

Migreenin yleisyys, tausta, patofysiologia ja lääkehoito

Ville Ylänen

Lääketieteen kandidaatti

Helsingin yliopisto, Medicum, Farmakologian osasto

Helsinki 5.10.2022 Tutkielma

ville.ylanen@helsinki.fi

ohjaaja: emeritusprofessori Heikki Vapaatalo

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Tiedekunta - Fakultet - Faculty Lääketeollinen tiedekunta		Laitos - Institution - Department Medicum, Farmakologian osasto
Tekijä - Författare - Author Ville Julius Ylänen		
Työn nimi - Arbetets titel - Title Migreenin yleisyys, tausta, patofysiologia ja lääkehoito		
Oppiaine - Läroämne - Subject Farmakologia		
Työn laji - Arbetets art - Level Tutkielma	Aika - Datum - Moth and Year Lokakuu/2022	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 23+3
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Migreeni on vaikea neurologinen sairaus, jossa primaariset päänsärkykohtaukset ovat erittäin kivuliaita ja invalidisoivia. Migreeniä esiintyy noin 15%:lla väestöstä, ja se on kolme kertaa yleisempi naisilla. Migreeni voidaan jakaa kahteen lajiin: aurattomaan ja auralliseen, joissa molemmissa on useita alalajeja.</p> <p>Tässä katsauksessa käsitellään migreenin taustaa, yleisyyttä, mekanismeja ja lääkehoitoa. Historiallisesti ajateltiin pitkään, että migreeni aiheutuu verisuonien laajentumisesta aivokalvoilla. Myöhemmät tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että sairauden patofysiologiset mekanismit ovat paljon monimutkaisempia ja oireita aiheuttavat muutokset paikantuvat laajalle alueelle aivokuorella, aivorungolla, hypotalamuksessa ja trigeminus(kolmois)hermossa. Laajentunut käsitys migreenin patofysiologiasta on avannut mahdollisuuksia uusille lääkeaineille, joilla on saatu hyviä tuloksia.</p> <p>Katsauksen tarkoituksena on esittää ajankohtaista tietoa migreenistä, jotta sen ymmärtäminen, diagnosoiminen ja hoitaminen olisi helpompaa. Tämän lisäksi käsitellään migreenin aiheuttamaa vaikeaa taakkaa potilaalle, lääkärille ja yhteiskunnalle.</p>		
Avainsanat - Nyckelord - Keywords päänsärky, migreeni, aura, lääkehoito		
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where Deposited Helsingin yliopiston kirjaston tietokanta HELDA		
Muita tietoja - Övriga uppgifter - Additional information		

Sisällysluettelo

1. Johdanto	1
2. Migreenityypit	1
3. Migreenin oireet ja vaiheet	3
4. Migreenin patofysiologia	5
4.1 CGRP-teoria	7
4.2 Serotoniiniteoria	8
4.3 Prostaglandiiniteoria	9
4.4 Muut välittäjäaineet	10
5. Migreenin epidemiologia	11
6. Migreenin diagnostiikka	12
7. Migreenille altistavat tekijät	13
7.1 Sukupuoli	14
7.2 Lääkkeet	14
7.3 Ravinto	15
7.4 Geenit	15
8. Migreenin komplikaatiot	17
9. Migreenin hoito	18
9.1 Kohtauslääkkeet	18
9.1.1 Tulehduskipulääkkeet	18
9.1.2 Triptaanit	19
9.2 Estolääkkeet	20
9.2.1 Oraaliset estolääkkeet	20
9.2.2 Monoklonaaliset vasta-aineet	21
9.3 Muut hoitomuodot	21
10. Migreenin ennuste	22
11. Lähteet	24

1. Johdanto

Päänsärky on yksi yleisimmistä oireista, joka tuo potilaan vastaanotolle. Useiden arvioiden mukaan migreeniä sairastaa noin 15% maailman väestöstä, ja se on yksi eniten invalidisoivista sairauksista etenkin työikäisten naisten keskuudessa. Kun varsinaisista laboratorio- tai kuvantamismenetelmistä ei ole suurtakaan apua, migreenin diagnosointi perustuu tarkkaan oirekuvaan.

Vaikka migreeniä on tutkittu paljon ja patofysiologiasta on saatu viime vuosina runsaasti uutta tietoa, sen tarkat mekanismit ovat edelleen puutteellisesti tunnettuja. Teoria verisuonten vasodilataation aiheuttamasta päänsärystä on laajentunut käsitykseen monien eri välittäjäaineiden vuorovaikutuksesta keskushermostossa eli aikaisemman vaskulaarisen teorian sijasta on siirrytty neurogeeniseen. Tämä on avannut mahdollisuuksia uusien tehokkaiden lääkeaineiden kehittämiseksi.

Tämän katsauksen tarkoituksena on esittää ajankohtaista tietoa migreenistä ja sen vaikeasta taakasta potilaalle, lääkärille ja yhteiskunnalle.

2. Migreenityypit

Päänsärlyn kansainvälinen luokittelujärjestelmä luotiin vuonna 1988 (1), jonka avulla päänsärky muuttui yhdestä huonoimmin karakterisoiduista neurologisista sairauksista yhdeksi parhaimmista. Uusimpana luokittelujärjestelmänä toimii ICHD-3 (The international classification of headache disorders 3rd edition 2018).

Migreeni on primaarista päänsärkyä, joka voidaan jakaa kahteen lajiin: aurattomaan ja auralliseen. Lisäksi on olemassa harvinaisempia alalajeja, kuten krooninen migreeni ja vatsamigreeni.

Aurattomassa migreenissä on toistuvia päänsärkykohtauksia, jotka kestävät 4-72 tuntia. Tyypillisesti kohtaukset ovat toispuoleisia, sykkiviä, voimakkaita, ja ne voivat pahentua fyysisen aktiivisuuden takia. Usein aurattomaan migreeniin liittyy myös valo- tai ääniarkuutta. Taulukossa 1 on kuvattu aurattoman migreenin diagnostiset kriteerit.

Aurallisessa migreenissä päänsärkyä edeltää neurologinen oirekuva, jossa esiintyy minuuttien ajan toispuoleisesti näön, äänen tai tunnon häiriöitä tai muita keskushermostoperäisiä oireita. Nämä

ovat ohimeneviä. Auran jälkeen seuraa lähes aina päänsärky, joka on samanlainen kuin aurattomassa migreenissä. Aurallisen migreenin diagnostiset kriteerit on esitetty taulukossa 2.

Aurallisen migreenin alalajeja ovat hemipleginen, retinaalinen ja aivorungon migreeni. Näihin liittyy vaihtelevissa määrin motorista heikkoutta ja näkökyvyn heikkenemistä.

Kroonisessa migreenissä päänsärkyä ilmenee vähintään 15 tai useampana päivänä kuukaudessa vähintään kolmen kuukauden ajan. Kahdeksana päivänä kuukaudessa on muita migreenille tyypillisiä oireita.

Vatsamigreenissä esiintyy toistuvia vatsakipukohtauksia, joissa voi myös ilmetä pahoinvointia ja oksentelua. Vatsamigreeni on yleinen lapsilla, mutta sitä voi olla myös aikuisilla. Päänsärkyä voi lisäksi ilmetä vatsamigreenin kanssa samaan aikaan.

ICHD-3:ssa on myös lisää migreenin alalajeja joita ei olla vielä riittävän hyvin perusteltu tai tutkittu, jotta ne pääsisivät osaksi varsinaista luokittelujärjestelmää. Yksi näistä on *kuukautismigreeni*, jossa aurattomat tai auralliset migreenikohtaukset esiintyvät aikaikkunassa kaksi päivää ennen tai jälkeen ensimmäisen vuotopäivän. Migreeniä ei tule esiintyä muina ajankohtina (1).

Taulukko 1. Aurattoman migreenin ICHD-3-kriteerit (1)

A	Vähintään viisi kohtausta, joissa kriteerit B-D täyttyvät
B	Päänsärkykohtaukset kestävät 4-72 tuntia
C	Päänsärky täyttää vähintään kaksi alla olevista ominaisuuksista:
	1. toispuolinen
	2. sykkivä
	3. kohtalainen tai kova intensiteetti
	4. liikunta pahentaa
D	Päänsärlyn aikana vähintään yksi alla olevista ominaisuuksista:
	1. pahoinvointi tai oksentaminen
	2. valo- tai ääniarkuus
E	Muu ICHD-3 diagnoosi ei vastaa paremmin oirekuvaa

Taulukko 2. Aurallisen migreenin ICHD-3-kriteerit (1)

A	Vähintään kaksi kohtausta, joissa täyttyvät B- ja C-kriteerit
B	Yksi tai useampi täysin palautuva aurooire
	1. näköön liittyvä
	2. sensorinen
	3. puhe
	4. motorinen
	5. aivorunko
	6. verkkokalvoon liittyvä
C	Vähintään kolme alla olevista ominaisuuksista
	1. vähintään yksi aurooire leviää vähitellen yli viiden minuutin aikana
	2. vähintään kaksi aurooiretta esiintyy peräkkäin
	3. jokainen yksittäinen aurooire kestää 5-60 minuuttia
	4. vähintään yksi aurooire on toispuolinen
	5. vähintään yksi aurooire on positiivinen
	6. auran aikana tai jälkeen 60 minuutin sisällä seuraa päänsärky
D	Muu ICHD-3 diagnoosi ei vastaa paremmin oirekuvaa

3. Migreenin oireet ja vaiheet

Migreenikohtauksen eteneminen voidaan jakaa neljään eri osaan: ennakko-oireet, aura, särkyvaihe ja jälkioireet (Kuva 1). Eri vaiheiden kestot voivat vaihdella ja ne voivat myös esiintyä samaan aikaan. Lisäksi migreenipotilaat eivät välttämättä koe kaikkia vaiheita, vaan päänsärky voi esimerkiksi alkaa ilman mitään varoitusta (2).

