

# Aivojen korjaantuva vasokonstriktio-oireyhtymä

Aivojen korjaantuva vasokonstriktio-oireyhtymä (RCVS) tunnistetaan yhä useammin. Tilaa luonnehtivat multifokaaliset vasokonstriktiomuutokset aivovaltimoissa. Keskeinen oire on päänsärky, joka alkaa akuutisti ja esiintyy kohtauksittain. Osalle potilaista kehittyy komplikaationa kallonsisäinen verenvuoto, iskeeminen aivoverenkieron häiriö, hypertensiivinen enkefalopatia (PRES) tai epileptisiä kohtauksia. Tauti on yleisin keskiikäisillä naisilla. Suurimmalla osalla taustalla on altistava tekijä, yleisimmin vasoaktiiviset lääkkeet, päihteet tai lapsivuodeaika. Vasoaktiivisten aineiden käyttö tulee lopettaa niin pitkäksi aikaa kuin mahdollista. Näyttöön perustuvaa hoitoa ei ole; laajimmin kokemusta on kalsiuminestäjistä ja magnesiumsulfaateista.

**Aivojen korjaantuva** vasokonstriktio-oireyhtymä kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1988, ja se tunnettiin alkuun nimellä Call–Flemingin oireyhtymä (1). Sen ilmiöön kuuluvat toistuvat, akuutisti alkavat voimakkaat päänsärkyepisodit, joskus neurologiset puutosoireet tai epileptiset kohtaukset sekä 12 viikon kuluessa palautuvat multifokaaliset vasokonstriktiomuutokset aivovaltimoissa. Nykyinen nimitys aivojen korjaantuva vasokonstriktio-oireyhtymä (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS) otettiin käyttöön vuonna 2007 (2). Tämä yhtenäistää aiemmin kirjallisuudessa kuvatut aivoverisuonten vasokonstriktion liitetyt tilat kuten hyvänlaatuisen aivojen angiopatian, lääkkeiden aiheuttaman aivojen angiopatian ja lapsivuodeajan angiopatian.

## Epidemiologia

RCVS:n ilmaantuvuutta ei tiedetä. Aiemmin sitä pidettiin harvinaisena, mutta aivoveri-

suonten kajoamattomien kuvausmenetelmien, tietokonetomografian- ja magneettiangiografian, käytön lisääntymisen myötä se kuitenkin tunnistetaan yhä useammin. Todennäköisesti kyseessä on edelleen alidiagnosoitu tila (3). Ilmaantuvuus on suurimmillaan 42 ikävuo- den tietämillä ja oireyhtymää on raportoitu 10–76-vuotiailla (4, 5). Enemmistö potilais- ta on naisia (taiwanilaisessa kohortissa naisia suhteessa miehiin 8,6:1, ranskalaisessa kohor- tissa 2,2:1) (6, 7).

## Altistavat tekijät

Yli puolet tapauksista on sekundaarisia, jol- loin taustalla on yleisimmin vasoaktiivisten lääkkeiden käyttö (useimmiten serotonergiset

**TAULUKKO 1.** Sekundaariseen RCVS:aan liitetyjä teki- jöitä.

Lapsivuodeaika, pre-eklampsia, eklampsia
Vasoaktiiviset aineet
Serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI, SNRI)
Triptaanit
Sympatomimeetit ja nasaaaliset dekonjestantit (esim. efedriini, pseudoefedriini)
Immunoglobuliini, takrolimuusi, syklofosfamidi, alfainterferoni
Ergotamiini
Nikotiinilaastari
Ginseng (luontaistuote)
Kannabis, ekstaasi, amfetamiini, kokaiini, LSD
Humalajuominen
Katekoliamiineja erittävät kasvaimet
Feokromosytooma, glomuskasvaimet, bronkiaa- linen karsinoidi
Sekalaiset
Hyperkalsemia, porfyria, pään trauma, neuro- kirurgia, kaulavaltimon endarterektomia, feny- toiini- ja kofeiinimyrkytys, sinustromboosi, kallonsisäinen hypotensio, autonominen dysrefleksia

**TAULUKKO 2.** RSVS:n diagnostiset kriteerit (5).

Akuutti, voimakas päänsärky, jonka liitännäisoireina voi olla neurologisia puutosoireita.

Ei uusia oireita yhden kuukauden kuluttua oireiden alusta.

Tietokone-, magneetti- tai subtraktioangiografiassa nähtävä aivovaltimoiden segmentaalinen vasokonstriktio.

Ei viitettä aneurysmaattisesta SAV:sta.

Normaali tai lähes normaali aivo-selkäydinnestelöydös.

