

Migreenin kliininen kuva nuorilla aivoinfarktipotilailla

Pietari Vuola lääket. yo.

HYKS neurologian klinikka

Folkhälsanin tutkimuskeskus

Helsinki 27.8.2013

Tutkielma

pietari.vuola@helsinki.fi

Ohjaajat: dosentti Mikko Kallela ja LT Ville Artto

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos – Institution – Department	
Lääketieteellinen tiedekunta		Kliininen laitos	
Tekijä – Författare – Author			
Pietari Vuola			
Työn nimi – Arbetets titel – Title			
Migreenin kliininen kuva nuorilla aivoinfarktipotilailla			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level		Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages
Tutkielma		27.8.2013	38
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Migreeni on aivoinfarktin riskitekijä nuorella iällä. Sairauksien yhteyteen liittyvien mekanismien selvittäminen on tärkeää riskipotilaiden paremman tunnistamisen kannalta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää migreenin kliininen kuva aivoinfarktin sairastaneilla migreenipotilailla ja verrata sitä aivoinfarktia sairastamattomien potilaiden migreeniin. Tutkimus perustui kyselylomakkeiden välityksellä kerätyn datan tilastolliseen analysointiin. Migreenin kliinisiä piirteitä verrattiin alle 50-vuotiaana aivoinfarktin saaneiden migreenipotilaiden muodostaman tapausryhmän (n=45) ja aivoverenkiertohäiriöitä sairastamattomien migreenipotilaiden muodostaman verrokkiryhmän (n=4178) välillä. Kummastakin potilasryhmästä otettiin myös erikseen vertailuun aurallista migreeniä sairastavat potilaat (n=33 ja n=2083). Tapauksissa oli enemmän aurallista migreeniä sairastavia kuin verrokeissa (p=0,0064). Migreenikohtaustiheys oli keskimäärin pienempi tapausryhmäläisillä (p=0,0117). Tapauksilla yleisempää oli toispuoleinen päänsärky (p=0,0006), sykkivä päänsärky (p<0,0001) ja kohtauksenaikainen oksentelu (p=0,0013). Ruoanhimo migreenin esioireena oli harvinaisempaa tapauksilla kuin verrokeilla (p=0,012). Aurallisten potilasryhmien vertailussa visuaalisen migreeniauran sahalaita oli yleisempää tapauksilla kuin verrokeilla (p=0,0198). Muut aurallisen vertailun merkittävät tulokset olivat samoja kuin yleisessä vertailussa. Aivoinfarktin nuorena saaneiden potilaiden migreenin erityispiirteet saattavat liittyä kohonneeseen aivoinfarktirisikiin. Jatkotutkimuksille on aihetta. (148 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Migraine with Aura, Migraine without Aura, Brain Infarction			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1 Johdanto	1
2 Kirjallisuuskatsaus.....	1
2.1 Johdanto	1
2.2 Hemipleginen migreeni.....	4
2.3 Epidemiologia	5
2.4 Migreeni-infarkti	5
2.5 Kuvantaminen	8
2.6 Aivoinfarktit migreenipotilailla	10
3 Aineisto	14
3.1 Tapausryhmät	14
3.2 Verrokkiryhmät	15
3.3 Tapausryhmän aivoinfarktit.....	16
4 Menetelmät	18
5 Tulokset	19
5.1 Kaikki tapaukset ja verrokkit.....	19
5.2 Auralliset tapaukset ja auralliset verrokkit.....	19
5.3 Molekyylogeneettisiin jatkotutkimuksiin valitut suvut.....	22
6 Pohdinta.....	23
6.1 Tutkimuksen tulokset ja ongelmat	23
6.2 Jatkosuunnitelmat	27
6.3 Yhteenveto	27
Lähteet.....	28
Liite 1	35
Liite 2	35
Liite 3	36
Liite 4	36
Liite 5	37
Liite 6	37
Liite 7	38

1 Johdanto

Migreenin on todettu lisäävän aivoinfarktirisikiä. Migreenin ja aivoinfarktin välisten yhteyksien ja mekanismien selvittäminen on tärkeää, jotta potilaat, joilla on merkittävästi kohonnut aivoinfarktirisiki, tunnistettaisiin paremmin.

Tämän tutkielman tavoitteina oli aivoinfarktin sairastaneiden migreenipotilaiden migreenin kliinisen kuvan selvittäminen, aivoinfarktin sairastaneiden ja sairastamattomien migreenipotilaiden välinen vertailu sekä sopivien sukujen valitseminen aineistosta migreenin ja aivoinfarktin yhteisen molekyyligeneettisen nimittäjän etsintää varten. Tutkielman tulokset perustuvat pääasiassa potilaiden täyttämien kyselylomakkeiden vastauksista tehtyihin tilastollisiin analyyseihin.

Migreenin ja aivoinfarktin yhteyteen liittyvää kirjallisuutta on käsitelty tutkielman seuraavassa luvussa.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Johdanto

Migreeni ja aivoinfarkti ovat yleisiä ja sekä elämänlaadun että toimintakyvyn kannalta merkittäviä neurologisia sairauksia. Migreeni mielletään hyvälaatuiseksi kohtauksittaiseksi sairaudeksi, kun taas aivoinfarkti on usein potilaan elämää merkittävästi muuttava tapahtuma. Migreeni on yleisempi nuorella iällä, kun taas aivoinfarktirisiki lisääntyy iän kasvaessa. Yhteenveto migreenistä ja aivoinfarktista on esitetty taulukossa 1. Epidemiologinen yhteys migreenin ja aivoinfarktin välillä huomattiin ensimmäisen kerran vuonna 1975 julkaistussa tutkimuksessa (1). Sen jälkeen aiheesta on julkaistu runsaasti kirjallisuutta.

Migreenipotilaan saamalle aivoinfarktille on olemassa useita erilaisia selitysmalleja. Migreenikohtaus saattaa suoraan aiheuttaa aivoinfarktin. Tätä ilmiötä nimitetään migreeni-infarktiksi. Migreeni voi myös olla itsenäinen aivoinfarktin riskitekijä tai molempien sairauksien taustalla saattaa olla jokin yhteinen tekijä. Mahdollisia yhteyteen liittyviä asioita ovat sydämen avoin soikea aukko, kaulavaltimodissekaatio, kardiovaskulaaririskitekijät, endoteelin toimintahäiriö, migreenihoidot sekä sekundaarisesti migreeniä ja aivoinfarkteja aiheuttavat sairaudet. Myös aivojen piileväoireiset infarktileesiot ja valkean aineen muutokset saattavat liittyä migreenin ja aivoinfarktin yhteyteen. On lisäksi muistettava, että migreeniä sairastava henkilö voi saada migreeniin liittymättömän aivoinfarktin.

	Migreeni	Aivoinfarkti
Yleisyys	Yhdysvalloissa toteutetussa tutkimuksessa migreenin yhden vuoden prevalenssi oli naisilla 17,1 %, miehillä 5,6 % ja yhteensä 11,7 % (2). Tanskalaisessa tutkimuksessa migreenin yhden vuoden prevalenssi oli yhteensä 10 % (naisilla 15 % ja miehillä 6 %). Aurattoman migreenin yhden vuoden prevalenssi oli 6 % ja aurallisen migreenin 4 %. (3)	Ensimmäisen aivoinfarktin ilmaantuvuus oli vuonna 2002 Suomessa 25–74 –vuotiailla 2/1000, 75–84 –vuotiailla 16/1000 ja yli 85-vuotiailla 30/1000 (4).
Riskitekijöitä	perintötekijät (5), sukupuoli (naisilla yleisempi)	Tekijät, joihin ei voida vaikuttaa: ikä, sukupuoli (miehillä yleisempi), mustaihoisuus Elintapatekijät: tupakointi, alkoholinkäyttö, huumeet, lihavuus, suolan runsas käyttö, D-vitamiinin puute, plasman suuri homokysteiinipitoisuus, vähäinen liikunta, hormonien käyttö (postmenopausaalinen hormonihoito, ehkäisytabletit, anaboliset steroidit), matala koulutustaso, huono sosio-ekonominen asema, masennus Tekijät, joita voidaan hoitaa: korkea verenpaine, diabetes, dyslipidemia, sydänsairaudet

	Migreeni	Aivoinfarkti
		(erityisesti eteisvärinä), kaulavaltimoahtaus, protromboottiset tilat, kuorsaus, uniapnea, infektiot
Oireita	esioireet (ärtyneisyys, mielialan vaihtelu, ruoanhimo, kylmydentunne, lihaskireys, janon tunne, tihentynyt virtsaamistarve, ummetus, ripuli) auraoireet (näköhäiriöt, puutuminen, lihasheikkous, puheen vaikeus) migreenipäänsärky	motorinen tai sensorinen hemipareesi, alafasialispareesi, dysfasia, dysartria, toisen silmän näön väliaikainen hämärtyminen, näkökenttäpuutos, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, molempien silmiä näön hämärtyminen, nielemisvaikeudet, kaksoiskuvat
Diagnosointi	kliininen, ICHD-kriteereihin (6) perustuva	kliininen, radiologinen
Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja	Migreenipäänsärky: jännityspäänsärky, sarjoittainen päänsärky, sekundaariset päänsäryt Migreeniaura: aivoverenkiertohäiriöt, epilepsia, aivokasvain, verisuoniepämuodostumat	aivoverenvuoto, subaraknoidaalivuoto, epiduraalivuoto, subduraalivuoto, sinustromboosi, aivovamma, aivokasvain, ohimenevä iskeeminen kohtaus, enkefaliitti, aivoabsessi, epileptinen kohtaus, epilepsiakohtauksen jälkeinen paralyysi, hemipleginen migreeni, basilaarimigreeni, múltippliskleroosi, hermojuurivaurio, ääreishermovaurio, sisäkorvan sairaudet, hypoglykemia, hyponatremia, paniikkihäiriö, konversio-oireisto, delirium
Akuuttihoito	tulehduskipulääkkeet, parasetamoli, pahoinvointilääkkeet, triptaanit, ergotamiinijohdannaiset	aivohalvausyksikkö, laskimonsisäinen liuotushoito, valtimonsisäiset hoidot, neurokirurgia (hemikraniektomia)
Estohoito	migreeniä laukaisevien tekijöiden välttäminen, beetasalpaajat, reniini- angiotensiini-järjestelmään vaikuttavat lääkkeet, kalsiumsalpaajat, serotoniiniantagonistit, trisykliset lääkkeet, epilepsialääkkeet, tulehduskipulääkkeet, vitamiinit, hivenaineet, botuliinitoksiini	antitromboottinen hoito (asetyyllisilyihappo, dipyridamoli, klopidogreeli), antikoagulaatiohoito (varfariini, dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani), leikkaushoito (kaulavaltimon endarterektomia), aivoinfarktin riskitekijöiden hoito

Taulukko 1. Yhteenveto migreenistä (7) ja aivoinfarktista (8). ICHD = International Classification of Headache Disorders (6).