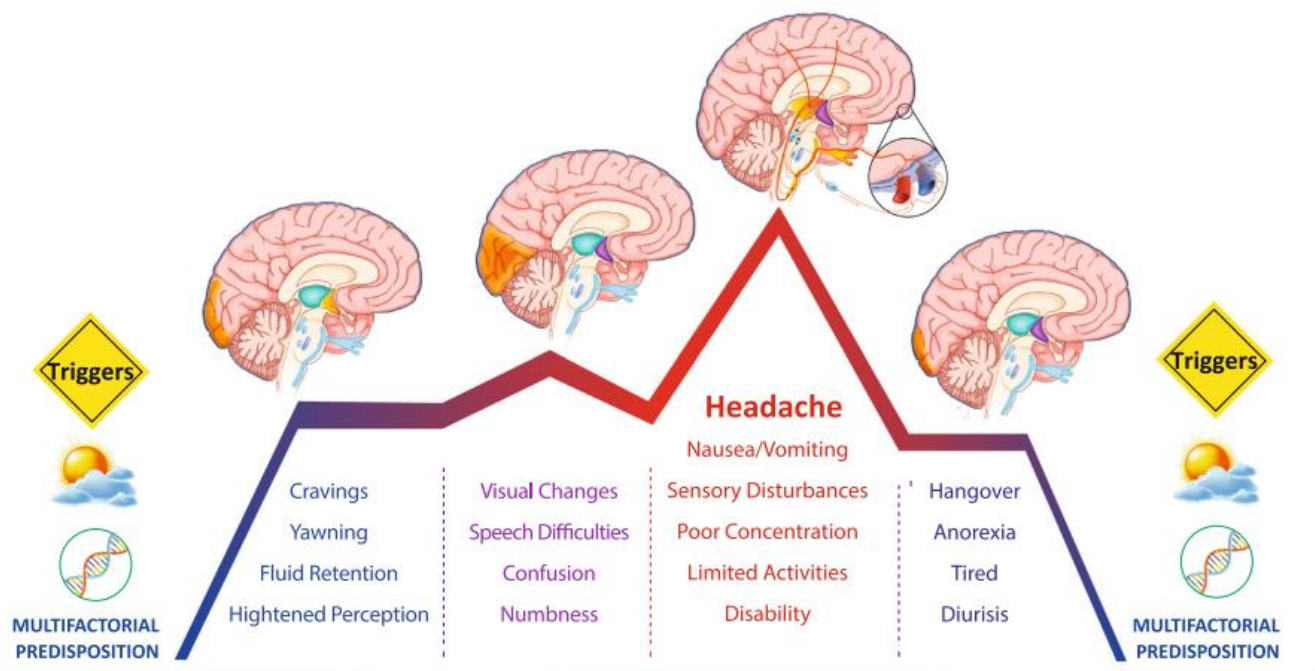
Tutkimusten mukaan noin kolme neljästä migreeniä sairastavista henkilöistä kokee ennakko-oireita. Aurallista migreeniä sairastavilla ihmisillä on todennäköisemmin ennakko-oireita kuin auratonta migreeniä sairastavilla. Tyypillisimmät ennakko-oireet ovat haukottelu, mielialan vaihtelut ja uneliaisuus. Muita oireita ovat mm. niskakipu, valoarkuus, levottomuus ja näköhäiriöt (3).

Auran yleisimmät oireet ovat näköhäiriöt. Näitä esiintyy aurallisissa migreeneissä lähes jokaisella. Yleisimmät näköhäiriöt ovat kirkkaan valon välähdykset, sumuinen näkö ja näkökentän sokeat alueet ja sahalaitakuviot reunoilla (Kuva 2) (4). Tutkimuksen mukaan noin puolella ihmisistä, jotka

sairastavat aurallista migreeniä, esiintyy näköhäiriöiden lisäksi muitakin oireita, kuten somatosensorisia oireita ja afasiaa (5). Auraoireet tyypillisesti kestävät noin 15-45 minuuttia, jonka jälkeen seuraa enintään tunnin kestoinen oireeton vaihe. Sen jälkeen päänsärky alkaa kehittyä (6).

Särkyvaiheessa potilaat tuntevat kovaa päänsärkyä, joka on tyypillisesti toispuolista, asteittaisesti kehittyvää ja sykkivää luonteeltaan (7). Päänsärlyn aikana voi myös ilmetä muita oireita, kuten oksentelua, ruokahaluttomuutta, ripulia, ummetusta, valo- tai ääniarkuutta (8). Migreenipotilaan pään alueen iho voi olla kosketusherkkä. Tyypillinen migreenipotilas hakeutuu pimeään huoneeseen ja välttää ääntä ja valoa, jotka voisivat pahentaa päänsärkyä (6).

Kipuvaiheen jälkeen saattaa seurata jälkioireita, jolloin potilas on väsynyt, uupunut tai voimaton. Lisäksi keskittymishäiriöt tai mielialan vaihtelut ovat mahdollisia. Jotkut voivat tuntea jopa euforiaa päänsärlyn jälkeen (7).



Kuva 1. Migreenin oirejatkumo (9).



Kuva 2. Sahalaitakuvioita aurallisessa migreenissä (10).

4. Migreenin patofysiologia

Teoriat migreenin syvimmästä synnystä ovat perustuneet paljolti lääkeainekokeiluihin, joissa biologisten välittäjäaineiden selektiivisten antagonistien tehosta migreenikohtauksessa on vedetty johtopäätös kyseisen biologisen yhdisteen osuudesta migreenissä. Näiden mittaamiset elimistön nesteistä ovat vahvistaneet teorioita. Mikään yksittäinen teoria ei poissulje toista, vaan ne voivat kytkeytyä toisiinsa tai, että on useanlaisia mekanismeja kohtauksen synnyssä, jolloin myös lääkehoito ja sen teho ja potilaskohtaisesti vaihtelevat.

Migreenin on pitkään uskottu olevan verisuoniston tauti, jossa vasodilataatio aiheuttaa päänsärkyä. Myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet, että migreenin patofysiologia on moniulotteisempi, jossa oireita aiheuttavat monet keskushermostotason häiriöt. Migreenin moninaiset oireet tukevat myös enemmän neurologisen sairauden kuvaa (11). Vuonna 1979, Lancet-lehdessä julkaistiin hypoteesin, jonka mukaan kolmoishermolla (*nervus trigeminus*) ja neuropeptideillä on keskeinen osuus migreenissä. Tämä on johtanut lukuisiin tutkimuksiin, joiden ansiosta tänä päivänä migreeni käsitetään monimutkaisena neurologisena sairautena (12).

Migreenin ensimmäiset oireet voivat esiintyä paljon ennen päänsärkyä esioireina. Esioireita ovat esimerkiksi väsymys, mielialan vaihtelu, pahoinvointi, janon tunne ja haukottelu. Esioireita ilmenee päiväsaikaan ja homeostaasin järkkyyessä, joten näitä säätelevien keskushermoston osien, kuten

hypotalamuksen, uskotaan olevan oireiden takana. Näitä voi esiintyä läpi koko migreenikohtauksen, ja yhtenä teoriana on esitetty, että esioireet laukaisevat päänsäryn. Tämän teorian mukaan jokin laukaiseva tekijä, kuten stressi lisää hypotalamuksen kautta parasympaattista aktiivisuutta. Parasympaattisten (kolinergisten) hermojen kautta kipua voimistavat, nosisseptiset reitit aktivoituvat aivoissa ja kipusignaaleja lähetetään aivokuorelle, jossa neuropeptidejä vapautuu ja päänsärky alkaa (13).

