

Valkean aineen epäspesifit muutokset vai lisääntynyt aivoinfarktirisiki?

Aiheuttaako migreeni aivokudoksen katoa?

Migreeniä pidetään nykyisin monitekijäisenä, perinnöllisenä, kroonisena aivorungon sairautena, johon kuuluu toistuvia, invalidisoivia päänsärkykohtauksia sekä autonomisen hermoston toimintahäiriöitä. Kohtauksiin voi liittyä ennakoivia neurologisia oireita (aurallinen migreeni) (Färkkilä 2008). Lääketieteessä on aina katsottu, että migreeni on pohjimmiltaan vaaraton sairaus, johon ei liity mitään muita merkittäviä samanaikaisia häiriöitä, ja että se lakkaa vuosien kuluessa itsekseen jälkiä jättämättä. 1990-luvun lopulla alkoi kuitenkin ilmestyä ensimmäisiä tutkimuksia migreenin ja aivoinfarktirisikin yhteydestä, erityisesti nuorilla naisilla, joilla esiintyi aurallista migreeniä (Tzourio ym. 1995, Chang ym. 1999). Yksittäisiä tapausselostuksia migreeniin liittyvistä infarkteista tosin oli julkaistu ainakin jo 1970-luvulta alkaen (Boussier ym. 1980). 2000-luvun alkupuoliskolla ilmestyi eri puolilta maailmaa useita tutkimuksia, joissa magneettikuvaukset osoittivat migreenipotilailta aivojen valkean aineen muutoksia (Kruit ym. 2005, Scher ym. 2005, Kurth ym. 2006, Kruit ym. 2009).

Hollantilaisessa väestöpohjaisessa CAME-RA-tutkimuksessa (Kruit ym. 2005), joka perustui yli 400 henkilön aivojen magneettikuviin, havaittiin migreeniä sairastavilla enemmän arteria cerebri posteriorin alueen oireettomia muutoksia kuin muulla väestöllä. Löydös oli selvin aurallista migreeniä sairastavilla, mutta myös auratonta migreeniä potevilla oli suurempi riski näihin takaverenkierron alueen valkean aineen muutoksiin kuin terveillä verrokeilla. Tutkijat kutsuivat näitä muutoksia infarktinkaltaisiksi muutoksiksi, joista yli 90 % sijaitsi pikkuaivojen alueella. He tulkitsivat näiden vedenjakaja-alueen muutosten syntyneen verenkierron perfuusiovajeesta, varsinkin

kun he havaitsivat myöhemmin leesioissa myös rautakertymiä. Näitä oireettomia valkean aineen muutoksia todettiin vain 0,5 %:lla migreeniä sairastavista. Näille altistavia tekijöitä vaikuttivat olevan migreenikohtausten suuri määrä ja pitkäkestoisuus. Tutkimuksen rajoituksina voidaan pitää tutkittujen henkilöiden suhteellisen pientä määrää sekä sitä, että tromboosille altistavia tekijöitä ei suljettu pois, eikä selvitetty vertebrobasilaarialueen suoniston tilaa.

Toinen paljon huomiota saanut tutkimus on tehty Yhdysvalloissa. Kurthin ym. (2006) etenevässä otantatutkimuksessa seurattiin kyselylomakkein noin 30 000:n yli 45-vuotiaan naisen terveydentilaa yli kymmenen vuoden ajan. Tutkimukseen tullessaan 18,4 % ilmoitti sairastavansa migreeniä. Yli puolella heistä se oli aktiivinen ja 40 %:lla aurallinen. Aktiivista aurallista migreeniä sairastavilla esiintyi noin kaksinkertaisesti itse raportoituja iskeemisiä aivotapahtumia verrattuna migreeniä sairastamattomiin. Aktiivista auratonta migreeniä sairastavilla ei todettu tätä riskin lisääntymistä.

Tutkimuksessa on monia virhelähteitä. Ensiksikin potilaat ilmoittivat lomakkeella migreenioireensa, mm. auraoireen, jota lääkärinkin on vaikea anamnestisesti erottaa iskeemisestä oireesta. Tiedetään myös, että aurat usein aktivoituvat vaihdevuosien aikana. Migreeniä tai auraoireita ei myöskään määritetty IHS:n (International Headache Society) kriteerien mukaan, vaan niiden esiintyminen perustui potilaan omaan tulkintaan. Keskeinen biologian vastainen löydös oli, että mitään eroa ei havaittu ensimmäisten kuuden vuoden seurannan aikana ja ero kehittyi vasta sen jälkeen.