2.2 Hemipleginen migreeni

Hemipleginen migreeni mielletään migreenin vaikeimmaksi muodoksi. Se on aurallista migreeniä, jossa migreeniauraan liittyy osittainen toispuoleinen motorinen halvausoire. Hemiplegisen migreenin aura on usein monimutkainen. Motoristen halvausoireiden lisäksi se voi sisältää negatiivisia tai positiivisia visuaalisia tai sensorisia oireita sekä puheentuition ongelmia, tajunnan tason alenemista tai muita vakavia neurologisia oireita. Ääritapauksissa aurat voivat olla pitkittyneitä ja kestää jopa viikkoja. (9) Hemiplegisen migreenikohtauksen väärindiagnosointi aivoinfarktiksi on nykyään epätodennäköistä, koska aivoinfarktin diagnostiikassa käytetään kuvantamismenetelmiä (8).

Hemipleginen migreeni on harvinaista. Se voidaan luokitella joko sporadiseksi tai familiaaliseksi. Familiaalinen hemipleginen migreeni (FHM) periytyy autosomaalisesti ja dominoivasti. Kolme hemiplegiseen migreeniin liittyvää geeniä on löydetty. Tunnetut geenit koodaavat ionien kuljetukseen liittyviä proteiineja, ja niiden mutaatioiden katsotaan altistavan migreeniauralle. (9)

FHM:n tyyppiin 1 liittyvä *CACNA1A*-geeni (10) koodaa proteiinia, joka toimii alayksikkönä eräessä jänniteherkässä kalsiumionikanavassa. FHM:n tyyppi 2 aiheutuu mutaatiosta *ATP1A2*-geenissä (11), joka koodaa neuronien ja gliasolujen natrium-kaliumpumpun katalyyttista alayksikköä. FHM:n kolmanteen tyyppiin liittyy *SCN1A*-geeni (12), jonka proteiinituote on yksi alayksikkö hermosolujen jänniteherkässä natriumionikanavassa. Merkittävällä osalla hemiplegistä migreeniä sairastavista ei kuitenkaan ole löydetty mutaatioita näistä geeneistä. (9)

Hemipleginen migreeni saattaa olla hyödyllinen tutkimuskohde selvitettäessä aurallisen migreenin ja aivoinfarktin yhteyttä, sillä FHM:n tyyppiä 1 aiheuttavan *CACNA1A*-geenin mutaation on huomattu altistavan hiiriä iskeemiselle aivohalvaukselle (13).

2.3 Epidemiologia

25 tutkimuksen meta-analyysin mukaan migreeniä sairastavien aivoinfarktiriski on noin kaksinkertainen verrattuna migreeniä sairastamattomiin. Yhteys on selvempi aurallista migreeniä sairastavilla. Auratonta migreeniä sairastavien potilaiden aivoinfarktiriski ei sen sijaan ole tilastollisesti merkittävästi koholla. Riskiä nostaa entisestään naissukupuoli, tupakointi, alle 45 vuoden ikä ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö. (14) Aurallista migreeniä sairastavilla naisilla erityisesti samanaikainen tupakointi ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö näyttää nostavan aivoinfarktiriskiä huomattavasti (15).

Migreenikohtausten tiheyden on huomattu vaikuttavan aivoinfarktiriskiin aurallista migreeniä sairastavilla naisilla. Vuonna 2009 julkaistun seurantatutkimuksen mukaan riski on pienin aurallista migreeniä sairastavilla naisilla, joilla on migreenikohtauksia kerran kuukaudessa. Riskin havaittiin olevan suurempi potilasryhmillä, joilla on migreenikohtauksia harvemmin tai useammin kuin kuukausittain. (16)

Koostumukseltaan erilaisten oraalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksesta migreeniä sairastavien aivoinfarktiriskiin ei ole tutkimustietoa. Estrogeenipitoisuudeltaan suuret oraaliset ehkäisyvalmisteet on yhdistetty kohonneeseen aivohalvausriskiin. Estrogeenipitoisuudeltaan pienempiä tai vain progestiineja sisältäviä valmisteita pidetään turvallisempina aivohalvausriskin kannalta, joten ne ovat suositeltavampia, mikäli potilaalla on aivoinfarktiriskitekijöitä. (17)

2.4 Migreeni-infarkti

2.4.1 Määritelmä, epidemiologia ja kliininen kuva

Migreeni-infarktilla tarkoitetaan aivoinfarktia, jonka on katsottu tapahtuneen aurallisen migreenikohtauksen seurauksena. International Headache Society'n määrittelemät migreeni-infarktin diagnostiset kriteerit on esitetty taulukossa 2. (6,18)

Migreeni-infarktin diagnostiset kriteerit – The International Classification of Headache Disorders	
2004, 2. versio (6)	2013, 3. version beta-versio (18)
<p>A. Aurallista migreeniä sairastava potilas saa itselleen tyypillisen aurallisen migreenikohtauksen, mutta yksi tai useampi auraoire kestää kauemmin kuin 60 minuuttia</p> <p>B. Aivokuvantamisella havaitaan aivoinfarkti auraoireita neuroanatomisesti vastaavalla alueella</p> <p>C. Muut aivoinfarktin syyt on suljettu pois</p>	<p>A. Kriteerit B ja C täyttävä migreenikohtaus</p> <p>B. Aurallista migreeniä sairastava potilas saa itselleen tyypillisen aurallisen migreenikohtauksen, mutta yksi tai useampi auraoire kestää kauemmin kuin 60 minuuttia</p> <p>C. Aivokuvantamisella havaitaan aivoinfarkti auraoireita neuroanatomisesti vastaavalla alueella</p> <p>D. Parempaa diagnoosia ei löydy</p>

Taulukko 2. International Headache Societyn julkaisemat diagnostiset kriteerit migreeni-infarktille (6,18)

Espanjalaisessa vuonna 2003 julkaistussa tutkimuksessa migreeni-infarktien osuus kaikista aivoinfarkteista oli 0,8 %. Alle 45-vuotiaiden aivoinfarkteista migreeni-infarktien osuus oli 13,7 %. (19) Tutkimuksessa migreeni-infarktin diagnoosi perustui International Classification of Headache Disorders –luokituksen 1. versioon (20). Migreeni-infarkti on siis erittäin harvinainen, eikä se yksin aiheuta tilastoissa näkyvää migreenin ja aivoinfarktin välistä yhteyttä.

Migreeni-infarktista tehdyt tutkimukset ovat potilasmääriltään varsin pieniä ilmiön harvinaisuudesta johtuen. Pohjoismaisessa vuonna 2011 julkaistussa tutkimuksessa kuvattiin seitsemän eri päänsärkyklinikan migreeni-infarktipotilaita. Tutkimuksen 33 potilasta olivat aivoinfarktin saadessaan 19–76 –vuotiaita (mediaani 39). Kaikilla potilailla oli ollut aurallinen migreeni vähintään viisi vuotta ennen aivoinfarktia. Potilaista 61 % oli naisia, mikä on linjassa migreenin sukupuolijakauman kanssa. Suurin osa infarkteista oli takaraivolohkon alueella. Seitsemällä potilaalla oli infarkti pikkuaivoissa. Perinteiset aivoinfarktirisikitekijät olivat aliedustettuja aineistossa. Näkökenttäpuutos oli yleisin kohtausenaikainen oire. Potilaille jäi varsin vähän pysyviä oireita kahta aivorungon alueelle infarktin saanutta potilasta lukuunottamatta. (21)

Samankaltaisia tuloksia saatiin myös saksalaisessa vuonna 2011 julkaistussa tutkimuksessa. Aineisto koostui 17 migreeni-infarktipotilaasta, joilla oli ollut ennen

aivoinfarktia vähintään neljä vuotta migreeniä. Tässä tutkimuksessa mukaan oli tosin otettu kuusi auratonta migreeniä sairastavaa potilasta. Näköoireet olivat yleisin migreeni-infarktikohtauksen aikainen oire. Pohjoismaisen tutkimuksen tapaan pääosa infarkteista paikantui takaverenkierron alueelle, ja potilaiden ennuste oli hyvä. Useimmat potilaat raportoivat migreenikohtausten harvenemisesta tai lievenemisestä aivoinfarktin jälkeen. (22)

2.4.2 Migreeni-infarktin mekanismi

Cortical spreading depression (CSD) –ilmiötä (23) pidetään nykyisin migreeniauran biologisena vastineena. CSD on noin 2–6 mm/min nopeudella etenevä aivokuorta pitkin kulkeva aalto, joka lähtee liikkeelle yleensä takaraivolohkolta. CSD:hen liittyy neuronien depolarisaatio sekä aivojen normaalin sähköisen toiminnan keskeytyminen. Leviävä depolarisaatioaalto indusoi aivokuorella noin kaksi minuuttia kestävän paikallisen verenkierron lisääntymisen (hyperemia), jota seuraa enimmillään jopa kaksi tuntia kestävä verenkierron lasku (oligemia). Depolarisaatiosta palautuminen edellyttää energiaa vaativien natriumpumppujen riittävää aktivaatiota. (24)

Migreeni-infarktin biologinen mekanismi saattaa liittyä CSD:hen. CSD voi aiheuttaa vasokonstriktion ja sitä kautta hypoperfuusion. Pitkittynyt hypoperfuusio vaikeuttaa solujen palautumista depolarisaatiosta, mikä voi aiheuttaa solukuolemaa. Solukuoleman välittäjäksi on spekuloitu liian suureksi nousutta solunsisäistä kalsiumionikonsentraatiota sekä depolarisaation aiheuttamasta glutamaatin erityksestä johtuvaa eksitotoksisuutta. Pitkäkestoisessa depolarisaatiossa lisääntynyt happiradikaalien muodostus lienee myös yksi solutuhon osatekijä. (24)

Migreenin estolääkityksen vaikutuksesta migreeni-infarktirisikiin ei ole tutkimustietoa. Riskin voisi kuvitella vähenevän migreenin estolääkityksen seurauksena, mikäli migreeni voi yksin aiheuttaa aivoinfarktin. Toisaalta iskemia voi laukaista CSD:n ja sitä kautta migreeniauran (24). Fokaali aivoinfarkti-iskemia saattaa siis aiheuttaa migreeniauran, mitä

voi olla mahdoton erottaa aurallisen migreenikohtauksen laukaisemasta migreeni-infarktista.