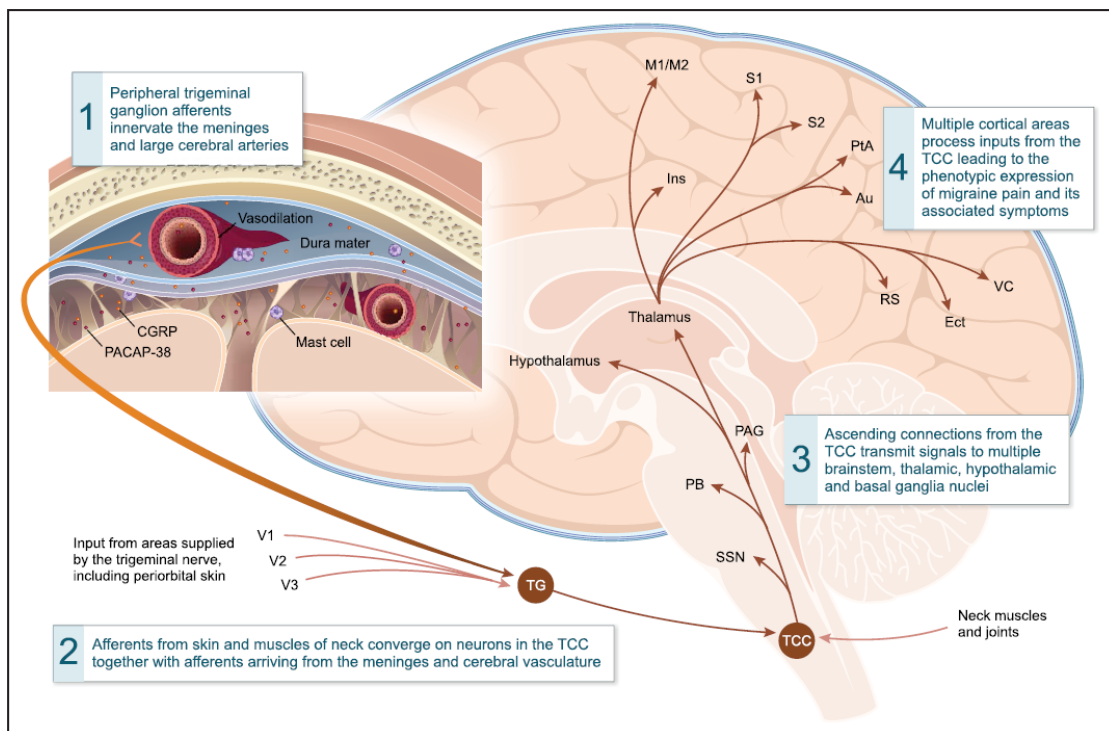
Migreenin tyypillistä päänsärkyä voi edeltää vielä aura, jonka oireet ovat ohimeneviä. Auran aikana voi esiintyä visuaalisia, sensorisia tai muita keskushermostollisia oireita. Auraoireita aiheuttaa mekanismi, jota kutsutaan aivokuoren laajenevaksi vaimentumaksi (Cortical spreading depression, CSD). Tämä on hitaasti etenevä depolarisaatioaalto aivokuoren neuroneissa. Aallon jälkeen seuraa sähköisen toiminnan vaimentuma. Aalto aiheuttaa neuroneissa ionien runsasta sisään- ja ulosvirtausta ja samalla vapautuu välittäjäaineita, jotka voivat lisätä vasodilataatiota ja tulehdusta. CSD:n yhteys auraoireisiin on tutkitusti vahva, sillä aivojen näkökuoren depolarisaatioaalto on huomattu etenevän samaa vauhtia kuin näköoireiden. Vaikka CSD:n uskotaan aiheuttavan auraoireet, eivät CSD:n mekanismit pysty selittämään kaksipuoleisia auraoireita. CSD:n yhteys päänsärkyyn on myös epäselvä, sillä esimerkiksi aurattomassa migreenissä päänsärky syntyy ilman auraoireita (14).

Auravaiheen jälkeen alkaa kipuvaihe, jossa trigeminushermo ja välittäjäaineet, kuten kalsitoniinigeenin kaltainen peptidi (CGRP), ovat keskeisiä. Trigeminushermo hermottaa tiheästi aivokalvoa ja aivojen suuria valtimoita. Järjestelmää kutsutaan trigeminovaskulaarijärjestelmäksi (13). Tärkein trigeminuksen haara migreenin kannalta on silmähermo, V1 (*Nervus ophthalmicus*). Sen hermosäikeet synapsoivat trigeminuksen kaulakompleksissa (Trigeminocervical complex, TCC) muiden afferenttien neuronien kanssa samassa kohdassa. Kaulakompleksista neuronit projektoituvat aivojen monille eri alueille, joissa kehittyvät aistittavat kiputunteet esimerkiksi kaulan ja pään alueella.

Trigeminushermosen keskeisyyttä migreenissä tukee tutkimus, jossa leikkauksen aikana aivokalvon valtimoita ärsytettiin ja tämän seurauksena potilaille aiheutui päänsärkyä. Tätä seurasi joillain potilailla migreenille tyypillinen pahoinvointi. Potilailla joilla trigeminushermo oli puudutettu, ei syntynyt kivun tunnetta ärsytyksen takia (11).

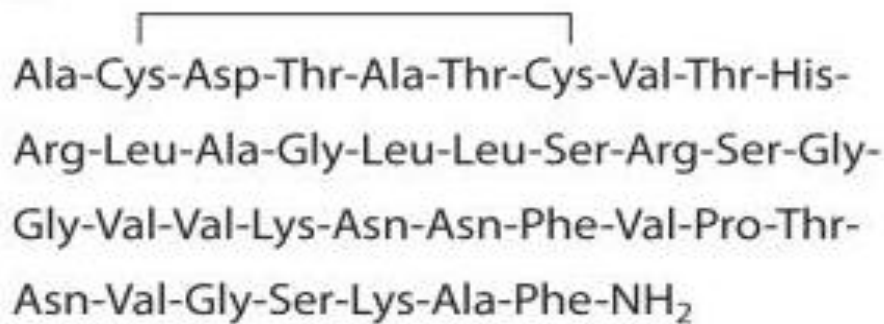
4.1 CGRP-teoria

Migreenipäänsärlyn syntymekanismi(t) on edelleen avoin. Nykykäsityksen hyväksyttävimmän teorian mukaan päänsärkykohtaus alkaa perifeerisesti, kun aivokalvoja hermottavat nosiseptiset neuronit ärsyyntyvät. Tämän ärsytyksen aiheuttaa eri teorioiden mukaan joko hypothalamus, joka aktivoi parasympaattisen tonuksen kasvaessa nosiseptiset hermot tai aivokuoren laajeneva vaimentuma, jonka välittäjäaineet diffuusion avulla siirtyvät aivokalvolle ja ärsyttävät nosiseptisiä hermoja. Aivokalvolla vapautuu CGRP:ä ja muita polypeptidejä. Nämä välittäjäaineet laskevat trigeminovaskulaarihermojen aktivaatiokynnystä, ja sykkivä kipu kehittyy. Vaikka CGRP ei läpäise veri-aivoestettä se pystyy perifeerisesti lisäämään sentraalisten hermojen herkkyyttä ja niiden kautta vaikuttamaan aivojen sisällä. Sentraali herkistyminen aiheuttaa allodyniaksi kutsutun tilan (13).



Kuva 3. Kipusignaalien kulkeutuminen aivokalvolta trigeminovaskulaarijärjestelmää pitkin (13)

CGRP:ä on tutkittu paljon viime vuosikymmeninä, ja sen uskotaan olevan yksi tärkeimmistä välittäjäaineista migreenin taustalla. CGRP:n vapautumisen on todettu lisäävän yleisesti hermosyntyistä tulehdusta ja vasodilataatiota. Monet tutkimukset ovat myös osoittaneet, että CGRP:n pitoisuudet aivojen verenkierrassa ovat koholla migreenikohtauksen aikana (11).



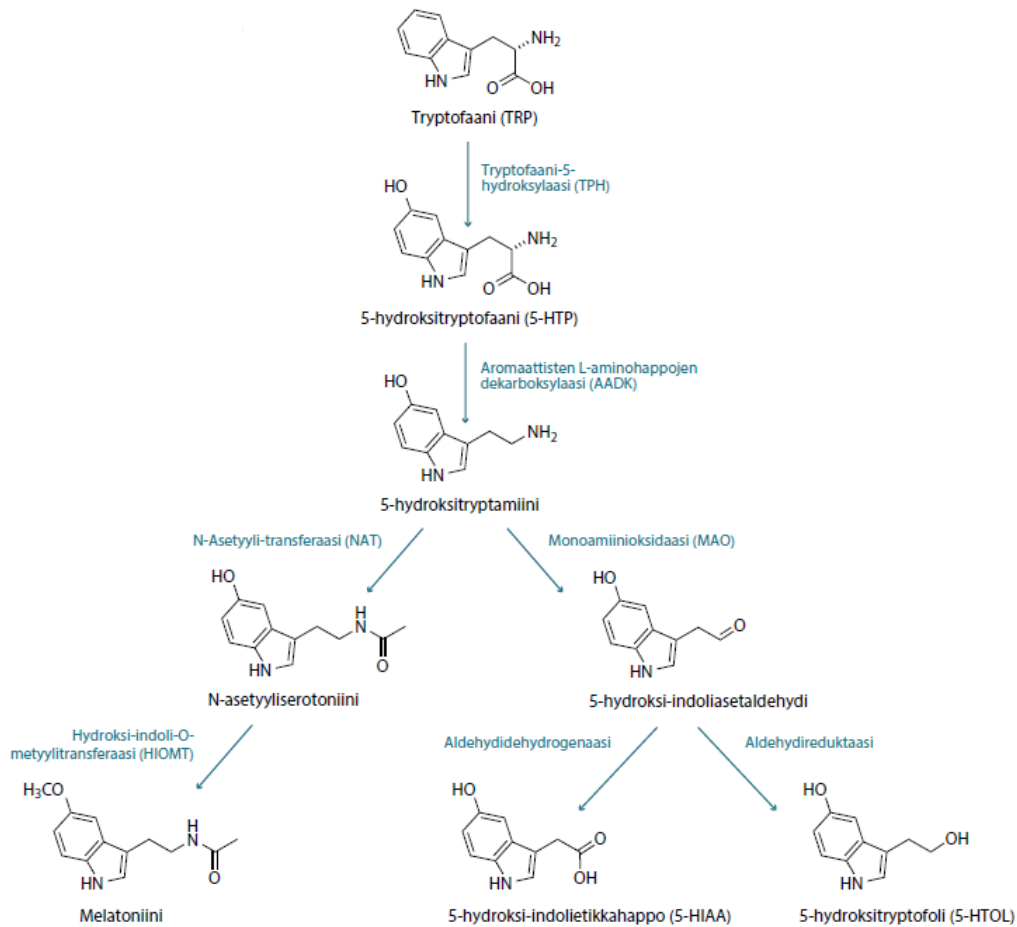
Kuva 4. Kalsitoniinigeenin kaltaisen peptidin (CGRP) aminohappojärjestys (15).