Vasokonstriktiomuutosten täydellinen tai lähes täydellinen korjaantuminen 12 viikon kuluttua oireiden alusta tehdyssä angiografiassa.

lääkkeet ja sympatomimeetit), päihteet tai lapsivuodeaika (**TAULUKKO 1**).

## Kliininen kuva

Lähes kaikilla potilailla oireena on äkillinen kova päänsärky, joka saavuttaa maksiminsa alle minuutissa ("thunderclap headache"). Päänsärky kestää tavallisimmin 1–3 tuntia, mutta kesto voi vaihdella muutamasta minuutista useisiin tunteihin. Päänsärkyyn voi liittyä pahoinvointia, oksentelua, agitaatiota ja valonarkuutta. Joskus päänsärkykohtaus jää kertaluonteiseksi, mutta yleensä se toistuu useita kertoja päivien tai viikkojen aikana (5). Tyypillisesti päänsärky alkaa räjähtävästi ja on sen jälkeen luonteeltaan sykkivää ja molemmille puolille päätä ja takaravolle paikantuvaa. Lähes puolella potilaista voimakkaiden päänsärkykohtausten välilläkin esiintyy lievää, jatkuvaa päänsärkyä (3). Pysyviä tai ohimeneviä neurologisia puutosoireita esiintyy 8–43 %:lla. Noin kolmanneksella potilaista todetaan kallonsisäinen verenvuoto, yleisimmin kortikaalinen lukinkalvon alainen verenvuoto. Toisin kuin aivoaltimon aneurysman puhkeamisen aiheuttama SAV, kortikaalinen SAV on tyypillisesti pieni ja paikantuu vain 1–3 sulkukseen konveksiteetille. Aivoverenvuodon (ICH) esiintyvyys on 12–20 %, kun taas aivoinfarkteja on raportoitu 6–39 %:lla; osalla potilaista todetaan molempia. Kovakalvonalainen verenvuoto (SDH) on harvinainen (4, 7).

2296 Vasokonstriktioon liittyvät ohimenevät neu-

rologiset oireet ovat useimmiten näköoireita, mutta myös sensorisia ja motorisia oireita sekä dysfasiaa on kuvattu (5).

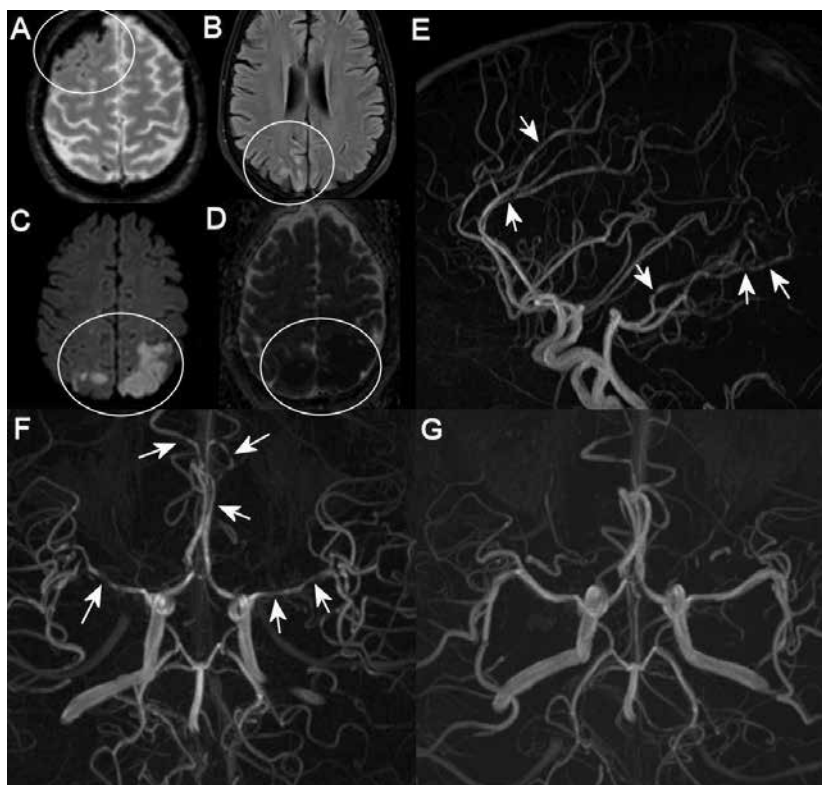
Naissukupuoli ja aiempi migreenihistoria näyttävät altistavan RCVS:ään liittyvälle kallonsisäiselle verenvuodolle. RCVS:n aiheuttama aivoverenvuoto on useimmiten yksittäinen, mutta joskus nähdään multippeleja vuotoja. Tyypillisin sijainti on lobaarinen, mutta syviäkin vuotopesäkkeitä havaitaan (7).

