastní menstruaci. Naproti tomu podání progesteronu zpozdí menstruaci, ale nezabrání bolesti hlavy. Z toho uzavírají, že pokles estrogenu během pozdní luteální fáze je spouštěcí faktor pro migrénu. To podporuje i známá účinnost suplementace estrogenu při prevenci menstruační migrény [40,41].

Pokusy na zvířatech ukázaly, že estrogen významně ovlivňuje neurotransmiterové systémy, které hrají důležitou roli v patogenezi migrenózní bolesti hlavy. Ovariální hormony totiž procházejí hematoencefalickou bariérou vzhledem k své lipofilitě a nízké molekulární váze. Estrogenové receptory se nacházejí v mozku v lokalizacích, jež mají vztah k patogenezi migrenózní bolesti hlavy. Jsou to mimo jiné stuktury trigeminového systému, jako je trigeminové ganglion, trigeminový nc. caudalis a zadní roh horní krční míchy, ale také struktury, které nociceptivní přenos v trigeminovém komplexu modulují, jako je periakveduktální šeď a locus coeruleus.

Estrogen má jak excitační, tak inhibiční účinky na trigeminový systém. Zvířecí studie prokázaly, že estrogen zvyšuje excitační neurotransmisi glutamátergních synapsí v důsledku tvorby NMDA receptorů na dendritech neuronů. Přítomnost estrogenu indukuje tyto strukturální změny i v trigeminovém nc. caudalis. Při vysoké hladině estrogenu během pozdní folikulární, časné a střední luteální fáze menstruačního cyklu je tato neuroexcitace utlumena v důsledku současné aktivace inhibičních neurotransmiterových systémů, zejména GABAergního. Během perimenstruačního období (pozdní luteální a časná folikulární fáze) pokles v sérové hladině estrogenu vede k inhibici těchto inhibičních neurotransmiterových systémů a vzhledem k pomalejšímu návratu neuroexcitačního glutamátergního systému do výchozího stavu je perimenstruační období obzvláště náchylné ke vzniku bolesti hlavy [42].

## Polemika nakonec

Řada laboratorních experimentů z 90. let nasvědčuje, že bolest u migrény je způsobena sterilním neurogenním zánětem v dura mater. Ačkoliv se obecně akceptuje, že sterilní zánět je schopen vyvolat bolest, není jasné, zda je sám o sobě postačujícím faktorem, nebo zda jsou nutné další, podporující faktory.

Ukázalo se, že blokáda neurogenní extravazace plazmatických proteinů, která je součástí neurogenního zánětu, nemá antimigrenózní efekt u lidí. Důkazem je neúčinnost antagonistů substance P, neurokininu-1, specifických blokátorů extravazace plazmatických proteinů CP 122, 288 a 4991w93, antagonisty endotelinu a neurosteroidu v klinických studiích.

NO se nejspíše rovněž podílí na patofyziologii migrény. Pozornost se upřela k tzv. inducibilní NO syntáze (iNOS), která se rovněž výrazně aktivuje při tkáňovém poškození a zánětu. Protože neurogenní zánět se zdá být důležitý v patofyziologii migrény, selektivní inhibice iNOS se jevila atraktivním cílem při vývoji antimigrenózní léčby. GW274150, selektivní inhibitor iNOS s dobrou orální biologickou dostupností byl studován jako lék ke zvládnutí akutní ataky i jako preventivní léčba. V obou studiích inhibice iNOS selhala.

Konečně je pozoruhodná rovněž skutečnost, že blokátory CGRP účinné při léčbě migrény nevykazují žádný účinek na extravazaci plazmatických proteinů.

To podporuje názor, že zánětlivé bolestivé mechanizmy nemusí hrát samy o sobě rozhodující roli při iniciaci a udržování ataky migrény a že podstatou problému může být abnormální centrální zpracování normálního nociceptivního signálu. V poslední době se mluví o dysfunkci senzitivních modulačních struktur v mozkovém kmeni, jako je locus coeruleus nebo periakveduktální šedá hmota [25].