4.2 Serotoniiniteoria

Aivojen serotoniinijärjestelmästä on paljon tutkimuksia, jotka viittaavat sen olevan osana migreenin patofysiologiaa. Serotoniinia (5-hydroksitrypamiini, 5-HT) syntetisoidaan aminohappo tryptofaanista ja serotoniinia varastoidaan aivoissa hermopäätteiden synaptisissa rakkuloissa, joista se hermoärsytyksen seurauksena vapautuu toimien välittäjäaineena.

Serotoniinin yhdisti ensimmäistä kertaa migreeniin italialainen hermotutkija Sicuteri 1961. Migreenikohtauksen aikana havaittiin serotoniinin pääasiallisen metaboliitin 5-hydroksi-indolietikkahapon (5-HIAA) (16) erityksen virtsaan kasvaneen. Jälkeenpäin on osoitettu, että serotoniinitaso plasmassa on koholla migreenikohtausten aikana ja laskenut kohtausten välillä. Käänteisesti serotoniinin hajoamistuotteet ovat koholla plasmassa kohtausten välillä ja laskeneet kohtausten aikana. Tämän uskotaan heijastavan serotoniinijärjestelmän vajaatoimintaa migreenissä.

Migreenipotilailla kroonisesti matalat serotoniinitasot nousevat juuri ennen kohtausta. Tämän nopean muutoksen uskotaan aiheuttavan migreenikohtauksen. Teoriaa tukevat havainnot lääkaineista, jotka lisäävät ja tasoittavat serotoniinin pitoisuutta elimistössä ja vähentävät migreenikohtauksia (16). Amitriptyliini on trisyklinen masennuslääke, jota voidaan käyttää myös migreenin hoidossa. Amitriptyliinin profylaktinen vaikutus migreenin hoidossa perustuu serotoniinin takaisinoton estämiseen hermopäätteisiin. Klassisen migreenikohtauslääkkeen ergotamiinin sekä metysergidin vaikutukset liittyvät serotoniiniin (17).

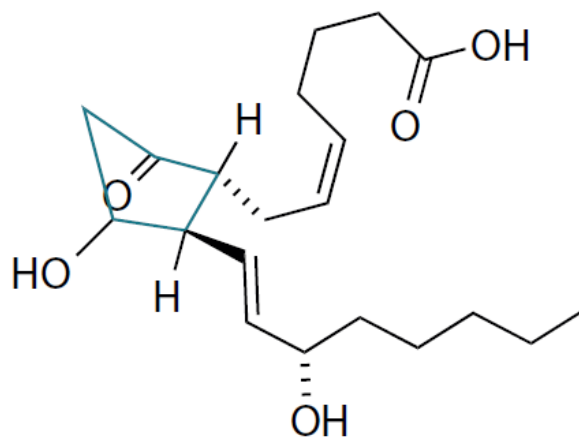


Kuva 5. 5-hydroksitrypamiinin (5-HT) synteesi ja metabolia (17).

4.3 Prostaglandiiniteoria

Prostaglandiinien on myös esitetty olevan osana migreenin patofysiologiaa. Prostaglandiinit ovat monityydyttämättömiä rasvahappoja, jotka ovat fysiologisia yhdisteitä laajassa eikosanoidien monimuotoisessa ”perheessä”. Osa niistä, prostaglandiini E2 (PGE2) ja prostasykliini (PGI2) aiheuttavat vasodilataatiota ja tulehdusta. Veren ja aivo-selkäydinnesteen prostaglandiinipitoisuuksien on osoitettu olevan koholla migreenikohtausten aikana (18). Kun PGE2:a injisoitiin laskimoon ja tutkittiin migreenikoiden oireita, yhdeksän kahdestatoista potilaasta kokivat migreenin kaltaisia oireita (19). Lisäksi migreenikohtauksia hoidetaan tulehduskipulääkkeillä, jotka estävät prostaglandiinien synteesiä (18). Asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni ja erityisesti migreenin ja dysmenorrhean hoitoon kehitetty tolfenaamihappo ovat tavallisimpia Suomessa käytettyjä tulehduskipulääkkeitä migreenin hoidossa (17).

Naisilla estrogeenitasojen väheneminen kuukautiskierron aikana voi aiheuttaa kuukautismigreeniä. Estrogeenipitoisuuksien tasoittuminen raskauden myötä helpottaa näiden potilaiden päänsärkyä. Estrogeeni vaikuttaa prostaglandiinitasoihin, hypotalamukseen ja prolaktiinin erittämiseen, joiden kautta päänsäryn uskotaan kehittyvän (20). Yleisesti uskotaan, että prostaglandiinien ja serotoniinin metabolian häiriintyminen ovat tärkeimpiä välittäjäaineita kuukautismigreenin patofysiologiassa. Mahdollisesti nämä biologiset yhdisteet ovat yhteydessä toisiinsa (21). Prostaglandiineista PGE₂:lla uskotaan olevan tärkein vaikutus kuukautismigreenissä päänsäryn kehittymisen kannalta ja PGI₂-tason laskun aiheuttavan hypersensitiivisyyttä erilaisia iskemisiä ärsykeitä kohtaan (22).

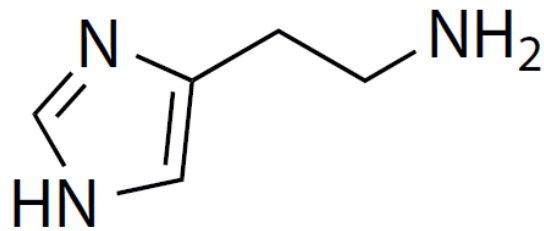


Kuva 6. Prostaglandiini E₂:n (PGE₂) kemiallinen rakenne (17).

4.4 Muut välittäjäaineet

Histamiinilla on merkitystä tulehduksen ylläpitämisessä hermostossa ja nosiseptisten päätteiden herkistymisessä. Migreeniä sairastavilla henkilöillä on mitattu kohonneita histamiinitasoja veressä ja aivo-selkäydinnesteessä. Histamiini-injektioiden on osoitettu myös aiheuttavan päänsärkyä (23).

Antihistamiineja on kehitetty migreenin hoitoa varten, ja prekliinisissä tutkimuksissa niiden on osoitettu toimivan tehokkaasti eläimillä kokeellisissa migreenimalleissa. Kliinisissä tutkimuksissa antihistamiinit eivät kuitenkaan ole osoittautuneet kovin tehokkaiksi migreenilääkkeiksi (23). Tehottomuuden lisäksi antihistamiineilla on havaittu olevan paljon haittavaikutuksia, kuten painonnousua ja sedatiivisiä vaikutuksia. Uudempaa tutkimusta histamiinin mahdollisesta osuudesta migreenissä on varsin vähän. Vaikka histamiinin arvellaan olevan yhteydessä migreeniin, sen merkitystä ei täysin vielä ymmärretä (24).



Kuva 7. Histamiinin kemiallinen rakenne (17).

Typpioksidia (NO) on ehdotettu yhdeksi migreeniä aiheuttavista välittäjäaineista. Kun injisoitiin laskimoon nitroglyseriiniä, josta vapautuu NO:a, tutkittavilla kehittyi päänsärky, joka ei kuitenkaan ole migreenin kaltainen. Myös histamiinilla, joka vapauttaa verisuonen entodeelista NO:a, havaittiin vastaavankaltainen reaktio tutkittavilla potilailla (25). CGRP:n ja NO:n arvellaan voimistavan toistensa aktiivisuutta trigeminusjärjestelmän kautta, ja NO:n uskotaan olevan perifeerisen herkistymisen aiheuttaja. Koska epäselektiiviset NO:n muodostuksen estäjät kohottavat verenpainetta, ei niitä käytetä migreenin hoidossa (11).

5. Migreenin epidemiologia

Arviot migreenin yleisyydestä vaihtelevat jonkin verran eri tutkimuksissa, ja sitä sairastaa noin 14% väestöstä. Se on yleisempi naisilla kuin miehillä (miehet 8.6% ja naiset 17.0% väestöstä) (26). Aurallista migreeniä sairastaa noin 4% väestöstä ja kroonista migreeniä noin 0.5% (27).

Migreeni aiheuttaa suurta taakkaa sekä potilaalle että yhteiskunnalle. Migreenin tautitaakka (Disability-adjusted life year, DALY) Suomessa oli WHO:n 2004 vuoden arvion mukaan 177 vuotta 100 000 suomalaista kohti, tehden siitä neljänneksi merkittävimmän neuropsykiatrisen tilan. Vuonna 2004 tehdyn tutkimuksen mukaan noin 27 miljardia euroa kuluu vuosittain migreenin hoitoon Euroopassa (28).