2.5 Kuvantaminen

Migreenin ja aivojen valkean aineen muutoksien välillä on huomattu yhteys. Seitsemän tutkimuksen meta-analysissä riski valkean aineen muutoksiin oli migreeniä sairastavilla noin nelinkertainen verrokkeihin verrattuna. Riskin ei havaittu liittyvän ikään eikä vaskulaaririskitekijöihin. (25)

Vuonna 2004 julkaistussa alankomaalaisessa tutkimuksessa etsittiin valkean aineen muutoksia sekä piileväoireisia infarktileesioita 30–60 –vuotiailta koehenkilöiltä. Mukana oli 161 aurallista migreenipotilasta, 134 auratonta migreenipotilasta sekä 140 migreenitöntä verrokkia. Infarktien määrässä ei ollut merkittävää eroa eri ryhmien välillä. Infarktileesioita havaittiin migreenipotilailla 8,1 prosentilla ja verrokeilla 5,0 prosentilla. Sen sijaan migreenikoilla havaittiin huomattavasti enemmän pikkuaivojen alueen infarktileesioita (5,4 %) kuin verrokeilla (0,7 %). Pikkuaivojen alueen infarktileesioiden riski oli suurempi aurallisilla migreenipotilailla sekä potilailla, joilla oli yksi tai useampi migreenikohtaus kuukaudessa. Naispuolisilla migreenipotilailla huomattiin hieman kohonnut riski syvän valkean aineen muutoksiin. Riskissä ei ollut eroa aurallisen ja aurattoman migreenin välillä. Tutkimuksessa huomattut riskit olivat riippumattomia koehenkilöiden kardiovaskulaaririskitasoista. (26)

Edellisen tutkimuksen kanssa samankaltaisia tuloksia havaittiin islantilaisessa vuonna 2009 julkaistussa väestöpohjaisessa tutkimuksessa. Tutkimuksen koehenkilöinä oli 4689 vuosina 1907–1935 syntynyttä islantilaista, joista 57 % oli naisia. Heiltä tutkittiin migreenioireita keski-iässä (33–65 –vuotiaina) kyselylomakkeen avulla. Koehenkilöt, jotka raportoivat vähintään kuukausittaisesta päänsärystä, jaettiin kolmeen diagnostiseen kategoriaan: aurallinen migreeni, auraton migreeni sekä muu päänsärky. Loput 3243 koehenkilöä muodostivat verrokkiryhmän. Vuosina 2002–2006 kaikilta koehenkilöiltä otettiin aivojen magneettikuva. Infarktileesioita löytyi miehiltä 39,3 prosentilta ja naisilta 24,6 prosentilta.

Auralliseen migreeniin liittyi korkeampi infarktileesioriski. Aurallista migreeniä sairastavilla naisilla havaittiin kohonnut riski pikkuaivojen alueen infarktileesioihin. Aurattomilla migreenipotilailla ja muusta päänsärystä kärsivillä ei huomattu kohonnutta infarktileesioriskiä. Tässäkin tutkimuksessa havaitut riskit olivat riippumattomia koehenkilöiden kardiovaskulaaririskitasoista. (27)

Ehkä merkittävin havainto kahdessa edellisessä tutkimuksessa oli pikkuaivojen alueen infarktileesioiden suhteellisen suuri määrä aurallista migreeniä sairastavilla. Näitä tutkimuksia kohtaan on kuitenkin esitetty kritiikkiä. Islantilaisen tutkimuksen luotettavuutta saattoi vähentää koehenkilöiden omaan raportointiin merkittävästi perustuva diagnosointi. Tutkimuksessa aurallisen migreenin osuus kaikesta migreenistä oli merkillisen suuri (63 %), mikä viittaa virheeseen diagnosointiprosessissa. Suurin kritiikin aihe liittyi valkean aineen muutosten luokitteluun. Kummassakaan tutkimuksessa pikkuaivojen leesioiden luokitteluun ei ollut käytetty samoja kriteereitä kuin muualla sijaitsevien leesioiden luokitteluun. Tästä johtuen pikkuaivojen alueen tuloksia ei välttämättä voida pitää luotettavina. Mikäli tulokset pitäisivät paikkansa, olisi todennäköistä, että osalla aurallisista migreenipotilaista havaittaisiin pikkuaivoihin liittyviä oireita. Tällaisia oireita ei ole kuitenkaan liitetty aurallisen migreenin kliniseen kuvaan. (28)

Vuonna 2011 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin valkean aineen muutoksia sekä kognitiota 780 ranskalaiselta (keski-ikä 69, naisia 58,5 %). Tutkimuksessa havaittiin kohonnut riski valkean aineen kirkassignaaliin muutoksiin kaikilla vakavaa päänsärkyä sairastavilla. Aurallisilla migreenipotilailla huomattiin kohonnut infarktileesioiden sekä syvän valkean aineen kirkassignaaliin muutosten riski. Infarktit sijaitsivat pääasiassa pikkuaivojen ja aivorungon ulkopuolella. Kognitiossa ei havaittu eroja koehenkilöryhmien välillä. (29)

2.6 Aivoinfarktit migreenipotilailla

2.6.1 Sydämen avoin soikea aukko

Sydämen avoimella soikealla aukolla (patent foramen ovale, PFO) on spekuloitu olevan rooli migreenin ja aivoinfarktin yhteydessä. PFO on sydämen eteisväliseinäessä sijaitseva reikä, joka normaalisti sulkeutuu syntymän jälkeen. PFO saattaa aiheuttaa veren oikovirtausta sydämen oikealta puolelta vasemmalle, mikä voi altistaa paradoksaaliselle embolisaatiolle ja sitä kautta aivoinfarktille. Oikovirtauksen mukana laskimoverestä valtimovereen siirtyvät aineet saattavat aiheuttaa tai pahentaa migreeniä. (30)

965 potilaan ruumiinavausaineistossa PFO:n esiintyvyys oli 27,3 % (31). Monissa tutkimuksissa on huomattu yhteyksiä PFO:n ja migreenin, sekä PFO:n ja etiologialtaan tuntemattoman aivoinfarktin välillä, mutta näyttö yhteyksistä ei ole välttämättä kovinkaan pitävää (32). 420 potilasta kattaneessa tutkimuksessa migreenipotilailla havaittiin keskimäärin suurempia sydämen eteistenvälisiä shuntteja kuin migreenittömillä verrokeilla. Aivohalvauksen ja migreenin yhdistelmä lisäsi shuntin keskimääräistä kokoa entisestään. (33) On ehdotettu, että PFO ja aurallinen migreeni periytyisivät ainakin jossain määrin yhdessä (34).

PFO:n ja migreenin mahdolliseen yhteyteen liittyen voidaan spekuloida, voisiko PFO:n sulkemisella leikkauksessa olla hyödyllinen vaikutus migreeniin. Useissa tutkimuksissa on raportoitu migreenioireiden vähenemisestä PFO:n sulkemisen jälkeen. Näitä tutkimuksia ei voida kuitenkaan pitää luotettavana tieteellisenä näyttönä, johtuen lähinnä verrokkiryhmien puutteesta, tutkimusten satunnaistamattomuudesta sekä plasebovaikutuksesta. Lisäksi useimpia potilaita hoidettiin postoperatiivisesti oraalilla antiagreganteilla, joilla saattaa olla terapeuttinen vaikutus migreeniin. (30,35)

PFO:n sulkemisen vaikutuksesta migreeniin on toteutettu yksi satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus. Tutkimuksen koehenkilöiksi valittiin 147 aurallista migreenipotilasta, joilla oli keskikokoinen tai suuri shuntti sekä vähintään kaksi

epäonnistunutta migreenin estolääkitysyritystä. 74 potilaan PFO suljettiin ja 73 potilaalle tehtiin hämäysoperaationa ihoviilto yleisanestesiassa. Ryhmien välillä ei huomattu merkittäviä eroja, kun ensisijaisena päätetapahtumana oli varsin kunnianhimoisesti migreenipäänsäryn loppuminen 91–180 päivää operaation jälkeen. Kun kaksi poikkeavaa havaintoa jätettiin huomiotta, PFO:n sulkuryhmän yhteenlasketut migreenikohtauspäivät laskivat leikkauksen seurauksena merkittävästi enemmän kuin lumeryhmän. (36)

2.6.2 Kaulavaltimodissekaatio

Kaulavaltimodissekaatio on tärkeä aivoinfarktin aiheuttaja nuorilla aikuisilla (37). Viiden tapaus-verrokkitutkimuksen meta-analyysissä migreeniä sairastavilla havaittiin noin kaksinkertainen riski kaulavaltimodissekaatioon verrattuna migreeniä sairastamattomiin verrokeihin. Kaulavaltimodissekaatio on kuitenkin migreeniäkin sairastavilla harvinainen, ja meta-analyysissä havaittu riski ei ole merkittävästi erilainen aurallisilla ja aurattomilla migreenipotilailla. (38) Kaulavaltimodissekaatio on myös yhdistetty voimakkaammin aurattomaan kuin auralliseen migreeniin (39). Kaulavaltimodissekaatio ei siis todennäköisesti selitä yksin aurallisen migreenin ja aivoinfarktin yhteyttä.