Rozporné jsou i nálezy týkající se vztahu vazodilatace a bolesti hlavy. V současnosti je široce rozšířen názor, že vazodilatace intrakraniálních cév je důležitým mechanizmem bolesti hlavy u migrény. Ne všechny vazodilatátory však způsobují bolest hlavy, například vazoaktivní intestinální peptid (VIP), a ne všechny agens vyvolávající bolest hlavy způsobují vazodilataci, například sildenafil. Kromě toho ne všechny vazokonstriktory způsobují úlevu od bolesti a ve skutečnosti některé vazokonstriktory bolest hlavy způsobují, např. kokain [43].

Navíc Schoonman se spolupracovníky nezjistili pomocí 3T magnetické rezonanční angiografie žádný rozdíl v průměru velkých mozkových a meningeálních arterií během tzv. opožděné bolesti hlavy u migreniků indukované nitroglycerinem, která se považuje za klinický model migrény bez aury. Přitom bezprostředně po injekci byla patrná tranzitorní vazodilatace všech vyšetřovaných krevních cév [44].

U zvířecích modelů migrény vede aktivace trigeminovaskulárního systému k dilataci durálních a piálních cév. Dochází k této vazodilataci i u lidí při záchvatu migrény? Je třeba si uvědomit, že tyto cévy nejsou dostupné pro 3T magnetickou rezonanční angiografii. To bude snad možné s použitím vysoce rozlišovacích technik, jako je 7T MR.

Každopádně je možné, že vazodilatace je pouze sekundární fenomén způsobený aktivací trigeminovaskulárního systému, který přitom nesouvisí s bolestí hlavy [43].

## Závěr

Výzkum migrény a ostatních primárních bolestí hlavy v posledních 20 letech pokročil významně kupředu. Přes mnohé dosud nezodpovězené otázky stále více známe o podstatě této nemoci, a to se odráží i v zavádění nových, vysoce specifických léků, jejichž výzkum vychází ze znalostí patofyziologických mechanizmů. Triptany podstatnou měrou zlepšily kvalitu života pacientů s migrénou a doufejme, že další pokrok budou znamenat i gepanty. Problematika bolesti hlavy se dočkala zasloužené pozornosti neurologů a představuje dnes pro řadu z nich přitažlivou specializaci, což je ku prospěchu našich nemocných.

## Literatura


**1.** Diamond S, Medina JL. A headache clinic's experience: Diamond Headache Clinic, Ltd. NIDA Res Monogr 1981; 36: 130–136.

**2.** Hanington E. Migraine: a blood disorder? Lancet 1978; 2(8088): 501–503.

**3.** Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon 133 inhalation and emission tomography. Brain 1984; 107(Pt 2): 447–461.

**4.** Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. Nat rev Neurosci 2003; 4(5): 386–398.

**5.** Hansen AJ, Quistorff B, Gjedde A. Relationship between local changes in cortical blood flow and extracellular K+ during spreading depression. Acta Physiol Scand 1980; 109(1): 1–6.

**6.** Lauritzen M. Long-lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO2 response. J Cereb Blood Flow Metab 1984; 4(4): 546–554.