Ennen murrosikää, migreeni on yleisempi pojilla kuin tytöillä, mutta murrosiän alettua migreenin yleisyys kasvaa paljon nopeammin naisilla. Migreeni koetaan myös paljon vaikeampana sairautena naisilla kuin miehillä (26). Migreeni yksinään on alle 50-vuotiaiden naisten yleisin vammauttava sairaus. Arviot migreenin yleisyydestä ovat tasaisesti kasvaneet edellisistä vuosista, kun taas kaikkien päänsärkytyyppien yleisyys on vaihdellut eri maanosien välillä (29).

Syy, miksi naiset sairastavat enemmän migreeniä, uskotaan olevan monitekijäinen, jossa sekä sukupuolihormoneilla että psykososiaalisilla tekijöillä on merkitystä. Vaikka migreenin ja sukupuolihormonien välinen suhde on osoitettu monissa tutkimuksissa (30), näiden tarkempi patofysiologinen mekanismi on edelleen epäselvä. Estrogeenipitoisuuksien väheneminen kuukautiskierron viimeisinä päivinä uskotaan aiheuttavan kuukautismigreeniä, ja vähentämällä tätä on mahdollista estää migreenikohtausten syntyä. Tutkimuksissa on havaittu, että ehkäisyyn käytettävät yhdistelmävalmisteet vähentävät migreenikohtausten esiintymistäajuutta.

Migreenin taakka ilmenee potilaalla sekä kohtauksien aikana että niiden välissä. Kohtauksien aikana potilas voi olla täysin toimintakyvytön päänsäryn, pahoinvoinnin ja erilaisille ulkoisille ärsykeille kasvaneen herkkyyden takia. Tämän lisäksi kohtauksien välissä potilaalla voi olla vaikeuksia suunnitella tulevia tapahtumia ja harrastuksia seuraavan kohtauksen pelossa. Tämän seurauksena migreenin negatiivinen vaikutus voi vaikuttaa potilaaseen jatkuvasti (30).

6. Migreenin diagnostiikka

Primaarinen päänsärky kuuluu johonkin kolmesta ryhmästä: migreeni, sarjoittainen päänsärky tai jännityspäänsärky.

Migreenin erotusdiagnostiikka muista päänsärkysairauksista ei ole vaikeaa, kunhan osataan esittää oikeat kysymykset ja suorittaa oikeat testit. Diagnoosi perustuu oireisiin, jotka on määritelty ICHD-3:ssa (The international classification of headache disorders) (31). Taulukossa 3 on eritelty tärkeimpiä ominaisuuksia eri primaarisilla päänsäryille.

Taulukko 3. Migreenin, jännityspäänsäryn ja sarjoittaisen päänsäryn ominaisuuksia (32)

Päänsärkytyyppi	Migreeni	Jännityspäänsärky	Sarjoittainen päänsärky
Kipu	Sykkivä; toispuolinen; kohtalainen tai kova kipu	Painemainen; kaksipuolinen; lievä tai kohtuullinen kipu	Polttava, terävä, sykkivä; toispuolinen; silmän lähellä; vaikea kipu
Liitännäiset oireet	Pahoinvointi, oksentelu, valo- tai ääniarkuus	-	Voi olla migreenin kaltaisia liitännäisoireita
Kohtauksen kesto	4-72 h	30 min – 7 päivää	30 min – 3 h
Muut ominaisuudet	Edeltävät oireet; aura; jälkioireet	Tyypilliset kohtauksen laukaisevat tekijät	Vuorokausirytmien mukaiset kohtaukset

On tärkeää erottaa migreeni myös sekundaarisesta päänsärystä, jossa kivun taustalla on sairaus tai vaurio. Varoitusmerkkejä sekundaariselle päänsärylle ovat esimerkiksi ensimmäinen tai pahin kohtaus, raskaus tai immunologinen puutostila potilaalla, alle 5-vuotias tai yli 50-vuotias potilas, päänsäryn luonteen muuttuminen ja tilan paheneminen hoidosta huolimatta. Jos havaitaan kognitiivisen tason laskua, kuumetta, niskan jäykkyyttä tai neurologisia puutoksia, voi taustalla olla vakava kipua aiheuttava tila (31).

7. Migreenille altistavat tekijät

Migreeni on taustaltaan monitekijäinen ja altistavia tekijöitä on monia. Sukupuoli, geenit, ravinto ja lääkitys voivat vaikuttaa todennäköisyyteen sairastua migreeniin. Lisäksi monilla migreeniä sairastavista potilaista on kohtauksen laukaisevia tekijöitä, kuten esimerkiksi stressi, ääniärsykkeet, väsymys tai kuukautiset, joita välttämällä voidaan parantaa elämänlaatua (33).

7.1 Sukupuoli

Naisilla esiintyy aikuisiällä huomattavasti enemmän migreeniä kuin miehillä ja useiden arvioiden mukaan ero on jopa kolminkertainen. Tämän uskotaan johtuvan sukupuolihormoneista. Teoriaa tukee migreenin yleistyminen naisilla murrosiän jälkeen. Lisäksi migreeni helpottaa raskauden ja vaihdevuosien aikana, sillä hormonitasot tasoittuvat. Sen lisäksi että migreeni on yleisempää naisilla, ovat migreenikohtaukset myös pidempikestoisia ja vaikeampia (34).

7.2 Lääkkeet

Lääkepäänsärky (Medication overuse headache, MOH) on ICHD-3 luokittelujärjestelmässä eritelty sairaus, jossa päänsärlyn hoitoon tarkoitettujen kohtauslääkkeiden liikkakäyttö aiheuttaa pahenevaa päänsärkyä. Taustalla tulee olla primaarinen päänsärkysairaus, joka muuttuu tai pahenee lääkkeiden liiallisen käytön takia. Määritelmän mukaan päänsärkyä tulee esiintyä vähintään 15 päivänä kuukaudessa ja akuuttia hoitolääkitystä on pitänyt nauttia vähintään kolme kuukautta ylimäärin, jotta potilas vastaa lääkepäänsärlyn kriteereitä (1). Kaikki migreenin kohtauslääkkeistä voivat aiheuttaa lääkepäänsärkyä, joista triptaaneilla ja opioideilla on suurin riski ja tämän lisäksi lääkepäänsärky kehittyy lyhyemmässä ajassa kuin muilla lääkkeillä (35).

Lääkepäänsärky on tunnettu yli 60 vuotta, ja se aiheuttaa harmia 1-2% väestöstä ja jopa puolelle kroonista päänsärkyä sairastaville potilaille. Useimmalla potilaalla on joko migreeni tai jännityspäänsärky taustalla. Vieroitus kyseisestä lääkkeestä on silloin tärkein hoito lääkepäänsärkyä. On arvioitu, että vieroittumisen jälkeen päänsärkykohtaukset harvenevat 4-12 viikon jälkeen, mutta ensimmäisinä 10 päivänä vieroittumisesta useimmat potilaat kärsivät lisääntyneistä päänsärkykohtauksista vieroitusoireiden takia. Potilaiden, jotka ovat käyttäneet opioideja päänsärkyyn tai taustalla on psykiatrisia sairauksia, on haastavampaa päästä eroon lääkepäänsärystä. Tavallisetkin kipulääkkeet mukaan lukien parasetamoli voivat jatkuvassa käytössä aiheuttaa mieltymistä ja lääkkeen poisjättäminen päänsärkyä. Kun ergotamiini oli käytössä migreenilääkkeenä, se tyypillisesti aiheutti voimakkaan perifeerisen verisuonisupistuksen, riippuvuutta ja sen lopettaminen päänsärkyä.

Patofysiologia lääkepäänsärlyn taustalla on huonosti tunnettu, mutta tutkimukset osoittavat muuttuneiden kipuhermoverkostoiden aiheuttavan päänsärkyä. Eläintutkimuksissa (rotta) parasetamoli ja triptaanit voivat muuttaa serotoniinijärjestelmää. Serotoniinitasot laskevat ja kipu

syntyy helpommin keskushermostossa. Opioidit voivat muuttaa CGRP:n ilmentymistä jo kuuden päivän jälkeen rotissa. Nämä löydökset viittaavat keskushermoston vajaatoimintaan kipuhermoverkostoissa lääkepäänsärkypotilailla (36).

7.3 Ravinto

Laadukkaita tutkimuksia ravinnon ja migreenin välisestä yhteydestä on vähän. Muutamissa tutkimuksissa on löydetty yhteys syömistottumusten muuttamisen ja päänsäryn vähenemisen kanssa, kun taas toisissa tutkimuksissa ei ole löydetty mitään yhteyttä ravinnon ja migreenin välillä. Joissain tutkimuksissa on osoitettu yhteys ruoka-aikojen ja migreenikohtausten välillä. Ylläpitämällä tasaista veren glukoositasoa välipaloilla ja eväillä voidaan mahdollisesti välttää myös migreenipäänsärkyä (37).