2.6.3 Kardiovaskulaaririskitekijät

Migreeniä sairastavilla on huomattu kohonnut riski kardiovaskulaaririskitekijöihin. Erään tutkimuksen mukaan migreenipotilaiden vanhemmilla on ollut sydäninfarkti todennäköisemmin kuin migreenittömien verrokkien vanhemmilla. Tutkimuksessa aurallinen migreeni yhdistettiin epäsuotuisaan kolesteroliprofiiliin, kohonneeseen verenpaineeseen sekä kohonneisiin sepelvaltimotauti- ja aivohalvausriskeihin. (40) Vuonna 2011 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin veren lipiditasoja sekä migreenistatusta 1155:ltä vuosina 1922–1932 syntyneeltä ranskalaiselta. Tutkimuksessa aurallisella migreenillä havaittiin yhteys kohonneeseen kokonaiskolesteroliin ja triglyserideihin. (41) Näiden tutkimusten pohjalta voidaan arvella, välittyisikö aurallisen migreenin ja aivoinfarktin yhteys kardiovaskulaaririskitekijöiden kautta. Toisaalta kohonneen

aivoinfarktiriskin on raportoitu näkyvän paremmin aurallisilla migreenipotilailla, joiden vaskulaaririskiprofiili on hyvä (15,42).

2.6.4 Endoteelin toimintahäiriö

Migreeniä sairastavilla on huomattu fysiologisia ja geneettisiä merkkejä endoteelin toimintahäiriöstä. Migreenikohtauksien aikana potilaiden plasmasta on mitattu kohonneita pitoisuuksia useilla endoteelin toimintahäiriöstä kertovilla molekyyleilla. Endoteelin toimintaan liittyviä geenejä on myös yhdistetty migreenialttiuteen. Lisäksi joillakin endoteelin toimintaa parantavilla lääkeaineilla, kuten kalsiumkanavien salpaajilla ja angiotensiinikonvertaasin estäjillä, näyttäisi olevan migreenikohtauksia ehkäisevä vaikutus. Onkin ehdotettu sekä migreenin aiheuttavan endoteelin toimintahäiriötä että endoteelin toimintahäiriön aiheuttavan migreeniä. Endoteelin toimintahäiriön arvellaan myös olevan mahdollinen yhdistävä tekijä migreenin ja iskeemisten tapahtumien, kuten aivoinfarktin, välillä. (43)

2.6.5 Migreenihoitojen vaikutus

Migreenikohtausten hoidossa käytettävät lääkkeet saattavat vaikuttaa migreenipotilaiden aivoinfarktiriskiin. Epäily kohdistuu erityisesti triptaaneihin ja ergotamiinijohdannaisiin niiden vasokonstriktiivisuuden takia. Triptaaneja ja ergotamiinijohdannaisia pidetään vasta-aiheisina potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia tai niiden riskitekijöitä. Ergotamiinijohdannaisten käyttö on vähentynyt niiden triptaaneihin verrattaen heikon tehon ja huonon siedettävyyden takia. (7) Laajassa 63 575 migreenipotilasta kattaneessa tutkimuksessa ei havaittu kohonnutta aivoinfarktiriskiä potilailla, joille oli kirjoitettu triptaaniresepti (44). Tutkimuksessa, jossa tutkittiin triptaanien ja ergotamiinin liikkakäyttöä, ei huomattu kohonnutta iskeemisten komplikaatioiden riskiä triptaaneja liikkakäyttäneillä potilailla. Sen sijaan ergotamiinin liikkakäyttö yhdistettiin kohonneeseen iskeemisten komplikaatioiden riskiin. Riskiä nosti entisestään samanaikainen kardiovaskulaarielimistöön vaikuttavien lääkkeiden käyttö. (45) Ergotamiinien liikkakäyttö

on myös yhdistetty lisääntyneeseen aivojen valkean aineen kirkassignaali muutosten määrään (46).

On mahdollista, että migreenin estohoidot vaikuttavat migreeniä sairastavien aivoinfarktirisikiin. Vain pienellä osalla migreenipotilaista on tarve migreenin estohoitoon, eikä asiasta ole olemassa tutkimustietoa.

2.6.6 Sekundaarinen migreeni ja aivoinfarkti

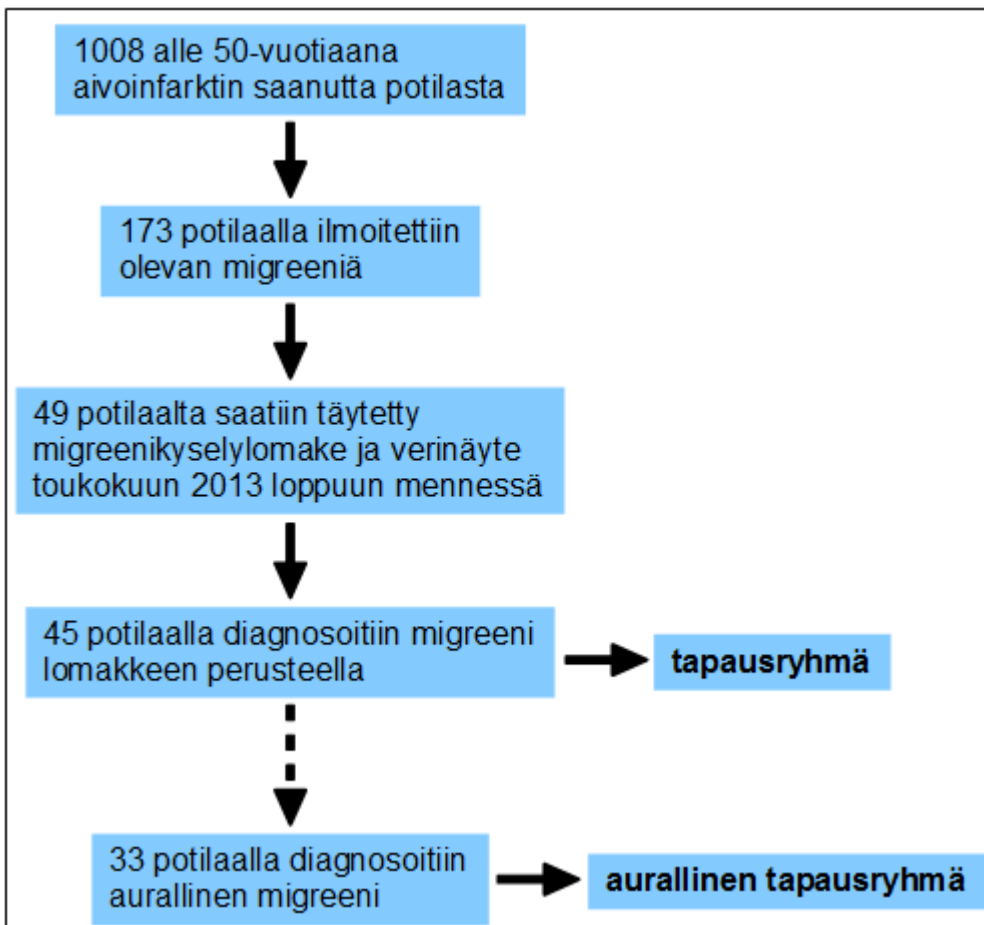
Jotkin sairaudet voivat aiheuttaa sekä migreeniä että aivoinfarkteja. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) on perinnöllinen sairaus, jota sairastavilla potilailla on aurallista migreeniä huomattavasti todennäköisemmin kuin normaaliväestöllä. Näillä CADASIL-potilailla aurallinen migreeni on usein ensimmäinen oire ja alkaa keskimäärin noin 30 vuoden iässä. Enemmistölle CADASIL-potilaista alkaa tulla ohimeneviä iskeemisiä kohtauksia sekä enimmäkseen subkortikaalisia aivoinfarkteja keskimäärin 49 vuoden iässä. Aivoinfarktin saaneilla CADASIL-potilailla ei yleensä ole merkittävästi perinteisiä aivoinfarktirisikitekijöitä. CADASIL on äärimmäisen harvinainen eikä sen esiintyvyydestä ei ole tarkkaa tietoa. (47)

MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) on harvinainen perinnöllinen mitokondrio-DNA:n pistemutaatiosta johtuva sairaus, jonka eräs tunnusmerkki on alle 40-vuotiaana tapahtuvat aivohalvausten kaltaiset kohtaukset. Useilla MELAS-potilailla on myös migreeni. (48)

3 Aineisto

3.1 Tapausryhmät

Tutkimuksen tapausryhmän muodostivat henkilöt, jotka ovat saaneet aivoinfarktin alle 50-vuotiaana ja kärsineet migreenistä sitä ennen. Tapausryhmä kerättiin Putaalan ja kollegoiden vuonna 2009 julkaiseman tutkimuksen (37) aineistosta. Tapausryhmien kertyminen on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Tutkimuksen tapausryhmien kertyminen.

Putaalan ja kollegoiden tutkimuksessa aineistona oli 1008 peräkkäistä Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 1994–2007 hoidettua aivoinfarktipotilasta, jotka olivat aivoinfarktihetkellä alle 50-vuotiaita. Data kerättiin retrospektiivisesti

potilastiedoista. Vain ensimmäisen aivoinfarktin saaneet potilaat hyväksyttiin. Potilaita, joiden aivoinfarkti johtui päävammasta, kuristumisesta, subaraknoidaalivuodosta, angiografiasta tai leikkauksesta ei hyväksytty aineistoon. Ohimenevää iskeemistä kohtausta tai aivolaskimotukosta ei laskettu aivoinfarktiksi. (37)

Putaan ja kollegoiden aineiston 1008 potilaasta 173:lla oli raportoitu migreeniä. Näitä potilaita pyydettiin syksyllä 2012 täyttämään laaja migreenikyselylomake sekä antamaan verinäyte. Kyselylomake on validoitu migreenin diagnosointia varten (49). 49 potilasta palauttivat täytetyn kyselylomakkeen ja antoivat verinäytteen toukokuun 2013 loppuun mennessä. Potilaille määritettiin lomakkeiden perusteella migreenidiagnoosit International Classification of Headache Disorders –kriteerien toisen version (6) mukaan. Neljällä potilaalla ei diagnosoitu migreeniä. Jäljelle jääneet 45 aivoinfarktin saanutta migreenipotilasta muodostivat tutkimuksen tapausryhmän. Tapausryhmän aurallista migreeniä sairastavista potilaista muodostettiin aurallinen tapausryhmä. Migreenikyselylomakkeiden lisäksi tapauspotilaista oli käytettävissä myös Putaan ja kollegoiden tutkimuksessa (37) käytetty data.