Epileptisiä kohtauksia esiintyy osalla potilaista (1–17 %). Hypertensiivinen enkefalopatia (PRES) on julkaistuissa kolmessa 77–139 potilaan tutkimuksessa todettu 8–38 %:lla RCVS-potilaista (4, 6, 7).

Päänsärlyn alku liittyy suurimmalla osalla potilaista laukaisevaan tekijään kuten seksiin, fyysiseen rasitukseen, Valsalvan kokeeseen, pään alastaivutukseen, yskimiseen, aivastamiseen, ulostamiseen, virtsaamiseen tai kylpemiseen (3).

Kallonsisäinen verenvuoto, epileptinen kohtaus ja PRES ilmaantuvat pääasiallisesti viikon kuluessa ensimmäisestä päänsärkyepi-sodista, sen sijaan iskeeminen aivoverenkier-tohäiriö ilmaantuu useimmiten vasta toisella

**POTILAS 1.** Perusterveellä 38-vuotiaalla naisella alkoi yhdynnässä räjähtävä päänsärky, joka toistui seuraavan viikon aikana samankaltaisena kolmesti. Muita neurologisia oireita ei esiintynyt. Viikon kuluttua oireen alusta tehdyssä pään MK:ssa ei aivoparenkymissä havaittu poikkeavaa; magneettiangiografiassa havaittiin aivovaltimoiden läpimitan vaihtelua (**KUVA E**). Aivo-selkäydinnestenäyte oli normaali. Lääkitykseksi aloitettiin diltiatseemi ja lisäksi suuriannoksen glukokortikoidihoito, koska kuvantamislöydöksen perusteella vaskuliittiakin pidettiin mahdollisena. Kohtausittaiset päänsäryt loppuivat. Lannepiston jälkeistä pystyasennossa vaivaavaa päänsärkyä hoidettiin kuitenkin kahdesti veripaikalla sekä kofeiiniruiskein ja kipulääkityksin. Uusia neurologisia oireita ei ilmaantunut. Diltiatseemi- ja prednisonilääkitys purettiin, ja noin kolmen kuukauden kuluttua tehdyssä kontrollikuvauksessa todettiin vasokonstriktiomuutosten korjaantuneen.



**KUVA.** RCVS-potilaiden kuvantamislöydöksiä. Tilaan liittyvä tavallisin vuotokomplikaatio on kortikaalinen SAV, jossa verta on tavallisesti aivopuoliskolla muutamalla sulkuksella. Esimerkkikuvamme (A, potilas 2) on magneettikuvauksen hemosideriiniherkästä sarjasta, jossa lukinkalvon alainen veri näkyy niukkasignaalisena eli mustana. Potilaan 3 aivoaltimospasmiin liittyi hypertensiivinen enkefalopatia (PRES), jonka kuvantamislöydös on tyypillisesti ödeema takakierron alueella aivokuorella ja valkeassa aineessa (B). Vakavaoireisimmalla potilaallamme (potilas 4) vasospasmi johti pa-

rietaalialueen molemminpuolisiin infarkteihin, jotka näkyvät akuuttivaiheessa rajoittuneena diffuusiona diffuusiokuvauksen trace-kartassa (C) ja ADC-kartassa (D). Aivoaltimospasmin aiheuttamia kaventumia (E-G, nuolet) on tyypillisesti lukuisia eri suonitusalueilla (E, potilas 1). Vaikeassa tai pitempään kestäneessä tilanteessa spasmilöydökset voivat olla hyvinkin laajat ja kaventumat voimakkaita (F, potilas 4). Spasmilöydös on korjaantuva: potilaan 4 aivoaltimoiden kuvantamislöydös lähes normalisoitui neljän vuorokauden kuluttua spasmin havaitsemisesta (G).

viikolla, kun päänsärkykohtaukset ovat usein jo väistyneet (7).

### RCVS:ään liittyvät tilat

PRES:n ja RCVS:n yhteys on kuvattu myös toisinpäin: kun magneettikuvauksessa (MK) nähtyjen posterioriseen enkefalopatiaan sopivien muutosten lisäksi on päädytty magneettiangiografiaan, PRES-potilaista noin 70 %:lla on havaittu korjaantuvia vasokonstriktiomuutoksia. Katetriangiografiassa vasokonstriktiomuutoksia on nähty vieläkin suuremmalla osalla PRES-potilaista (8).

PRES:lle tyypillisiä oireita ovat päänsärky, sekavuus, näköoireet ja epileptiset kohtaukset. MK:ssa nähdään vasogeenisen aivoödeeman aiheuttamia valkean aineen ja kuorikerroksen hyperintensiteettimuutoksia, jotka tyypillisesti painottuvat takaraivolohkoon ja päälaki- ja ohimolohkojen takaosiin sekä usein otsalohkoihinkin. PRES on yhdistetty muun muassa hypertensioon, pre-eklampsiaan ja eklampsiaan, immunosuppressiivisten lääkeaineiden (esimerkiksi takrolimuusi, siklosporiini) käyttöön ja infektioihin (9).