Monet migreeniä sairastavat potilaat tunnistavat ruoka-aineita, jotka voivat laukaista migreenikohtauksen. Alkoholien, maitotuotteiden, aspartaamin ja nitraattien, joita esiintyy lihatuotteiden säilöntäaineissa, on kuvattu laukaisevan migreenikohtauksen. Tutkimustulokset näiden yhteydestä migreenin laukaisevina tekijöinä ovat kuitenkin puutteellisia. Toisaalta paastoaminen on yksi yleisimmistä ilmoitetuista migreenin laukaisijoista, mistä tutkimukset ovat varsin yksimielisiä (33).

Ravinnon lisäksi on tutkittu monia muita migreenin laukaisevia tekijöitä. Kuukautiset, niskakipu, väsymys, kirkkaat valot, kovat äänet, liiallinen tai levoton uni ja hajut on kuvattu aiheuttavan migreenikohtauksen. Potilailla, jotka tunnistavat migreenin laukaisevia tekijöitä, esiintyy enemmän migreenikohtauksia, ja suurella osalla potilaista esiintyy lukuisia laukaisevia tekijöitä (38).

7.4 Geenit

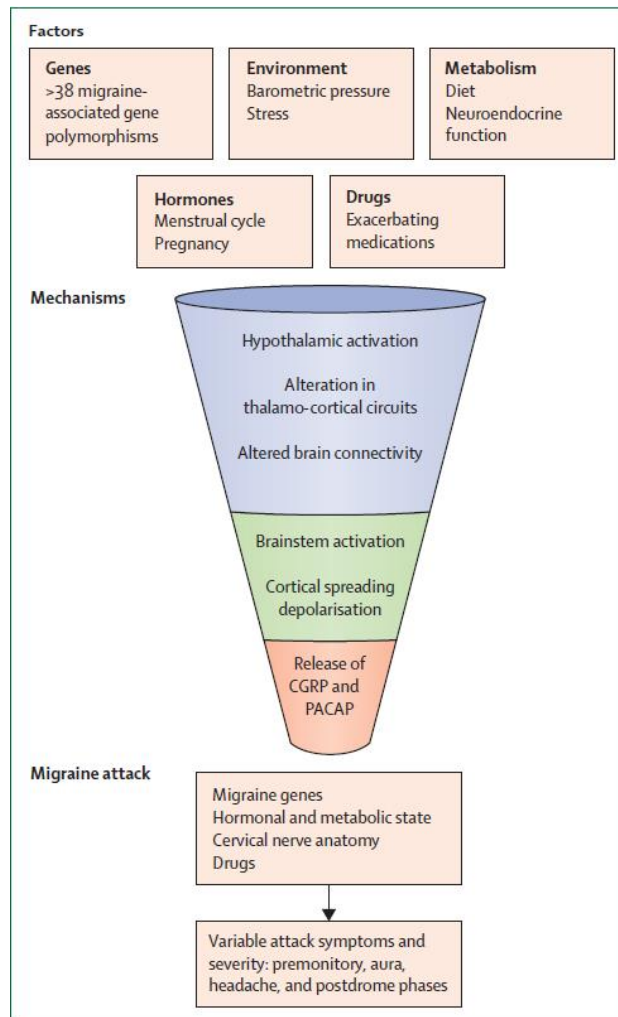
Suku- ja kaksoistutkimukset osoittavat genetiikan vahvan merkityksen migreenin synnyssä. Tämä on erityisen selvä monogeenisissä migreeneissä, kuten familiaalisessa hemiplegisessä migreenissä, jossa yksittäinen geenimutaatio voi johtaa täydelliseen sairauden periytymiseen.

Hemipleginen migreeni on harvinainen aurallisen migreenin alalaji, jossa esiintyy motorista heikkoutta ja on yleisesti vaikeampi sairaus kuin perinteinen aurallinen migreeni. Familiaalinen

hemipleginen migreeni (Familial hemiplegic migraine, FHM) diagnosoidaan, kun perheessä on ensimmäisen tai toisen asteen sukulainen, joka myös kärsii hemiplegisestä migreenistä. FHM periytyy useimmiten autosomaalisesti dominoivasti, ja sen uskotaan olevan monogeeninen sairaus. Mutaation oletetaan olevan neuronien ionikanavien geeneissä (39).

Myös perinteisellä migreenillä on vahva geneettinen komponentti. Suomalaisessa tutkimuksessa arvioitiin migreenin perimisen todennäköisyyden olevan 34% ja 51% välillä. Migreenin ominaisuuksista kaikkein todennäköisimmin periytyi kivun toispuolinen luonne (56%). Pahoinvointi periytyi kaikkein epätodennäköisimmin (46%) (28).

Perinteistä migreeniä ei pystytä selittämään yksittäisillä riskitekijöillä, vaan taustalla vaikuttaa useat geenit. Genomilaajuisten assosiaatiotutkimusten (GWAS) avulla on pystytty keräämään tarkkaa tietoa migreenin genetiikasta. Laajassa meta-analysissä on tunnistettu 38 lokusta migreenin riskitekijöinä. Vaikka näiden riskilokusten varianttien vaikutukset ovat vähäisiä, syntyy yhteisvaikutuksesta merkittävä riski migreenin sairastumiselle. Myös migreenilääkkeiden vaikutuskohteista on löydetty yhteyksiä mutaatioiden kanssa. Kaikki nämä löydökset tukevat ajatusta siitä, että migreenin geneettinen tausta on samanlainen kuin muilla yleisesti esiintyvillä sairauksilla (40).



Kuva 8. Migreenikohtaukseen vaikuttavat tekijät ja mekanismit (2). CGRP = Kalsitoniinigeenin kaltainen peptidi
PACAP = Aivolisäkeen adenyylaattisyklaasia aktivoiva polypeptidi

8. Migreenin komplikaatiot

ICHD-3 on luokitellut neljä tärkeintä komplikaatiota, jotka ovat *status migrenosus*, jatkuva aura ilman infarktia, migreeni-infarkti ja migreenin aiheuttama kouristelu. Lisäksi on paljon tutkimuksia, joissa on vertailtu migreenin muihin elimiin kohdistuvia seurauksia.

1. *Status migrenosus* on uuvuttava migreenikohtaus, joka kestää vähintään 72 tuntia. *Status migrenosus* voi esiintyä sekä aurallisilla että aurattomilla migreenipotilailla.
2. Jatkuva aura ilman aivoinfarktia on tila, jossa auroireet kestävät vähintään viikon ajan ilman infarktia.
3. Migreeni-infarktissa potilaalla esiintyy aurallisen migreenin oireiden aikana aivoinfarkti. Vaikka monissa väestötutkimuksissa aurallinen migreeni näyttää kasvattavan aivoinfarktin riskiä, ei näitä luokitella migreeni-infarkteiksi.

4. Migreenin aiheuttamassa kouristelussa aurallinen migreeni aiheuttaa kouristelukohtauksen (1).

Migreenipotilailla esiintyy enemmän verisuonitauteja kuin väestössä yleensä. Potilailla, joilla on aurallinen migreeni, on kaksinkertainen riski saada aivoinfarkti terveisiin verrattuna. Auratonta migreeniä sairastavilla potilailla on eri tutkimuksissa vain vähän kohonnut aivoinfarktin riski (41).

Potilailla jotka sairastavat aurallista migreeniä saattaa esiintyä enemmän myös muita verisuonien komplikaatioita, kuten sydäninfarkteja ja angina pectorista. Heillä on myös huomattavasti korkeampi riski kuolla äkillisesti kuin terveillä ihmisillä tai auratonta migreeniä sairastavilla potilailla. Vaikka migreeni on liitetty monissa tutkimuksissa kohonneeseen riskiin saada vakavia komplikaatioita, on todennäköisyys näille edelleen pieni (41).

Silmäkomplikaatioiden ja migreenin välillä ei ole löydetty vankkaa yhteyttä, vaikka monissa tutkimuksissa on havaittu joitain assosiaatioita. Keski-ikäisillä henkilöillä on kuvattu verkkokalvomuutosten kohonnut riski yhdessä migreenin kanssa. Todennäköisyys verkkokalvomuutoksille on vahvempi aurallista migreeniä sairastavilla potilailla (41).

9. Migreenin hoito

9.1 Kohtauslääkkeet

Migreeniä voidaan akuutisti hoitaa monilla lääkeaineilla, jotka valitaan migreenin voimakkuuden, potilaan yksilöllisten ominaisuuksien ja mahdollisten odotettavissa olevien haittavaikutusten perusteella. Tulehduskipulääkkeitä (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), parasetamolia, triptaaneja, ergotamiinijohdoksia ja opioideja käytetään akuutin migreenin hoidossa (42).

9.1.1 Tulehduskipulääkkeet

Prostaglandiiniteoria migreenikohtauksessa perustuu pitkälti tutkimuksiin, joissa laskimoon injisoitu prostaglandiiniannos (PGE₂) on aiheuttanut migreenikohtauksen ja toisaalta kliinisiin tutkimuksiin, joissa prostaglandiinisynteesin estäjät tehoavat akuutissa migreenikohtauksessa. Ergotamiineja käytettiin yleisesti migreenikohtausten hoidossa ennen 1990-lukua (18). Ongelmana olivat hankalat haittavaikutukset, kuten pahoinvointi, voimakkaasta valtimosupistuksesta johtuvat

ääreisverenkierron häiriöt sekä jonkinasteinen psyykinen ja fyysinen riippuvuus. Kaksoissokossa, vaihtovuoroisessa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa pienellä aineistolla havaittiin, että tolfenaamihapon teho oli yhtä hyvä kuin ergotamiinilla ja haittoja oli vähemmän (43). Tolfenaamihappo kuuluu fenamaattien lääkeaineryhmään, kuten mefenaamihappo, ja sen vaikutusmekanismi perustuu prostaglandiinien synteesin estämiseen. Tolfenaamihappoa käytetään Suomessa migreenin hoidossa, varsinkin kuukautisten yhteydessä esiintyviin migreenikohtauksiin (17).