3.2 Verrokkiryhmät

Tutkimuksen verrokkiryhmä kerättiin vuonna 1992 aloitetusta migreenin sukututkimusaineistosta, johon osallistuvia henkilöitä on pyydetty täyttämään migreenikyselylomake sekä antamaan verinäyte. Kyselylomake on sama kuin tapausryhmän potilaille lähetetty lomake. Tutkimuksen verrokkiryhmäksi valittiin sukututkimusaineistosta päänsärystä kärsivät henkilöt, joille on lomakkeen perusteella diagnosoitu auraton tai aurallinen migreeni, ja joilla ei ole ollut aivoverenkiertohäiriöitä. Lisäksi verrokkiryhmä rajattiin vastausiän suhteen samanikäisiin tutkimuksen tapausryhmän kanssa. Näillä kriteereillä sukututkimusaineistosta löytyi yhteensä 4178 verrokkia. Lisäksi muodostettiin aurallista migreeniä sairastavien verrokkiryhmä, johon kertyi aurallisen tapausryhmän mukaan tehdyn ikärajan jälkeen 2083 potilasta. Verrokkiryhmät muodostettiin heinäkuussa 2013.

3.3 Tapausryhmän aivoinfarktit

Tapausryhmän 45 potilaasta naisia oli 33 (73 %) ja miehiä 12 (27 %). Potilaat olivat aivoinfarktihetkellä 18–49 –vuotiaita (keskiarvo 38,5; mediaani 40).

Tapausryhmän potilaiden aivoinfarktien etiologiat oli määritelty Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) –kriteerien (50) mukaan. 12 potilaalla syynä oli sydänperäinen embolia, yhdellä suuren valtimon ateroskleroosi ja kolmella mikroangiopatia. Kymmenellä potilaalla aivoinfarktin aiheutti jokin muu syy, yleisimpänä viidellä potilaalla ollut valtimodissekaatio. Yhdellä potilaalla diagnosoitiin International Classification of Headache Disorders –kriteerit täyttävä migreeni-infarkti (6). 19 potilaan aivoinfarktin etiologiaa ei saatu selvitettyä.

19 potilaalla aivoinfarkti oli etuverenkierron alueella, 24 potilaalla takaverenkierron alueella ja kahdella potilaalla sekä etu- että takaverenkierron alueella. 21 potilaalla aivoinfarkti oli vasemmalla puolella, 19 potilaalla oikealla ja kolmella potilaalla kummallakin puolella. Tieto aivoinfarktin lateraalisuudesta puuttui kahdelta potilaalta. Potilaiden eri aivoalueiden osuudet aivoinfarktissa on esitetty taulukossa 3.

Aivoalue	Osuus tapausryhmän potilaista (otos = 44)
Isoaivokuori	47,7 %
Syvä valkea aine	45,5 %
Talamus	9,09 %
Basaaligangliot	22,7 %
Pikkuaivot tai aivorunko	29,5 %

Taulukko 3. Tapausryhmän potilaiden aivoinfarktien kohdistuminen eri aivoalueille.

Infarktileesio oli suuri yhdeksällä potilaalla, keskikokoinen 13 potilaalla ja pieni 22 potilaalla. Yhden potilaan infarktileesio koosta ei ollut tietoa. Viisi potilasta sai liotushoitoa aivoinfarktinsa yhteydessä. Aivoinfarktien vakavuuteen liittyvien asteikkojen arvoja tapausryhmän potilailla on esitetty taulukossa 4. Tapausryhmän potilaiden aivoinfarktirikitekijöitä on esitetty taulukossa 5.

	Mediaani	Vaihteluväli	Keskiarvo
NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale aivohalvauksen vakavuus (0–42; 0 = lievin; 42 = vakavin)	2	0–17	3,49
GCS = Glasgow Coma Scale tajunnan taso (3–15; 3 = syvä kooma tai kuolema; 15 = täysin hereillä)	15	6–15	14,7
mRS = Modified Rankin Scale potilaan disabiliteetti (0–6; 0 = ei oireita; 6 = kuollut)	1	0–4	1,04

Taulukko 4. Tapausryhmän potilaiden aivoinfarktien vakavuus ja aivoinfarktin jälkeinen disabiliteetti.

	Koko tapausryhmä n = 45	Tapausryhmän naiset n = 33	Tapausryhmän miehet n = 12
Rasva-aineenvaihdunnan häiriö	51,1 %	42,4 %	75,0 %
Verenpainetauti	17,8 %	15,2 %	25,0 %
Ylipaino	8,89 %	6,06 %	16,7 %
Tupakointi	22,2 %	24,2 %	16,7 %
Runsas alkoholinkäyttö	8,89 %	0 %	33,3 %
Ehkäisytablettien käyttö	22,2 %	30,3 %	0 %
Hormonikorvaushoidot	6,67 %	9,09 %	0 %
Raskaudenaikainen tai synnytyksenjälkeinen aivoinfarkti	4,44 %	6,06 %	0 %

Taulukko 5. Aivoinfarktiriskitekijöitä tapausryhmän potilailla.

4 Menetelmät

Potilaiden migreenidiagnoosit ja migreenikyselylomakkeiden vastaukset taulukoitiin. Tutkimuksessa tapausryhmän tiedoja verrattiin verrokkiryhmän tietoihin. Vertailu tehtiin myös aurallisen tapausryhmän ja aurallisen verrokkiryhmän välillä. Potilasryhmien välillä verrattiin ikää, sukupuolta, migreenidiagnooseja, migreenikohtausten ja migreenipäänsäryn piirteitä, migreenipäänsärynaikaisia oireita sekä migreenin esioireita. Aurallisten ryhmien välillä verrattiin lisäksi migreeniauran visuaalisia piirteitä.

Tilastoanalyysit tehtiin Statview for Windows –ohjelman versiolla 5.0.1 (51). Ohjelmalla analysoitiin yksittäisten muuttujien vaihteluvälejä, keskiarvoja, mediaaneja sekä frekvenssijakaumia. Jatkuvan ja kategorisen muuttujan yhteyden määrittämiseen käytettiin varianssianalyysia. Kategoristen muuttujien ristiintaulukointi tehtiin 2x2 – taulukoissa Fisherin tarkalla testillä ja suuremmissa taulukoissa χ^2 -testillä. Yhteydet katsottiin tilastollisesti merkittäviksi, jos testeistä saatu p-arvo oli pienempi kuin 0,05. Jos potilas oli jättänyt vastaamatta johonkin analysoitavaan kyselylomakkeen kohtaan, jätettiin potilas pois kyseisen kohdan analyysistä. Yksittäisten analyysien otokset on ilmoitettu tulosten yhteydessä. Mikäli otosta ei ole ilmoitettu, on se koko tarkasteltavan ryhmän suuruinen.

Kaikkien tapausryhmän potilaiden lähisuvuista piirrettiin sukupuut migreenikyselylomakkeiden tietojen perusteella. Sukupuut piirrettiin HaploPainter – ohjelman versiolla 1.043 (52). Migreeniin ja aivoinfarktin yhteyteen liittyen kiinnostavia sukuja etsittiin aineistosta sukupuiden ja migreenikyselylomakkeiden tietojen perusteella.

5 Tulokset

5.1 Kaikki tapaukset ja verrokkit

Tapausryhmän 45 potilasta olivat migreenikyselylomaketta täyttäessään 28–66 –vuotiaita (keskiarvo 50,6 vuotta; mediaani 52 vuotta). Verrokeilla (n = 4178) oli sama ikärajaus kuin tapauksilla. Verrokkit olivat kuitenkin keskimäärin nuorempia kuin tapaukset (keskiarvo 46,6 vuotta; mediaani 46 vuotta). Tapausten ja verrokkien keskimääräinen ikäero oli tilastollisesti merkitsevä varianssianalyysin perusteella ($p = 0,0097$).

Potilasryhmät olivat sukupuolijakaumaltaan lähellä toisiaan. Tapausryhmässä naisten osuus oli 73,3 prosenttia ja verrokkiryhmässä 77,3 prosenttia (Fisherin tarkan testin p-arvo 0,480). Migreenin kliinisten piirteiden yleisyyksiä tapaus- ja verrokkiryhmässä on esitetty taulukossa 6.

5.2 Auralliset tapaukset ja auralliset verrokkit

Aurallista migreeniä sairastavien tapausryhmän 33 potilasta olivat migreenilomakkeentäyttöhetkellä 30–65 –vuotiaita (keskiarvo 50,9 vuotta; mediaani 51 vuotta). Samoihin ikärajoihin rajatut aurallista migreeniä sairastavat verrokkit (n = 2083) olivat tässäkin keskimäärin hieman aurallisen tapausryhmän potilaita nuorempia. Aurallisten verrokkien iän keskiarvo oli 47,7 vuotta ja mediaani 48 vuotta. Ero ei ollut varianssianalyysin perusteella tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,0592$).

Naisten osuus oli aurallisessa tapausryhmässä 72,7 prosenttia ja aurallisessa verrokkiryhmässä 79,0 prosenttia. Fisherin tarkan testin p-arvo oli erolle 0,390. Migreenin kliinisten piirteiden yleisyyksiä aurallisella tapausryhmällä ja aurallisella verrokkiryhmällä on esitetty taulukossa 7.