Vuonna 2009 julkaistiin BMJ:ssä toinen meta-analyysi (Schürks ym. 2009) migree-

niä sairastavien riskistä sairastua iskeemiseen aivoinfarktiin. Siinä oli mukana yhdeksän tutkimusta. Lopputulos oli, että vain aurallista migreeniä sairastavilla riski oli suurentunut yli kaksinkertaiseksi (RR 2,16, LV 1,53–3,03). Tämän iskeemiseksi tulkittun aivotapahtuman riski oli suurin nuorilla aurallista migreeniä sairastavilla naisilla. Selittävinä tekijöinä on mainittu migreenipotilailla todettu suurentunut avoimen foramen ovalen ja kaulavaltimon dissektoituman esiintyvyys. Triptaanien käyttöön aivoinfarktiriskin lisääntyminen ei liity.

Suomalaisessa migreenin sukututkimusaineistossa (Arto ym. 2006) ei tätä iskeemisen aivoinfarktin ja migreenin välistä yhteyttä tullut esiin minkäänikäisillä naisilla; sen sijaan migreeniä sairastavilla miehillä todettiin lievästi suurentunut iskeemisen aivotapahtuman riski. Päätelmät ehkäisy pillereiden kieltämisestä migreenipotilailta ovat ennenaikaisia.

Magneettikuivissa todetut aivojen – pääasiassa pikkuaivojen valkean aineen – oireettomat muutokset eivät välttämättä ole iskeemisiä: ne voivat olla myös tulehduksellisia. Tämän puolesta puhuu muutosten sijainti vain takakuopan alueella sekä se, että kortikosteroidit auttavat rajuun, pitkittyneeseen migreenikohtaukseen (Singh ym. 2008).

Nykynäkemyksen mukaan todetut muutokset edustavat vain oiretta jostain, eivät sairautta (Kurth ja Tzourio 2009), eikä pään magneettikuvaus ole tavallisessa migreenissä tarpeen. Tuoreessa tutkimuksessa magneettikuvaus osoitti jännityspäänsärkypotilailla merkittävää kuduskatoa kivun välittymiseen liittyvillä alueilla mutta vastaavaa muutosta ei todettu migreenipotilailla. Tutkijat päättelivät, että migreenipotilaiden harmaan aineen muutokset liittyvät krooniseen nosiseptiiviseen ärsytykseen ja että ne korjaantuvat, kun kipuärsyke lakkaa (Schmidt-Wilcke ym. 2008). Toisessa tutkimuksessa (Valfrè ym. 2008) migreenipotilailla todettiin merkittävää harmaan aineen tilavuuskatoa useilla kuorikerrosalueilla.

Vanha uskomus migreeniä sairastavien suu-remmasta älykkydestä on kumottu, eivätkä toisaalta edellä kuvatut tutkimustulokset osoita migreenipotilailla aivokuduskatoa tai henkisen suorituskyvyn heikkenemistä. Joka tapauksessa

jotain aivoissa tapahtuu pitkittyneiden migreenikohtausten aikana, mutta tarvitaan vielä paljon lisää tutkimusta, ennen kuin muutokset voidaan liittää aivokudoksen katoon edes pienellä osalla migreenipotilaista. ■



MARKUS FÄRKKILÄ, LKT, dosentti, vastaava ylilääkäri
HYKS:n neurologian klinikka
PL 340, 00029 HUS

KIRJALLISUUTTA

- Arto V, Wessman M, Nissilä M, ym. Comorbidity in Finnish migraine families. *J Headache Pain* 2006;7:324–30.
- Boussier MG, Baron JC, Iba-Zizen MT, Comar D, Cabanis E, Castaigne P. Migrainous cerebral infarction: a tomographic study of cerebral blood flow and oxygen extraction fraction with the oxygen-15 inhalation technique. *Stroke* 1980;11:145–53.
- Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999;318:13–8.
- Färkkilä M. Migreeni. [Päivitetty 5.5.2009]. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008. www.terveysportti.fi
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with increased lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA Study. *Cephalalgia* 2009; julkaistu verkossa 8.6.2009.
- Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128:2068–77.
- Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296:283–91.
- Kurth T, Tzourio C. Migraine and cerebral infarct-like lesions on MRI: an observation, not a disease. *JAMA* 2009;301:2594–5.
- Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005;64:614–20.
- Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, ym. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009;301:2563–70.
- Schmidt-Wilcke T, Gänssbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May A. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 2008;28:1–4.
- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med* 2008;15:1223–33.
- Tzourio C, Tehindranarivelo A, Iglésias S, ym. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830–3.
- Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinassi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008;48:109–17.

SIDONNAISUUDET

MARKUS FÄRKKILÄ: Toistuvia luentoja eri tilaisuuksissa (BiogenIdec, Sanofi-Aventis). Konsultaatioita (Bayer, BiogenIdec, GSK, Novartis, MerckSerono, Suomen MSD). Kongressimatka lääketehaan tukemana (Bayer)