proLékaře.cz | 18.11.2026



**7.** Eikermann-Haerter K, Moskowitz M. Pathophysiology of Aura. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (eds). Wolff's Headache and Other Head Pain. New York: Oxford University Press 2008: 121–131.
**8.** Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical spreading depression and migraine. Curr Neurol Neurosci Rep 2010; 10(3): 167–173.
**9.** Hadjikhami N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(8): 4687–4692.
**10.** Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med 1994; 331(25): 1689–1692.
**11.** Géraud G, Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F. Positron emission tomographic studies of migraine. Rev Neurol (Paris) 2005; 161(6–7): 666–670.
**12.** Sanchez Del Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. Cur Opin Neurol 2006; 19(3): 294–298.
**13.** Harrington MG, Fonteh AN, Arakaki X, Cowan RP, Ecke LE, Foster H et al. Capillary endothelial Na+K+ATPase transporter homeostasis and a new theory for migraine pathophysiology. Headache 2010; 50(3): 459–478.
**14.** Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig R. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. J Neurosci 1993; 13(3): 1167–1177.
**15.** Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984; 16(2): 157–168.
**16.** Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1993; 5(3): 159–177.
**17.** Goadsby PJ, Charbit AR, Andreon AP, Herman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. Neuroscience 2009; 161(2): 327–341.
**18.** Markowitz, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenetically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alcaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. Cephalalgia 1988; 8(2): 83–91.
**19.** Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation includes morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. Neuroscience 1991; 44(1): 97–112.
**20.** Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides TC, Moskowitz MA. Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. Neuroscience 1992; 48(1): 187–203.
**21.** Bouchelet, Cohen Z, Séguéla P, Hamel E. Differencial expresion of sumatriptan – sensitive 5-HT1 receptors in human neuronal and vascular tissues. In: Sandler M, Ferrari M, Harnet S (eds). Migraine. Pharmacology and genetics. London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman and Hall 1996; 55–81.
**22.** Mathew NT. Treatment of Acute Attacks of Migraine. In: Evans RW, Mathew N (eds). Handbook of Headache. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005: 60–87.
**23.** Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. Ann Neurol 2004; 56(3): 371–381.
**24.** Shields KG, Goadsby PJ. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? Neurobiol Dis 2006; 23(3): 491–501.
**25.** Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Neurol Clin 2009; 27(2): 335–360.
**26.** Wang X, Fang Y, Liang J, Yin Z, Miao J, Luo N. Selective inhibition of 5-HT7 receptor reduces CGRP release in an experimental model for migraine. Headache 2010; 50(4): 579–587.
**27.** Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. Headache 2006; 46 (Suppl 1): S3–S5.
**28.** Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol 1990; 28(2): 183–187.
**29.** Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol 1993; 33(1): 48–56.
**30.** Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia 2002; 22(1): 54–61.
**31.** Villalón CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. Pharmacol Ther 2009; 124(3): 309–323.
**32.** Schytz HW, Olesen J, Ashina M. The PACAP receptor: a novel target for migraine treatment. Neurotherapeutics 2010; 7(2): 191–196.
**33.** Thomsen LL, Olesen J. The role of nitric oxide in migraine pain. In: Sandler M, Ferrari M, Harnet S (eds). Migraine. Pharmacology and genetics. London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman and Hall 1996: 154–166.
**34.** Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. Pharmacol Ther 2008; 120(2): 157–171.
**35.** Goadsby PJ, Oshinsky ML. Pathophysiology of Headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. Wolff's Headache and Other Head Pain. 8th ed. New York: Oxford University Press 2008: 105–119.
**36.** Weiler C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat med 1995; 1(7): 658–660.
**37.** Holland PR. Modulation of trigeminovascular processing: novel insights into primary headache disorders. Cephalalgia 2009; 29 (Suppl 3): 1–6.
**38.** D'Andrea G, Leon A. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond. Neurol Sci 2010; 31 (Suppl 1): S1–S7.
**39.** Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. Expert Rev Neurother 2009; 9(3): 369–379.
**40.** Zacur HA. Hormonal changes throughout life in women. Headache 2006; 46 (Suppl 2): S49–S54.
**41.** Newman LC. Understanding the causes and prevention of menstrual migraine: the role of estrogen. Headache 2007; 47 (Suppl 2): S86–S94.
**42.** Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. Headache 2006; 46(3): 365–386.
**43.** Brennan KC, Charles A. An update on the blood vessel in migraine. Curr Opin Neurol 2010; 23(3): 266–274.
**44.** Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation - a 3T magnetic resonance angiography study. Brain 2008; 131(Pt 8): 2192–2200.