	Tapaukset (n=45) PS, MIG, AI	Verrokkit (n=4178) PS, MIG, ei AI:ta tai muuta AVH:ta	p-arvo
Migreenidiagnoosit			
Auraton migreeni	86,7 %	94,0 % (otos = 4144)	0,0514
Aurallinen migreeni	73,3 %	52,7 % (otos = 4170)	0,0064
Hemipleginen migreeni	13,3 %	10,6 % (otos = 3335)	0,473
Kohtaustiheys		(otos = 2202)	0,0117
päivittäin	0 %	3,00 %	
joka toinen päivä	0 %	4,81 %	
viikoittain	22,2 %	34,0 %	
kuukausittain	24,4 %	29,4 %	
joskus	51,1 %	27,6 %	
ei juuri koskaan	2,22 %	1,23 %	
Päänsäryn kesto		(otos = 39)	(otos = 4045)
yli 72 tuntia	5,13 %	9,54 %	0,610
4–72 tuntia	79,5 %	73,9 %	
alle 4 tuntia	15,4 %	16,6 %	
Päänsäryn piirteet			
Toispuoleista	94,3 % (otos = 35)	68,9 % (otos = 4044)	0,0006
Sykkivää	94,1 % (otos = 34)	63,1 % (otos = 4008)	< 0,0001
Fyysisen rasituksen vaikutus		(otos = 36)	(otos = 3632)
pahentaa	88,9 %	84,5 %	0,637
lievittää	0 %	1,79 %	
ei vaikuta	11,1 %	13,7 %	
Kohtauksenaikaiset oireet			
Pahoinvointi	95,3 % (otos = 43)	86,1 % (otos = 4097)	0,115
Oksentelu	80,5 % (otos = 41)	55,6 % (otos = 4064)	0,0013
Valoarkuus	97,7 % (otos = 44)	89,8 % (otos = 4099)	0,125
Ääniarkuus	85,7 % (otos = 42)	76,2 % (otos = 4075)	0,200
Esioireet			
Ruoanhimo	4,55 % (otos = 44)	19,2 % (otos = 4068)	0,012
Haukottelu	25,0 % (otos = 44)	34,3 % (otos = 4070)	0,263

Taulukko 6. Migreenin kliinisten piirteiden yleisyyksiä tapaus- ja verrokkiryhmässä. PS = päänsärky, MIG = migreeni, AI = aivoinfarkti, AVH = aivoverenkiertohäiriö.

	Auralliset tapaukset (n=33) PS, aurallinen MIG, AI	Auralliset verrokkit (n=2083) PS, aurallinen MIG, ei AI:ta tai muuta AVH:ta	p-arvo
Migreenidiagnoosit			
Auraton migreeni	81,8 %	89,0 %	0,255
Aurallinen migreeni	100 %	100 %	
Hemipleginen migreeni	18,2 %	16,2 %	0,811
Kohtaustiheys			
		(otos = 1129)	0,242
päivittäin	0 %	3,19 %	
joka toinen päivä	0 %	4,16 %	
viikoittain	21,2 %	32,5 %	
kuukausittain	30,3 %	28,9 %	
joskus	45,5 %	29,1 %	
ei juuri koskaan	3,03 %	2,13 %	
Päänsäryn kesto			
	(otos = 27)	(otos = 2015)	0,570
yli 72 tuntia	3,70 %	8,78 %	
4–72 tuntia	81,5 %	73,6 %	
alle 4 tuntia	14,8 %	17,6 %	
Päänsäryn piirteet			
Toispuoleista	96,3 % (otos = 27)	72,6 % (otos = 2007)	0,0036
Sykkivää	95,5 % (otos = 22)	63,1 % (otos = 1989)	0,0012
Fyysisen rasituksen vaikutus			
	(otos = 26)	(otos = 1794)	0,762
pahentaa	84,6 %	83,6 %	
lievittää	0 %	2,01 %	
ei vaikuta	15,4 %	14,4 %	
Kohtauksenaikaiset oireet			
Pahoinvointi	93,5 % (otos = 31)	85,2 % (otos = 2035)	0,302
Oksentelu	76,7 % (otos = 30)	56,3 % (otos = 2022)	0,0262
Valoarkuus	96,9 % (otos = 32)	92,5 % (otos = 2037)	0,510
Ääniarkuus	83,3 % (otos = 30)	78,7 % (otos = 2026)	0,657
Esioireet			
Ruoanhimo	0 % (otos = 32)	19,9 % (otos = 2031)	0,0013
Haukottelu	31,3 % (otos = 32)	34,9 % (otos = 2030)	0,713
Migreeniaura			
Näkökenttäpuutos	48,5 %	57,1 % (otos = 2066)	0,377
Sahalaita	93,9 %	77,3 % (otos = 2069)	0,0198
Photopsia (kipinöinti)	33,3 %	39,3 % (otos = 2069)	0,591
Sumeneminen	30,3 %	36,5 % (otos = 2069)	0,585

Taulukko 7. Migreenin kliinisten piirteiden yleisyyksiä aurallisessa tapausryhmässä ja aurallisessa verrokkiryhmässä. PS = päänsärky, MIG = migreeni, AI = aivoinfarkti, AVH = aivoverenkiertohäiriö.

5.3 Molekyyligeneettisiin jatkotutkimuksiin valitut suvut

Migreenin ja aivoinfarktin yhteyteen liittyviin molekyyligeneettisiin jatkotutkimuksiin valittiin tapausryhmästä ne suvut, joissa aivoinfarktin saaneella tapauspotilaalla on diagnosoitu hemipleginen migreeni. Sukuja oli yhteensä kuusi kappaletta. Sukupuut ovat liitteissä 1–6. Sukupuiden merkintöjen selite on liitteessä 7.

5.3.1 Suku 33

Suvun 33 tapauspotilas oli mies, joka sai aivoinfarktin 39-vuotiaana. Tapauspotilaalla oli diagnosoitu migreenikyselylomakkeen perusteella auraton, aurallinen ja hemipleginen migreeni. Suvussa oli migreenin sukututkimukseen aiemmin osallistuneita migreenipotilaita. Tapauspotilaan sedällä ja sedän jälkikasvulla oli diagnosoitu migreeniä. Tapauspotilas ilmoitti migreenikyselylomakkeessaan, että kahdella hänen pojistaan on ollut migreeniä. (Liite 1)

5.3.2 Suku 2072

Tämän suvun tapauspotilas oli 23-vuotiaana aivoinfarktin saanut nainen, jolla oli diagnosoitu kyselylomakkeen perusteella auraton, aurallinen ja hemipleginen migreeni. Tapauspotilaan aivoinfarkti täytti International Headache Society'n määrittelemät migreeni-infarktin diagnostiset kriteerit (6). Tapauspotilaan vanhemmat olivat ottaneet osaa migreenin sukututkimukseen ja heillä oli diagnosoitu aurallinen migreeni ilman päänsärkyä. Sukututkimukseen osallistuneet ilmoittivat lomakkeissaan, että tapauspotilaan kaksoissisarella ja äidin sisarella on ollut migreeniä. (Liite 2)

5.3.3 Suku 2088

Suvun 2088 tapauspotilas oli 30-vuotiaana aivoinfarktin saanut nainen, jolla oli diagnosoitu kyselylomakkeen perusteella auraton, aurallinen ja hemipleginen migreeni. Tapauspotilaan tyttärellä oli diagnosoitu auraton migreeni. Tapauspotilaan miehen isällä oli ilmoitettu olleen migreeniä. (Liite 3)

5.3.4 Suku 2111

Tämän suvun tapauspotilas oli mies, joka sai aivoinfarktin 43-vuotiaana. Hänellä oli diagnosoitu auraton, aurallinen ja hemipleginen migreeni. Tapauspotilas oli ainoa suvusta migreenitutkimukseen osallistunut henkilö. Tapauspotilas ilmoitti lomakkeessaan, että hänen vanhemmillaan, neljällä veljellään, kahdella sisarellaan, vaimollaan, viidellä pojallaan ja yhdellä tyttärellään on ollut migreeniä. (Liite 4)

5.3.5 Suku 2112

Suvun 2112 tapauspotilas oli 32-vuotiaana aivoinfarktin saanut nainen, jolla oli diagnosoitu aurallinen ja hemipleginen migreeni. Aurattoman migreenin kriteerit eivät kuitenkaan täytyneet potilaalla. Tapauspotilas ilmoitti kyselylomakkeessaan, että hänen pojallaan, tyttärellään ja edesmenneellä isällään on ollut migreeniä. (Liite 5)

5.3.6 Suku 2114

Tämän suvun tapauspotilas oli nainen, joka sai aivoinfarktin 40-vuotiaana. Sekä tapauspotilaalla että hänen sisarellaan oli diagnosoitu auraton, aurallinen ja hemipleginen migreeni. Tapauspotilas ilmoitti kyselylomakkeessaan, että hänen äidillään on ollut migreeniä. (Liite 6)

6 Pohdinta

6.1 Tutkimuksen tulokset ja ongelmat

Tapausryhmän potilaiden aivoinfarktit olivat pääosin lieviä. Noin puolella potilaista infarktiteesio luokiteltiin pieneksi. Potilaiden toimintakyky säilyi myös varsin hyvänä aivoinfarktien jälkeen. Aivoinfarktien sijainnissa toispuoleisuus tai verenkiertoalue ei painottunut merkittävästi. Perinteisistä aivoinfarktiriskitekijöistä yleisin oli rasva-aineenvaihdunnan häiriö, joka oli noin puolilla potilaista. Tapausryhmän miehillä oli enemmän rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä, korkeaa verenpainetta ja runsasta

alkoholinkäyttöä kuin naisilla. Naisista noin neljäsosa tupakoi ja vajaa kolmasosa käytti ehkäisypillereitä. 19 potilaan aivoinfarktin etiologia oli TOAST-luokituksen (50) mukaan määrittämätön, mikä kieli siitä, ettei kaikkia aivoinfarktia aiheuttavia tekijöitä tunneta kunnolla.

Samanlaisesta ikärajuksesta huolimatta tapausryhmän potilaat olivat kyselylomaketta täyttäessään keskimäärin neljä vuotta vanhempia kuin verrokkiryhmän potilaat. Ero oli tilastollisesti merkitsevä. Toisaalta verrokkiryhmän potilaat olivat migreenilomakkeentäyttöhetkellä keskimäärin 8,1 vuotta vanhempia kuin tapausryhmän potilaat olivat aivoinfarktin saadessaan. Voidaan siis ajatella, että verrokkiryhmän potilaat olivat lomakkeentäyttöhetkellä siinä iässä, että he olisivat saaneet jo vastaavat aivoinfarktit kuin tapauspotilaat. Potilasryhmien ikäeron migreenilomakkeentäyttöhetkellä voidaan sikäli katsoa olevan toissijainen asia. Myös aurallisten ryhmien vertailussa tapauspotilaat olivat verrokkipotilaita vanhempia, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Tapausryhmän sukupuolijakauma oli linjassa migreenin yleisen sukupuolijakauman kanssa (2). Sukupuolijakaumissa ei ollut merkittäviä eroja eri potilasryhmien välillä yleisten tai aurallisten ryhmien vertailuissa.