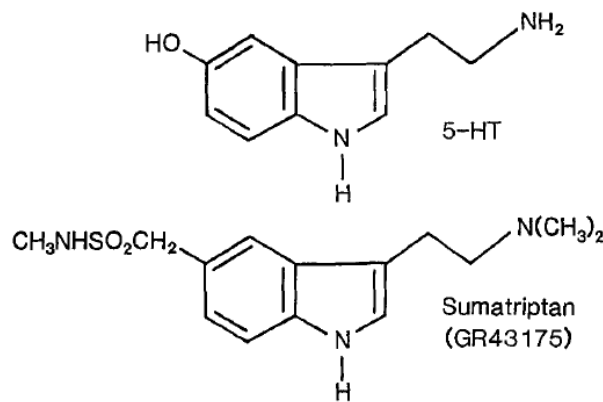
Tolfenaamihapon ohella muita tulehduskipulääkkeitä, kuten ibuprofeenia ja asetyylisalisyylihappoa, käytetään kun migreenikohtaukset ovat lieviä tai kohtalaisia. Näiden tehon on havaittu monissa tutkimuksissa olevan riittävä tavanomaisten migreenikohtausten hoidossa. Yleisimmät haittavaikutukset tulehduskipulääkkeillä ovat ruoansulatuskanavan yläosan ärsytys ja haavaumat sekä varsinkin iäkkäillä vatsakipu ja ripuli. Mielenkiintoista on, että fenamaatilla raportoidut ruoansulatuskanavan haitat ovat muita tulehduskipulääkkeitä vähäisemmät (44).

9.1.2 Triptaanit

Triptaanit vaikuttaessaan serotoniinin reseptorin agonistina tukevat serotoniiniteoriaa migreenissä. Ne ovat ensilinjan lääkkeitä vaikean migreenin akuutissa hoidossa (45). Ensimmäinen triptaani, sumatriptaani, tuli käyttöön 1991. 1990-luvun jälkeen triptaanien kirjo on kasvanut (46). Sumatriptaani on kemiallisesti serotoniinin kaltainen yhdiste, joka on selektiivinen 5-HT₁-reseptorien agonisti (8). Nykykäsitys on, että sumatriptaani estää neurogeenistä tulehdusta aivokalvon verisuonissa aktivoimalla 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}-reseptoreita trigeminushermon päätteissä (47). Sumatriptaani vaikuttaa lähinnä pään alueen verisuoniin (8).

Triptaanien 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} -reseptorivaikutuksen kautta välittyy pään alueen verisuonien vasokonstriktio, perifeeristen trigeminushermosten esto ja trigeminuksen kaulankompleksin neuroneiden esto (45). Suomessa triptaaneja on käytössä seitsemän (almotriptaani, eletriptaani, frovatriptaani, naratriptaani, ritsatriptaani, sumatriptaani ja solmitriptaani) (17). Kaikki triptaanit ovat tehokkaita migreenikohtauksen hoidossa eikä oraalisten triptaanien välillä ole osoitettu merkittävää tehoeroa, kun suositeltuja annoksia on käytetty (ks. (48)). Haittavaikutuksina triptaaneilla saattaa esiintyä huimausta, uneliaisuutta, väsymystä, tuntohäiriöitä ja

rintatuntemuksia, joita on pidetty angina pectoriksena. Haittavaikutusten kannalta triptaanit ovat yleensä hyvin siedettyjä ja turvallisia, ellei vasta-aiheita, kuten sepelvaltimotautia ole (48).



Kuva 9. Serotoniinin (5-hydroxytryptamiini, 5-HT) ja sumatriptaanin kemialliset rakenteet (8).

9.2 Estolääkkeet

Tiheästi toistuvia tai jaksottaisesti esiintyviä migreenikohtauksia (viikonloppumigreeni, kuukautismigreeni) kannattaa hoitaa ennakoivasti, profylaktisesti, jolloin kohtausten esiintymistä ja voimakkuutta yritetään vähentää. Estolääkkeitä on lukuisia, esimerkiksi reniini-angiotensiini-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE-1 estäjät, angiotensiini-tyyppi 1 reseptorisalpaajat), adrenergiset beetasalpaajat, kalsiumsalpaajat ja masennuslääkkeet (49). Viime vuosina on tullut käyttöön uuden sukupolven monoklonaaliset vasta-aineet, joita käytetään injektioina vaikeahoitoiseen migreeniin. Vaikka monoklonaaliset vasta-aineet ovat tehokkaita ja hyvin siedettyjä, kalliin hinnan takia niitä harkitaan vasta potilaille, joilla on kohtauksia vähintään kerran viikossa. Aluksi hoito toteutetaan perinteisillä kohtauslääkkeillä, jonka jälkeen ensimmäisen polven profylaktisia lääkkeitä kokeillaan, ja lopuksi voidaan määrätä monoklonaalisia vasta-aineita (50).

9.2.1 Oraaliset estolääkkeet

Perinteinen estolääkitys valitaan potilaskohtaisesti taustan ja muiden sairauksien perusteella. Esimerkiksi reniini-angiotensiini-järjestelmää estävät lääkkeet valitaan potilaille, joilla on myös verenpainetauti. Masennuslääkkeet valitaan potilaille, joilla on taipumusta masennukseen migreenin lisäksi. Masennuslääkkeillä esiintyy runsaasti sivuvaikutuksia, jotka tulee ottaa huomioon

lääkehoitoa valitessa. Jos perinteinen estolääkitys ei tehoa, päädytään monoklonaalisiin vasta-aineisiin (49).

9.2.2 Monoklonaaliset vasta-aineet

Monoklonaaliset vasta-aineet liittyvät CGRP:n toiminnan estoon, joko CGRP-reseptorin toiminnan estämiseen (erenumabi) tai suoraan CGRP:n estoon (fremanetsumabi, galkanetsumabi ja eptinetsumabi). Biologisina lääkkeinä nämä annostellaan parenteraalisesti. Kun puoliintumisaika on pitkä niitä voidaan annostella paljon harvemmin kuin oraalisia lääkkeitä.

CGRP:a pidetään keskeisenä toimijana migreenin jokaisessa vaiheessa. Kun CGRP-reitin toimintaa estetään kovakalvolta aivon tumakkeisiin, kohtaukset harvenevat ja helpottuvat. Vasta-aineet ovat suurikokoisia, ja sen vuoksi eivät merkittävästi läpäise veri-aivoestettä. Näiden vasta-aineiden todennäköisen vaikutuskohdan uskotaan olevan kohdissa, joissa veri-aivoeste puuttuu, kuten trigeminuksen hermosolmuke ja aivokalvojen perifeeriset kipusäikeet (50).

CGRP-vasta-aineet ovat tehokkaampia kuin perinteiset oraaliset estolääkkeet. Myös CGRP-vasta-aineilla on kuvattu huomattavasti vähemmän haittavaikutuksia kuin muilla estolääkkeillä. Eri yhdisteet eivät merkittävästi eroa teholtaan (51).

9.3 Muut hoitomuodot

Migreeniä useimmiten hoidetaan lääkkeillä, mutta osa potilaista ei voi tai halua käyttää niitä haittavaikutusten tai muiden syiden takia. Manuaalinen terapia, akupunktio ja jooga ovat vaihtoehtoisia hoitomuotoja, joiden tehokkuus kuitenkin on kiistanalaista.

Systemaattisessa katsauksessa arvioitiin satunnaistettuja vertailukokeita, joissa tutkittiin migreenin hoitoa manuaalisella terapialla. Tämä kattaa hieronnan, fysioterapian, osteopaattisen hoidon ja kiropraktiikan. Tutkimus osoitti, että hieronta, fysioterapia ja kiropraktiikka saattavat olla yhtä tehokkaita kuin profylaktinen lääkehoito propranololilla ja topiramaatilla. Tulos jää silti epävarmaksi, sillä kokeet olivat monelta osin puutteellisia ilman verrokkiryhmiä. Manuaalisen terapian hyödyn osoittaminen vaatisi lisää tutkimuksia mm. verrokkiryhmien suhteen (52).

Systemaattisessa katsauksessa tutkittiin joogan tehokkuutta päänsäryn hoitomuotona. Siinä huomattiin, että joogalla oli huomattava positiivinen vaikutus päänsäryn toistuvuuden, -pituuden ja -voimakkuuden osalta. Tämä oli kuitenkin selvä vain jännityspäänsärylle eikä migreenille (53).