Kaulavaltimon dissektoituman ja RCVS:n yhteys on kuvattu 458:n potilaan ranskalais-

**POTILAS 2.** Aiemmin terveellä 45-vuotiaalla miehellä alkoi ponnistamisen yhteydessä kova takarivopäänsärky, jonka vuoksi hän hakeutui päivystykseen. Pään TT ja aivo-selkäydinnesteinäyte olivat normaalit. Päänsärky lievittyi alkuun kipulääkityksellä mutta palasi seuraavana päivänä uudestaan. Tuolloin tehdyssä aivovaltimoiden TT-angiografiassa todettiin suonten läpimitan vaihtelua; pään TT:ssä aivoparenkymissä ei ollut poikkeavaa. Kolme päivää oireen alun jälkeen tehdyssä pään MK:ssa havaittiin verta lukinkalvo-ontelossa (**KUVA A**) ja magneettiangiografiassa edelleen kaliiberin vaihtelua. Kovan päänsärkykohtauksen toistuttua vielä kertaalleen lääkitykseksi aloitettiin nimodipiini suun kautta: annosta lisättiin 60 mg:aan neljästi vuorokaudessa. Kun vasokonstriktiolytykset olivat korjaantuneet kuukauden kuluttua tehdyssä kontrollikuvassa, lääkitys purettiin asteittain.

aineistossa. Seitsemällä prosentilla dissektoitumapotilaista havaittiin RCVS ja 12 %:lla RCVS-potilaista kaulavaltimon dissektoituma. Osalla potilaista dissektoituma todettiin useammassa kaulavaltimossa. Nikamavaltimoiden dissektoitumat olivat kaulavaltimoiden dissektoitumia yleisempiä (10).

## Patofysiologia

RCVS:n patofysiologiaa ei tunneta. Keskeinen elementti näyttää kuitenkin olevan valtimoiden seinämien jänteyden säätelyhäiriö, ja yhdessä keskeisessä roolissa on autonominen hermosto ja ilmeisimmin endoteeli. Päänsärlyn ja vasokonstriktion yhtäaikainen esiintyminen voi olla aivovaltimoiden sensorisen hermostuksen välittämää. Kun päänsärky on taudin alkuvaiheessa pahimmillaan, ei vasokonstriktiota kuitenkaan aina nähdä angiografiassa. Päänsärkyepisodit ovat usein jo väistyneet, kun vasokonstriktiota nähdään suurissa ja keskikoisissa aivovaltimoissa. Onkin esitetty, että patologinen prosessi alkaisi pienistä distaalisisistä valtimoista ja etenisi aivojen (Willisin) valtimokehää kohden. Räjähävä päänsärky voi olla seurausta leptomeningien kolmoishermon ärsytyksestä. Alkuvaiheessa yleinen kortikaalinen

SAV saattaa aiheutua pienten leptomeningeaalisten valtimoiden repeämistä tai reperfuusiovaurioista. Myöhemmin ilmenevät iskeemiset vauriot voivat olla seurausta isojen tai keskikoisten valtimoiden vasospasmeista (5).

Hypertension ajateltiin aiemmin johtavan vasokonstriktioon PRES:n taustalla. Kuitenkaan noin neljänneksellä PRES-potilaista hypertensiota ei todeta, ja verenpaineen nousu voi myös olla sekundaarinen tapahtuma tautimekanismille. Modernimpi teoria on, että mistä tahansa syystä aiheutuva endoteelivaurio voi aiheuttaa aivovaltimoiden tonuksen säätelyn häiriön, joka johtaa vasokonstriktioon, veri-aivoesteen vaurioon ja verisuoniperäiseen turvotukseen (9). Kun huomioidaan PRES:n ja RCVS:n yhteys, on mahdollista, että endoteelin toimintahäiriöllä on roolinsa molemmissa (5). Aivoperäinen neurotrofinen tekijä (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) on kasvutekijä, joka on liitetty verisuonisäntämien tonuksen säätelyn häiriöihin, osin sympaattisen hermostuksen säätelyn kautta. Taiwanilaistutkimuksessa BDNF:ää koodaavan geenin polymorfismin havaittiin RCVS-potilailla olevan yhteydessä vakavampaan vasokonstriktioon, mikä osaltaan tukee teoriaa sympaattisesta yliaktiivisuudesta ja endoteelin toimintahäiriöstä RCVS:n taustalla (11).