Tapausryhmässä oli merkittävästi enemmän aurallista migreeniä sairastavia kuin verrokkiryhmässä. Tulos vastaa käsitystä siitä, että aurallista migreeniä sairastavilla on suurempi aivoinfarktiriski kuin vain auratonta migreeniä sairastavilla (14). Aurattomien ja hemiplegisten migreenidiagnoosien esiintyvyyksillä tapaus- ja verrokkiaineistossa ei ollut tilastollisesti merkittäviä eroja. Myöskään aurallisten potilasryhmien välillä aurattomien ja hemiplegisten migreenidiagnoosien esiintyvyyksissä ei ollut merkittäviä eroja.

Migreenikohtausten tiheydessä oli merkittävä ero yleisten potilasryhmien välillä. Tapausryhmällä kohtauksia oli keskimäärin harvemmin kuin verrokkiryhmällä. Yli puolilla tapausryhmän potilaista migreenikohtauksia oli harvemmin kuin kuukausittain, kun

verrokkipotilailla kohtauksia oli yleisimmin viikoittain. Aurallisten ryhmien vertailussa oli näkyvässä samanlainen suuntaus, mutta se ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä. Vuonna 2009 julkaistussa tutkimuksessa huomattiin aurallista migreeniä sairastavilla naisilla, että kuukausittain migreenikohtauksia saavilla on pienempi aivoinfarktirisiki kuin harvemmin kuin kuukausittain tai tiheämmin kuin kuukausittain migreenikohtauksia saavilla potilailla (16). Harvempien kuin kuukausittaisten migreenikohtausten ja aivoinfarktirisikin suhteen tutkimusten tulokset täsmäävät, mutta toisaalta tämän tutkimuksen tapauspotilaissa oli enemmän kuukausittain kuin tiheämmin migreenikohtauksia saavia potilaita.

Sekä yleisten että aurallisten potilasryhmien vertailuissa toispuoleinen ja sykkivä migreenipäänsärky olivat merkittävästi yleisempiä tapauspotilailla kuin verrokkipotilailla. Tapausryhmien otokset olivat kummankin muuttujan osalta kuitenkin hieman alhaiset. Jos oletetaan, että kohtiin vastaamatta jättäneillä potilailla ei olisi ollut toispuoleista tai sykkivää särkyä, olisivat toispuoleisen ja sykkivän säryn esiintyvyydet tapausryhmissä huomattavasti lähempänä verrokkiryhmien vastaavia esiintyvyyksiä. Tapausryhmien osalta tulokset eivät siis välttämättä edusta kunnolla koko ryhmiä pienehköjen otosten vuoksi.

Päänsäryn aikaisia oireita tarkasteltaessa huomattiin, että tapausryhmässä on huomattavasti enemmän kohtauksenaikaista oksentelua kuin verrokkiryhmässä. Ero oli merkittävä myös aurallisten potilasryhmien välisessä vertailussa. Tapausryhmässä ainoastaan kahdella potilaalla oli migreenikohtausta edeltävää ruoanhimoa, mikä oli huomattavasti vähemmän kuin verrokkiryhmässä. Aurallisessa tapausryhmässä yhdelläkään potilaalla ei ollut migreenin esioireena ruoanhimoa, kun aurallisessa verrokkiryhmässä sitä esiintyi noin viidesosalla potilaista.

Aurallisten potilasryhmien vertailussa havaittiin, että näköauran sahalaita on merkittävästi yleisempää aurallisella tapausryhmällä kuin aurallisella verrokkiryhmällä. Näkökenttäpuutoksen, photopsian ja sumenemisen yleisyyksissä ei ollut merkittäviä eroja potilasryhmien välillä.

Migreenin liitännäis- ja esioireissa ilmenevät ryhmienväliset erot viittaavat siihen, että ainakin osalla aivoinfarktin saaneista migreenipotilaista on kliiniseltä kavaltaan erilaista migreeniä kuin aivoverenkiertohäiriöitä sairastamattomilla migreenipotilailla keskimäärin. Toispuoleinen ja sykkivä päänsärky, kohtauksenaikainen oksentelu, kohtausta edeltävän ruoanhimon puuttuminen ja näköauran sahalaita saattavat olla kytköksissä kohonneeseen aivoinfarktirisikiin migreeniä sairastavilla.

Potilasryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja migreenikohtauksen kestoa tai fyysisen rasituksen vaikutusta tarkasteltaessa. Myöskään kohtauksenaikaisen pahoinvoinnin, valoarkuuden, ääniarkuuden ja kohtausta edeltävän haukottelun yleisyyksissä ei havaittu merkittäviä eroja. Erot eivät olleet merkittäviä aurallistenkaan potilasryhmien välisessä vertailussa.

Tietyt virhelähteet on otettava huomioon tutkimustuloksia tarkasteltaessa. Potilaat saattavat täyttää kyselylomakkeen puutteellisesti tai virheellisesti, mikä saattaa aiheuttaa virheen lomakkeen pohjalta tehtyyn migreenidiagnoosiin. Joidenkin vastanneiden potilaiden mielestä lomake oli liian pitkä, mikä voi vähentää potilaan motivaatiota vastata jokaiseen kohtaan asianmukaisesti.

Migreeni saattaa muuttua aivoinfarktin jälkeen. Tapausryhmän potilaat täyttivät migreenikyselylomakkeensa keskimäärin noin 12 vuotta aivoinfarktiensa jälkeen. Tällöin potilaat luultavasti vastasivat kyselylomakkeisiin aivoinfarktin jälkeisen migreeninsä mukaan. Tämän tutkimuksen kannalta olisi olennaisempaa tietää millaista potilaiden migreeni on ollut ennen aivoinfarktia. Tuoreessa tutkimuksessa havaittiin, että aivoinfarktin sairastaneilla migreenipotilailla migreenikohtaustiheys laski merkittävästi aivoinfarktin jälkeen (53), mikä vähentänee tämän tutkimuksen luotettavuutta migreenikohtausten tiheyttä tarkasteltaessa.

6.2 Jatkosuunnitelmat

Molekyyligeneettiin jatkotutkimuksiin valitaan potilaat ja suvut, joista todennäköisimmin löytyy geneettisiä tekijöitä, jotka selittävät migreenin ja aivoinfarktin yhteyttä. Migreenin ja aivoinfarktin yhteys on selvempi aurallisella kuin aurattomalla migreenillä. Migreenin ja aivoinfarktin mahdollinen yhteinen geneettinen tausta saattaa siis löytyä aurallisen migreenin äärimuodosta, hemiplegisestä migreenistä. Tämän tutkimuksen perusteella potilaat, joilla on hemipleginen migreeni ja jotka ovat saaneet aivoinfarktin, on syytä tutkia ensimmäiseksi. Ensin selvitetään löytyykö potilailta mutaatioita kolmesta tunnetusta hemiplegiseen migreeniin liittyvästä geenistä.

Tutkimuksen yleisiin jatkotavoitteisiin kuuluu tapausryhmän otoksen kasvattaminen. Täytettyjä migreenikyselylomakkeita ja verinäytteitä pyritään saamaan useammilta alle 50-vuotiaana aivoinfarktin sairastaneilta migreenipotilailta. Heidän sukulaisiaan pyritään myös saamaan lisää migreenin sukututkimusaineistoon.

6.3 Yhteenveto

Migreeni lisää aivoinfarktiriskeä. Suurissa tutkimuksissa migreenidiagnoosit joudutaan tekemään kyselylomakkeiden perusteella, mikä voi lisätä diagnoosivirheiden määrää ja saattaa osin vääristää tutkimusten tuloksia. Migreenin ja aivoinfarktin yhteys on kuitenkin havaittu monissa tutkimuksissa, joten systemaattinen vääristymä on varsin epätodennäköinen. On epäselvää, onko migreeni itsenäinen aivoinfarktin riskitekijä, vai onko taustalla jokin muu riskiä välittävä tekijä. Yhteys koostunee kuitenkin useasta eri osatekijästä. Merkittävimpien riskiä välittävien tekijöiden selvittäminen on tärkeää.

Aivoinfarktin sairastaneiden ja sairastamattomien migreenipotilaiden migreenin kliinisessä kuvassa on eroja. Näiden erojen tunnistaminen saattaa helpottaa migreenin ja aivoinfarktin yhteyden geneettisen taustan selvittämistä. Löydös on syytä pitää mielessä käytännön työssä migreenipotilaita hoidettaessa.

Lähteet

- (1) Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975 Feb 17;231(7):718-722.
- (2) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007 Jan 30;68(5):343-349.
- (3) Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995 Jun;24(3):612-618.
- (4) Pajunen P, Pääkkönen R, Laatikainen T, Hämäläinen H, Keskimäki I, Niemi M, et al. Aivohalvausten ilmaantuvuuden ja kuolleisuuden muutokset Suomessa vuosina 1991–2002. *Suomen Lääkärilehti* 2005;60(22):2437-2442.
- (5) Eising E, de Vries B, Ferrari MD, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. Pearls and pitfalls in genetic studies of migraine. *Cephalalgia* 2013 Jun;33(8):614-625.
- (6) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9-160.
- (7) Färkkilä M, Havanka H, Hämäläinen M, Laukkala T, Sumanen M, Säkö E. Migreeni, Käypä hoito -suositus. 2008; Available at: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksentaytaartikkeli/tunnus/hoi36050>. Accessed 7/9, 2013.
- (8) Sairanen T, Lindsberg P, Häppölä O, Kaarisalo M, Numminen H, Peurala SH, et al. Aivoinfarkti, Käypä hoito -suositus. 2011; Available at: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksentaytaartikkeli/tunnus/hoi50051>. Accessed 7/9, 2013.

(9) Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurology* 2011 May;10(5):457-470.

(10) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 Nov 1;87(3):543-552.

(11) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003 Feb;33(2):192-196.

(12) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005 Jul 30;366(9483):371-377.

(13) Eikermann-Haerter K, Lee JH, Yuzawa I, Liu CH, Zhou Z, Shin HK, et al. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation* 2012 Jan 17;125(2):335-345.

(14) Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.

(15) MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007 Sep;38(9):2438-2445.

(16) Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009 Aug 25;73(8):581-588.

(17) Faubion SS, Casey PM, Shuster LT. Hormonal contraception and migraine: clinical considerations. *Current Pain & Headache Reports* 2012 Oct;16(5):461-466.

(18) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013 Jul;33(9):629-808.