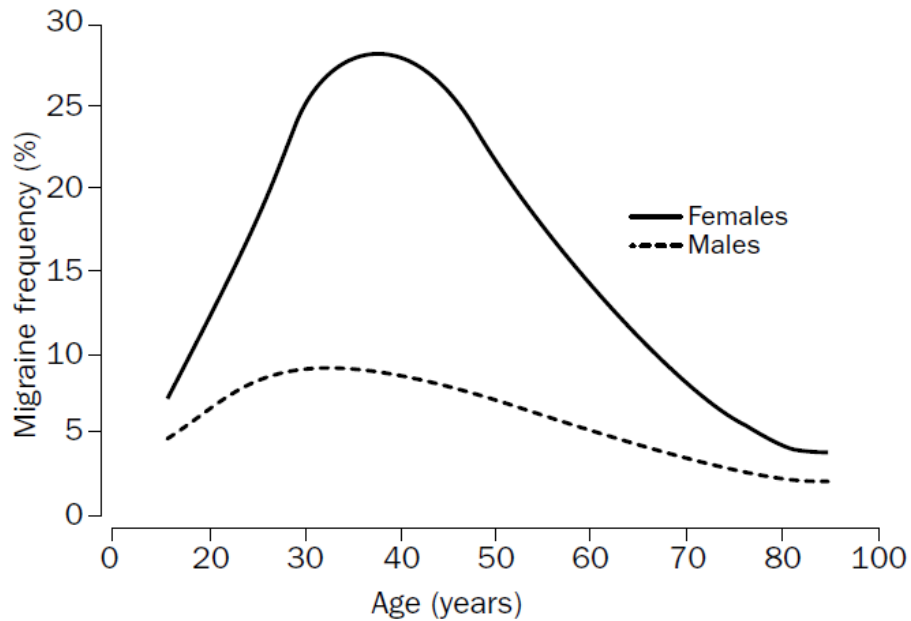
Migreenin yhtenä hoitomuotona käytetään akupunktiota. Siinä on määritelty tarkasti kehon eri pisteet, joissa neuloilla saadaan akupunktion avulla helpotusta esimerkiksi migreenissä. Akupunktion tehokkuus on sekin kiistanalaista. Eräässä tutkimuksessa annettiin potilaille kolmen eri menetelmän mukaista akupunktiohoitoa, ja yksi ryhmä toimi verrokkina. Verrokkiryhmällä pistettiin neuloja kohtiin, joiden kautta kiputuntemuksiin ei olisi vaikutusta. Akupunktiolla oli pieni positiivinen vaikutus verrattuna kontrolliryhmään. Akupunktiohoidon haittavaikutukset olivat myös lieviä ja ohimeneviä (54).

10. Migreenin ennuste

Migreeni sairautena koetaan hyvin yksilöllisesti. Migreenikohtausten esiintymistajuuus, vakavuusaste ja kesto vaihtelevat. Migreeniä sairastavalla potilaalla nämä muuttujat voivat vaihdella migreenikohtausten välillä. Migreenin muuttuva luonne tekee siitä vaikeasti tutkittavan sairauden ennusteiden suhteen, mutta lyhyt- ja pitkäaikaistutkimukset antavat luotettavaa tietoa migreenin yleisestä etenemisestä.

Yhdysvaltalaisessa väestötutkimukseen osallistui noin 20 000 vaikeaa päänsärkyä sairastavaa henkilöä ihmistä, jotka sairastivat vaikeaa päänsärkyä (ks. (55)) Yhden vuoden aikana 84% potilaista säilytti migreenidiagnoosin ennallaan. Kolme prosenttia potilaista pääsi osittaiseen remissioon, ja noin 10% potilaista pääsi täydelliseen remissioon. Lopuille 3%:lle potilaista kehittyi krooninen migreeni.

Ikä on tärkeä tekijä migreenin etenemisessä. Data-analytiikan vai tilastotietojen mukaan migreenin korkein esiintyvyys on 30-39 -vuotiailla, jonka jälkeen migreenin esiintyvyys vähenee nopeasti. Myös migreenin osittainen remissio yleistyy iän myötä.



Kuva 10. Migreenin esiintyvyys suhteessa ikään sukupuolen perusteella (7)

Pitkäaikaistutkimuksissa (ks. (55)) on kuvattu että kolmelle prosentille migreenipotilaista kehittyi vuoden sisällä krooninen migreeni. Kuudelle prosentille migreenipotilaista kasvoi migreenikohtausten esiintymistaajuus. Päivien lukumäärä, jona potilaalla on ollut päänsärkyä, on suurin riskitekijä kroonisen migreenin kehittymisen kannalta. Jos potilaalla on vähemmän kuin kolme päänsärkypäivää kuukaudessa, riski kroonistumiselle on matala, mutta se kasvaa nopeasti esiintymispäivien lisääntyessä. Tämä havainto tukee positiivisen takaisinpalautteen hypoteesia, jonka mukaan useat migreenikohtaukset voivat aiheuttaa keskushermoston herkistymistä ja tulehdusradikaalien vapautumista, jolloin migreenikohtauksia syntyy jatkossa herkemmin (55).

11. Lähteet

1. Headache classification committee of the international headache society (IHS) The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1–211.
2. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17:174–82.
3. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, et al. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*. 2016;36:951–9.
4. Viana M, Tronvik EA, Do TP, et al. Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *J Headache Pain*. 2019;20:64–70.
5. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2016;36:216–24.
6. Ryan RE. Headache diagnosis. *Clin Cornerstone*. 1999;1:11–20.
7. Silberstein SD. Migraine. *Lancet*. 2004;363:381–91.
8. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. Serotonin and migraine. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;600:587–600.
9. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019;20:117–33.
10. Kuva: Wikimedia commons. Migraine aura. Viitattu 12.9.2022.
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Migraine_aura.jpg.
11. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, et al. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache*. 2019;59:659–81.
12. Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019;18:795–804.
13. Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache*. 2018;58:4–16.
14. Lai J, Dilli E. Migraine aura: Updates in pathophysiology and management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20:17–26.
15. Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533–52.
16. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007;27:1293–300.
17. Koulou M, Mervaala E. Farmakologia ja toksikologia. 10. painos. *Medicina oy*; 2018.

18. Parantainen J, Vapaatalo H. Prostaglandins and migraine. *Trends Pharmacol Sci.* 1983;4:379–81.
19. Antonova M, Wienecke T, Olesen J, et al. Prostaglandin E(2) induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura. *Cephalalgia.* 2012;32:822–33.
20. Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. *Neurology.* 1992;42:37–42.
21. Benedetto C, Allais G, Ciocchetto D, et al. Pathophysiological aspects of menstrual migraine. *Cephalalgia.* 1997;17:32–4.
22. Nattero G, Allais G, de Lorenzo C, et al. Relevance of prostaglandins in true menstrual migraine. *Headache.* 1989;29:233–8.
23. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and migraine. *Headache.* 2018;58:184–93.
24. Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain.* 2019;20:30.
25. Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide theory of migraine. *Clin Neurosci.* 1998;5:28–33.
26. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin.* 2019;37:631–49.
27. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache.* 2013;53:230–46.
28. Anttila V. Identification of genetic susceptibility loci for migraine. Väitöskirja Helsingin yliopisto. 2010.
29. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain.* 2022;23:34–50.
30. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:315–24.
31. Burch R. Migraine and tension-type headache. *Medi Clin N Am.* 2019;103:215–33.
32. Robbins MS. Diagnosis and management of headache: A review. *JAMA.* 2021;325:1874–85.
33. Marmura MJ. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22:81–9.
34. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurology.* 2017;16:76–87.
35. Wakerley BR. Medication-overuse headache. *Pract Neurol.* 2019;19:399–403.
36. Munksgaard SB, Jensen RH. Medication overuse headache. *Headache.* 2014;54:1251–7.
37. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, et al. The role of diet and nutrition in migraine triggers and treatment: A systematic literature review. *Headache.* 2020;60:1300–16.

38. Peris F, Donoghue S, Torres F, et al. Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia*. 2017;37:452–63.
39. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019;20:72.
40. Wessman M, Kaunisto M, Nuottamo M, et al. Migreenin geneettinen tausta on monitekijäinen. *Duodecim*. 2021;137:575–84.
41. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: A review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia*. 2012;32:785–95.
42. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015;55:221–35.
43. Hansen PE. Tolfenamic acid in acute and prophylactic treatment of migraine: A review. *Pharmacol Toxicol*. 1994;75:81–2.
44. Taylor FR, Kaniecki RG. Symptomatic treatment of migraine: when to use NSAIDs, triptans, or opiates. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:15–27.
45. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358:1668–75.
46. Humphrey PP. How it started. *Cephalalgia*. 2001;21:2–5.
47. Pierce PA, Xie GX, Peroutka SJ, et al. Dual effect of the serotonin agonist, sumatriptan, on peripheral neurogenic inflammation. *Reg Anesth*. 1996;21:219–25.
48. Kallela M. Onko triptaaneilla todellisia eroja? *Duodecim*. 2004;120:329–35.
49. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One*. 2015;10.
50. Artto V, Sumelahti ML, Kallela M. Vaikeahoitoisen migreenin estohoito CGRP-reitin monoklonaalisilla vasta-aineilla. *Duodecim*. 2021;137:1031–9.
51. Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*. 2021;41:851–64.
52. Chaibi A, Tuchin PJ, Russell MB. Manual therapies for migraine: a systematic review. *J Headache Pain*. 2011;12:127–33.
53. Anheyer D, Klose P, Lauche R, et al. Yoga for treating headaches: A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35:846–54.
54. Li Y, Zheng H, Witt CM, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2012;184:401–10.
55. Bigal ME, Lipton RB. The prognosis of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:301–8.