## Diagnoosi

Räjähävä, ennenkokemattoman kova päänsärky vaatii aina aneurysmaattisen lukinkalvon-alaisen vuodon poissulkemisen. Jos pään TT jää normaaliksi, edetään lannepistoon. Mikäli SAV todetaan, on aneurysmaa etsittävä suonikuvantamisella. Samalla on syytä kiinnittää huomiota mahdollisiin vasokonstriktiomuutoksiin. Erotusdiagnoosikassa on huomioitava myös muut äkillisen päänsärlyn mahdolliset aiheuttajat, kuten sinustromboosi ja kaulavaltimon dissektoituma, etenkin jos päänsärky ei seurannassa väisty. Viimeistään kovan päänsärkykohtauksen toistuessa lyhyen ajanjakson aikana on aivovaltimoiden kuvantaminen perusteltua vasokonstriktion hakemiseksi.

Aivoverisuonten angiografiassa RCVS-muutokset muistuttavat vaskuliittiin liittyviä

muutoksia. Keskushermoston primaarinen angiitti (PACNS) on usein erotusdiagnostinen vaihtoehto. Kliininen kuva on erotusdiagnostiikassa olennainen: vaskuliittiin liittyvä päänsärky on tyypillisesti subakuuttia tai kroonista. Räjähävästi alkava päänsärky ei ole käytännössä koskaan PACNS:n ilmentymä. Kortikaalinen SAV ja aivoverenvuoto ovat niin ikään harvinaisia PACNS:ssä (12, 13). Vaskuliittiepäilyssä lannepisto on aina tarpeen paitsi diagnoosin tukena myös sekundaarisien, infektiivisten syiden etsimiseksi. Kuitenkin myös RCVS:ään liittyy osalla potilaista lieviä aivo-selkäydinnesteen poikkeavuuksia: valkosolujen lukumäärän lisääntymistä (yleensä alle 10/μl, enimmillään on raportoitu 35/μl), proteiinipitoisuuden suurenemista (< 1 000 mg/l) sekä kortikaalisen SAV:n yhteydessä punasolumäärän lisääntymistä (14). Toisinaan vasta kontrollikuvantaminen varmistaa diagnoosin, kun RCVS:ään liittyvät vasokonstriktiomuutokset ovat palautuvia.

## Kuvantaminen

Pienten konveksiteettivuotojen, iskeemisten vaurioiden ja PRES:n havaitsemisessa MK on TT:tä herkempi, mutta TT on saatavuutensa ja nopeutensa vuoksi eniten käytetty ensivaiheen tutkimus. Vasokonstriktion havaitseminen vaatii angiografiakuvantamista, joko transfemoraalista katetriangiografiaa tai kajoamatonta tietokone- tai magneettiangiografiaa. Kajoamattomien angiografioiden herkkyys on noin 70 % katetriangiografian herkkyysdestä. Angiografiassa nähdään vasokonstriktion merkinä segmentaalista kaventumaa ja laajentumaa, tavallisimmin aivojen valtimokehässä tai sen haarojen proksimaaliosissa mutta toisinaan myös perifeerisemmissä suonihaaroissa. Kalliiberinvaihteluja voidaan nähdä niin etukuin takakierroksen alueella. Yleensä muutoksia nähdään bilateraalisesti. Alkuvaiheen angiografiakuvat saattavat jäädä normaaleiksi jopa vuodon tai PRES:n yhteydessä, ja vasta muutaman päivän kuluttua toistettu angiografiakuvantaminen saattaa olla diagnostinen (5). MK-angiografiassa hyvä laatu on tärkeää, sillä kuvista etsittävät suonimuutokset saattavat olla

**POTILAS 3.** Viisikymmentäkaksivuotias nainen tuli ensiapuun äkisti alkaneen kovan takaraivopäänsäryn vuoksi. Vastaavaa päänsärkyä oli esiintynyt parin viime viikon aikana kolmesti aiemminkin enimmillään tunnin kerrallaan. Potilaalle oli aloitettu kaksi kuukautta aiemmin fluoksetiinilääkitys masennuksen hoitoon. Muita lääkityksiä tai todettuja perussairauksia hänellä ei ollut. Päänsärkyyn ei liittynyt muita oireita. Aiemmin koholla ollut verenpaine oli tulovaiheessa 186/80 mmHg. Neurologisessa tutkimuksessa ei todettu poikkeavaa. Tulovaiheessa pään TT ja aivo-selkäydinnesteenäyte olivat normaalit.