(19) Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Balcells M, Targa C. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003 Jun;23(5):389-394.

(20) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.

(21) Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Meyer EL, et al. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. *European Journal of Neurology* 2011 Oct;18(10):1220-1226.

(22) Wolf ME, Szabo K, Griebe M, Forster A, Gass A, Hennerici MG, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011 May 31;76(22):1911-1917.

(23) Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Neurophysiology* 1944;7:359-390.

(24) Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011 Apr;17(4):439-447.

(25) Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004 Sep;61(9):1366-1368.

(26) Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004 Jan 28;291(4):427-434.

- (27) Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009 Jun 24;301(24):2563-2570.
- (28) Kurth T, Tzourio C. Migraine and cerebral infarct-like lesions on MRI: an observation, not a disease. *JAMA* 2009 Jun 24;301(24):2594-2595.
- (29) Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ* 2011;342:7357.
- (30) Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nature Reviews Cardiology* 2011 Mar;8(3):148-160.
- (31) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984 Jan;59(1):17-20.
- (32) Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 2013;40(1):56-67.
- (33) Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: data from 420 patients. *Neurology* 2006 Mar 14;66(5):765-767.
- (34) Wilmshurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004 Nov;90(11):1315-1320.

- (35) Butera G, Agostoni E, Biondi-Zoccai G, Bresolin N, Fumagalli L, Chessa M, et al. Migraine, stroke and patent foramen ovale: a dangerous trio? *J Cardiovasc Med* 2008 Mar;9(3):233-238.
- (36) Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008 Mar 18;117(11):1397-1404.
- (37) Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009 Apr;40(4):1195-1203.
- (38) Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011 Jun;31(8):886-896.
- (39) Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology* 2012 Apr 17;78(16):1221-1228.
- (40) Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005 Feb 22;64(4):614-620.
- (41) Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the epidemiology of vascular ageing study. *Cephalalgia* 2011 Oct;31(14):1459-1465.
- (42) Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a636.

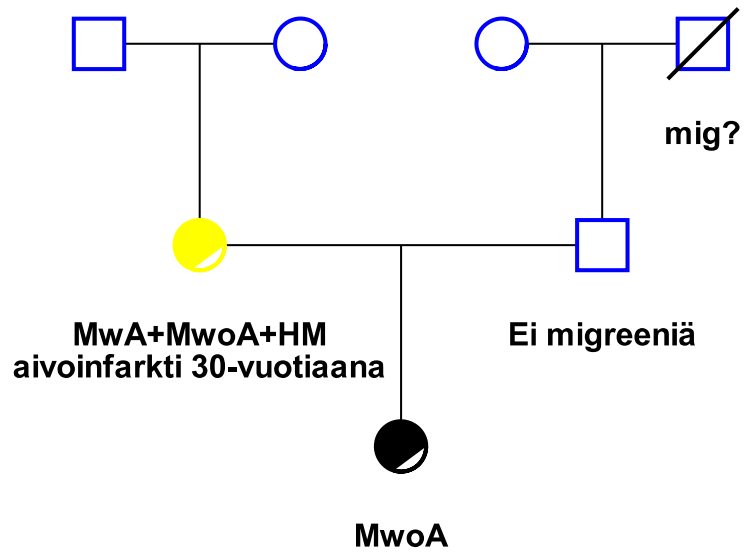
- (43) Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia* 2009 September;29(9):987-996.
- (44) Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004 Feb 24;62(4):563-568.
- (45) Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006 Oct 10;67(7):1128-1134.
- (46) Roon KI, Bakker D, van Poelgeest MI, van Buchem MA, Ferrari MD, Middelkoop HA. The influence of ergotamine abuse on psychological and cognitive functioning. *Cephalalgia* 2000 Jun;20(5):462-469.
- (47) Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurology* 2009 Jul;8(7):643-653.
- (48) Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes: Basic Concepts, Clinical Phenotype, and Therapeutic Management of MELAS Syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2008 October;1142(1):133-158.
- (49) Kallela M, Wessman M, Farkkila M. Validation of a migraine-specific questionnaire for use in family studies. *European Journal of Neurology* 2001 Jan;8(1):61-66.
- (50) Adams HP,Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 Jan;24(1):35-41.
- (51) Landau S, Rabe-Hesketh S. StatView for Windows, Version 5.0. *Stat Methods Med Res.*1999 Dec;8(4):337-41. - 1999 Dec.

(52) Thiele H, Nurnberg P. HaploPainter: a tool for drawing pedigrees with complex haplotypes. *Bioinformatics* 2005 April 15;21(8):1730-1732.

(53) Censori B, Partziguian T, Poloni M. Migraine Improves after Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Mar 14. pii: S1052-3057(13)00042-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.014. - 2013 Mar 14.

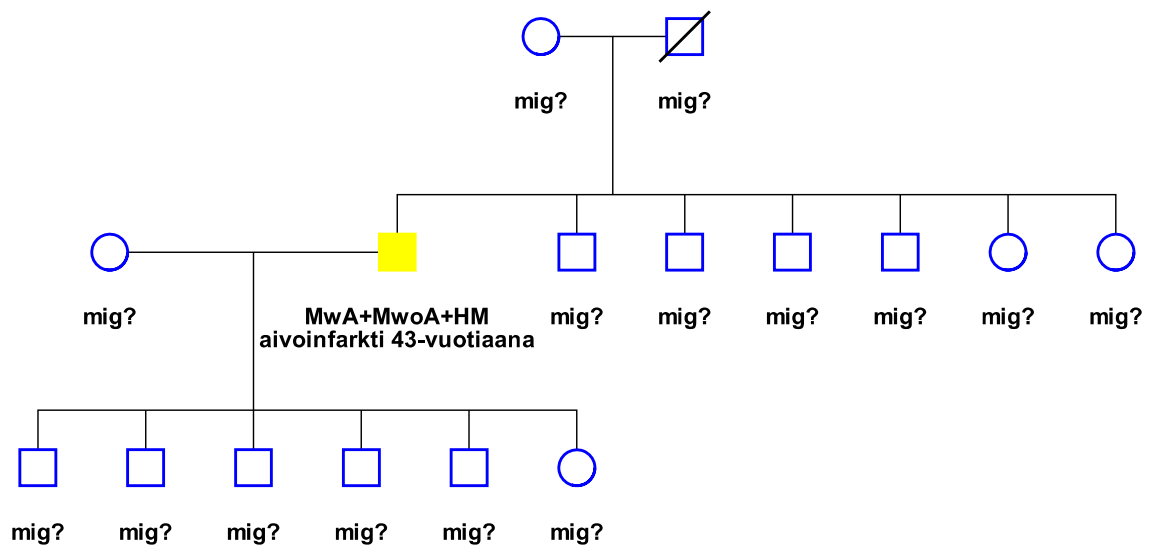
Liite 3

Suku 2088



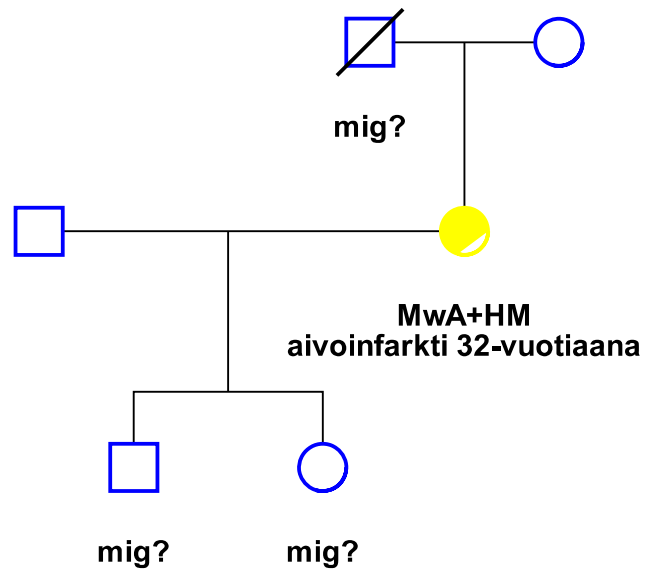
Liite 4

Suku 2111



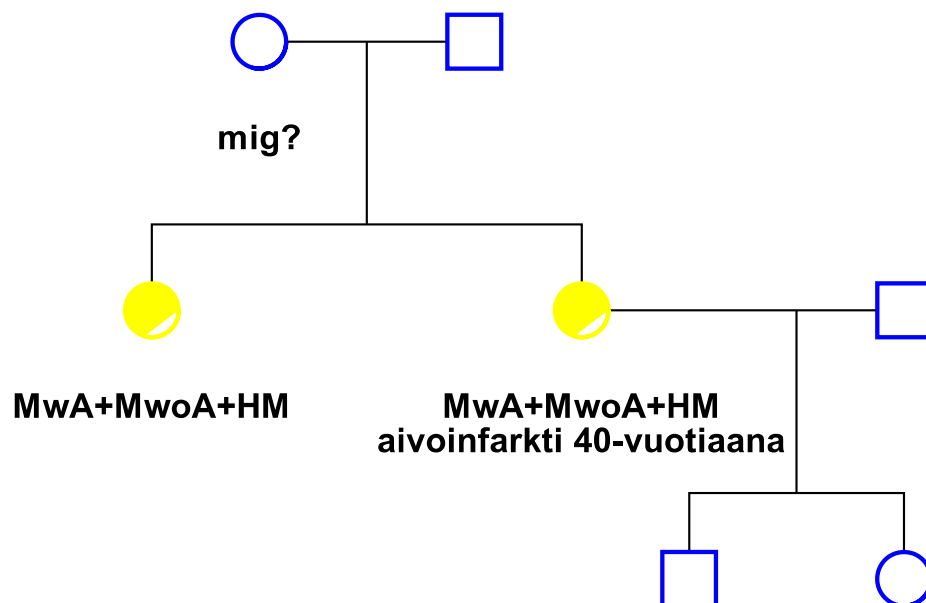
Liite 5

Suku 2112



Liite 6

Suku 2114



Liite 7

Sukupuuselite

Symbolit



nainen



mies



kuollut

Diagnoosit



HM = hemipleginen migreeni



MwA = aurallinen migreeni



MwoA = auraton migreeni



Ei migreeniä = migreenikyselylomakkeen
perusteella diagnosoitu migreenittömäksi
tai

mig? = sukulaisen mukaan migreeniä