Päänsärky jatkui, ja seuraavana päivänä tehtiin vielä pään MK ja aivovaltimoiden MK-angiografia. Oksipitaalisesti, parietaalisesti ja frontaalaisesti havaittiin PRES:iin sopivia T2-signaalimuutoksia (**KUVA B**) sekä molemmissa takimmaisissa aivovaltimoissa ja vasemmassa etumaisessa aivovaltiossa paikallista kaventumaa, joka sopi vasokonstriktion. Sairaalaseurannassa esiintyi alkuvaiheessa lyhytkestoisesti näköhäiriöitä, joihin liittyi valonvälähdyksiä. Lääkitykseksi aloitettiin nimodipiini (30 mg x 4). Fluoksetiinilääkitys lopetettiin. Päänsärky väistyi pikkujiljaa. Kolmen kuukauden kuluttua tehdyssä pään MK:ssa aivoparenkymimuutoksia ei enää ollut, ja MK-angiografiassa aivovaltimoiden poikkeavan kaliiberinvaihtelun todettiin korjaantuneen. Nimodipiinilääkitys lopetettiin vähitellen.

pieniä. Kolmen teslan (T) laitteella saadaan valtimohaarat näkyville distalisemmin kuin 1,5 T:n laitteella.

Verisuoniseinämien MK (3 T) voi myös olla avuksi RCVS:n ja vaskuliitin erotusdiagnostiikassa. Sekä RCVS:ään että vaskuliittiin liittyvissä valtimomuutoksissa nähdään verisuoniseinämän paksuuntumista, mutta tehostumista RCVS-potilailla ei kanadalais tutkimuksen pienessä aineistossa nähty (15).

Transkraniaalista dopplerkaikuvausta (TCD) voidaan käyttää vasokonstriktion seurannassa. Taiwanilaisessa tutkimuksessa RCVS-potilailla keskimmäisen aivovaltimon virtausnopeus ( $V_{MCA}$ ) ja Lindegardin indeksi ( $LI = V_{MCA}$  jaettuna samanpuoleisen sisemmän kaulavaltimon virtausnopeudella) ha-



**POTILAS 4.** Kolmekymmentäkahdeksanvuotias nainen, jolla pitkäaikaisina sairauksina oli nivel-psoriaasi ja verenpainetauti, tuli sairaalaan päänsäryn ja vasemmanpuoleisten halvausoireiden vuoksi. Lääkityksinä potilaalla oli käytössä bisoprololi, salatsosulfapyridiini, metotreksaatti, foolihappo, venlafaksiini sekä pieni annos pramipeksolia levottomien jalkojen takia. Päänsärky oli jatkunut viikon ajan, ja se voimistui ajoittain kovaksi. Siihen liittyi myös valonarkuutta ja pahoinvointia. Tulovaiheessa naisella todettiin vasemman puolen raajojen heikkoutta sekä vasemmanpuoleinen näkökenttäpuutos. Verenpaine oli koholla. Pään TT:ssä ei todettu poikkeavaa. Jatkotutkimuksena tehtiin vielä pään MK, joka keskeytyi potilaan pahoinvoinnin vuoksi, mutta tehdyissä kuvasarjoissa aivoparenkymmissä ei nähty poikkeavaa eikä laskimoissa tukokseen viittaavaa. Aivo-selkäydinnesteinäyte oli normaali. Näkökenttäpuutos ja vasemmanpuoleiset halvausoireet eivät alkuvaiheen jälkeen enää olleet todettavissa. Päänsärky väistyi seurannassa.

Kolme päivää myöhemmin potilas oli kuitenkin varsin sekava. Tuolloin pään MK:ssa nähtiin molemmilla aivopuoliskoilla tuoreita infarktimuutoksia (**KUVAT C ja D**) ja aivovaltimoiden MK-angiografiassa laajalti vasokonstriktiomuutoksia (**KUVA F**). Aivo-selkäydinnesteessä valkosoluja oli tuolloin  $11/\text{mm}^3$  ja proteiinin määrä oli normaali. Potilas ei kuvannut päänsärkyä akuutisti alkaneeksi, ja kun sekavuus oli merkittävää, pidettiin vaskuliittiakin mahdollisena etiologiana, joten potilaalle aloitettiin sekä suuriannoksinen glukokortikoidi- että nimodipiinilääkitys. Lisäksi potilaalle aloitettiin ASA ( $100 \text{ mg} \times 1$ ). Venlafaksiini lopetettiin.

Neljän vuorokauden kuluttua tehdyssä kontrollimagneettiangiografiassa vasokonstriktiomuutokset olivat huomattavasti vähentyneet (**KUVA G**). Sekavuus ja päänsärky väistyivät. Todettu neuropsykologinen oirekuva lievittyi kuntoutuksen myötä. Noin kolmen kuukauden kuluttua tehdyssä kontrollikuvassa vasokonstriktiomuutoksia ei enää havaittu. Myös aivo-selkäydinnesteinäyte tarkistettiin, eikä siinä enää havaittu valkosolumäärän lisääntymistä tai muuta poikkeavaa. Prednisoni ja nimodipiini lopetettiin asteittain, ja nimodipiinin tilalle verenpainelääkitykseksi aloitettiin lerkanidipiini.

vaittiin suurentuneiksi terveisiin verrokkeihin nähden. Potilaille, joilla RCVS:ään liittyi aivoinfarkti tai PRES,  $V_{MCA}$  ja LI olivat suurimmat (16).

## Hoito

Käytössä olevat vasoaktiiviset lääkeaineet tulee lopettaa niin pitkäksi aikaa kuin mahdollista. Potilaille suositellaan lepoa, ja jos potilaan päänsärylle on ollut laukaiseva tekijä kuten yhdyntä tai fyysinen rasitus, häntä ohjeistetaan välttämään sitä joidenkin viikkojen ajan oirekuvan vakavuuden mukaan. Oireenmukaiseen hoitoon kuuluvat kipulääkitys ja mahdollisten epileptisten kohtausten hoito. Verenpainetta seurataan ja hoidetaan aivoverenkiertohäiriöiden akuuttihoidon periaatteiden mukaisesti kuitenkin muistaen, että hypotensio vasokonstriktion yhteydessä saattaa olla vaarallista (5). Lääkkeiden tehosta ei ole kliinisiä satunnaistettuja vertailututkimuksia, eikä lääkkeiden tehoa voida taudin itsestäänkin rajoittuvan luonteen vuoksi arvioida avointen tutkimusten perusteella. Kalsiuminestäjistä nimodipiinia on käytetty eniten. Se voidaan annostella infuusiona laskimoon tai suun kautta. Myös verapamiilista on kirjallisuudessa raportoituja kokemuksia. Niin ikään magnesiumsulfaattia on käytetty RCVS:n hoidossa. Laajemmin magnesiumsulfaattia on käytetty pre-eklampsian ja eklampsian hoidossa. Pre-eklampsiasen teho on osoitettu nimodipiinia paremmaksi eklampsian ehkäisyssä, mikä saattaa osin selittyä sen verisuonia laajentavalla vaikutuksella (17, 18). Glukokortikoidit on yhdistetty huonoon ennusteeseen, eikä niitä suositella (4). Kirjallisuudesta löytyy tapausselostuksia, joissa vaikeissa tilanteissa on vaihtelevalla menestyksellä annettu valtimoon nimodipiinia, verapamiilia, milrinonia tai esoprostolia. Myös pallolaajennusta on käytetty (5).

## Ennuste

Useimmilla potilaille päänsärkykohtaukset väistyvät päivien tai viikkojen kuluessa. Angiografiassa vasokonstriktiomuutoksia voi-

daan nähdä vielä viikkojakin päänsäryn väistymisen jälkeen. Diagnostisten kriteerien mukaisesti näiden tulee kuitenkin korjaantua 12 viikon kuluessa oireiden alusta, joskin joillakin potilailla vasokonstriktiomuutosten täydellinen korjaantuminen voi olla hitaampaa. Pysyviä oireita voi jäädä aivohalvauksen komplikaationa saaneille. Kuolleisuus on vähäinen. Silti joitakin fataaleja, hoitoihin reagoimattomia eteneviä tapauksiakin on kirjallisuudessa kuvattu. Tauti uusiutuu harvoin (5).

## Lopuksi

Äkillisen, alle minuutissa erittäin kovaksi kehittyvän päänsäryn (”thunderclap headache”) vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi aikuisväestössä on arvioitu 43/100 000 (19). SAV:n poissulkeminen näissä tilanteissa on välttämätöntä ja ensisijaista. Kun räjähtävän päänsäryn syytä ei löydetä, on IHS:n (International Headache Society) määritelmän mukaisesti käytetty nimitystä primaarinen räjähtävä päänsärky (”primary thunderclap headache”). Nykyisin tämän nimityksen, kuten myös primaarisen ponnistus päänsäryn ja primaarisen yhdyntäpäänsäryn nimityksen käyttö edellyttää paitsi muiden syiden, myös RCVS:n poissulkemista (20). Angiografiatutkimusten yleistettyä yhä useamman aiemmin primaarisena pidetyn äkisti alkaneen päänsäryn taustalla on todettu olevan RCVS (21, 22). Taiwanilaisessa seurantalutkimuksessa 60 %:lla potilaista, joilla oli erotettu seksiin liittyvä päänsärky, todettiin RCVS (23). Vaikka näyttöön perustuvaa hoitoa ei toistaiseksi ole, RCVS:n tunnistaminen on tärkeää sen komplikaatoriskien vuoksi. Ohjeistaminen mahdollisen laukaisevan tekijän ja vasoaktiivisten aineiden välttämiseksi on suositeltavaa mahdollisen läikehoidon lisäksi. Ehdotamme, että viimeistään kun räjähtävä päänsärkykohtaus toistuu lyhyen ajan kuluessa SAV:n poissulkemisen jälkeen, tulisi vasokonstriktiomuutoksia etsiä tietokone- tai magneettiangiografialla. Kun otetaan huomioon äkillisen päänsäryn yleisyys, ei jokaisen potilaan valtimokuvantamiseen liene mahdollisuutta ensimmäisen päänsärkyepi-sodin yhteydessä, etenkin kun alkuvaiheessa

## YDINASIAT

- ▶ Aivojen korjaantuvaa vasokonstriktio-oireyhtymää (RCVS) luonnehtivat akuutit voimakkaat päänsärkykohtaukset ja angiografiassa havaittavat aivovaltimoiden vasokonstriktiomuutokset.
- ▶ Osalla potilaista todetaan kallonsisäinen verenvuoto, iskeeminen aivoverenkiertohäiriö, epileptisiä kohtauksia tai hypertensiivinen enkefalopatia (PRES).
- ▶ Aivovaltimoiden angiografiassa nähtävät vasokonstriktiomuutokset muistuttavat vaskuliitissa nähtäviä muutoksia, ja kliininen kuva on erotusdiagnoosiikka-olennainen.
- ▶ Oireyhtymä on itsestään rajoittuva, mutta mikäli taustalla on vasoaktiivisten lääkeaineiden tai päih-teiden käyttöä, se tulee lopettaa.
- ▶ Näyttöön perustuvaa hoitoa ei ole, mutta kalsiumin-estäjistä ja magnesiumista on eniten kokemusta.

vasokonstriktiomuutoksia ei läheskään aina ole angiografiassa vielä havaittavissa. RCVS:n erottaminen harvinaisemmasta PACNS:stä on joskus haastavaa mutta turhien immunosuppressiivisten hoitojen välttämiseksi olennaista. Jos aivoverenkiertohäiriön syy jää epäselväksi, etenkin jos oirekuvassa esiintyy voimakasta päänsärkyä, tulee niin klinikon kuin radiologinkin muistaa vasokonstriktio-oireyhtymän mahdollisuus. ■

**ELINA LAAKSO, LL, erikoistuva lääkäri**

**LAURI SOINNE, dosentti, erikoislääkäri**

**JUKKA PUTAALA, dosentti, erikoislääkäri**

HYKS, neurologian klinikka

**JOHANNA PEKKOLA, LT, erikoislääkäri**

HUS-Kuvantaminen

### SIDONNAISUUDET

**Elina Laakso:** Ei sidonnaisuuksia

**Johanna Pekkola:** Ei sidonnaisuuksia

**Lauri Soinne:** Asiantuntijapalkkio (Boehringer Ingelheim), työsuhde (HUS), luentopalkkio (Boehringer Ingelheim, Pfizer), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (GSK, Boehringer Ingelheim)

**Jukka Putaala:** Ei sidonnaisuuksia

2301

## KIRJALLISUUTTA

1. Call GK, Fleming MC, Sealson S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19:1159–70.
2. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146:34–44.
3. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an under-recognized clinical emergency. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:161–71.
4. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, ym. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011;68:1005–12.
5. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11:906–17.
6. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, ym. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2010;67:648–56.
7. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke* 2010; 41:2505–11.
8. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447–55.
9. Staykov D, Schwab S. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Intensive Care Med* 2012;27:11–24.
10. Mawet J, Boukobza M, Franc J, ym. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology* 2013;81:821–4.
11. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, Tsai SJ, Hong CJ, Yang AC. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism modulates reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *PLoS One* 2011; 6:e18024.
12. Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10:561–72.
13. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev* 2013;12:463–6.
14. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091–101.
15. Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, ym. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: preliminary results. *Stroke* 2012; 43:860–2.
16. Chen SP, Fuh JL, Chang FC, Ling JF, Shia BC, Wang SJ. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2008;63:751–7.
17. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr, Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003;348:304–11.
18. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke* 2009;40:1169–75.
19. Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia* 2002;22:354–60.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
21. Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *BMJ* 2013;346:e8557.
22. Cheng YC, Kuo KH, Lai TH. A common cause of sudden and thunderclap headaches: reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Headache Pain* 2014;15:13.
23. Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. *Cephalalgia* 2010;30:1329–35.

## Summary

### Reversible cerebral vasoconstriction syndrome

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is increasingly recognized. The condition is characterized by multifocal vasoconstriction lesions in cerebral arteries. Headache is the central symptom, with an acute onset and paroxysmal occurrence. Some of the patients develop intracranial hemorrhage, ischemic disturbance of the cerebral circulation, hypertensive encephalopathy (PRES) or epileptic seizures as complications. The disease is most common in middle-aged women. Most patients have an underlying predisposing factor, most commonly vasoactive medications, drugs or puerperium. There is no evidence-based practice.