

Sini Thusberg

# AIVOKUOREN LAAJENEVA VAIMEN- TUMA AURALLISESSA MIGREENISSÄ

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Kandidaatintutkielma  
Toukokuu 2023

# TIIVISTELMÄ

Sini Thusberg: Aivokuoren laajeneva vaimentuma aurallisessa migreenissä  
Kandidaatintutkielma  
Tampereen yliopisto  
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka  
Toukokuu 2023

---

Migreeni on yleinen neurovaskulaarinen sairaus, jonka yleisin oire on päänsärky. Migreenin aikana useat aivojen osat ovat aktiivisena. Se voidaan jakaa auralliseen ja aurattomaan migreeniin sekä näiden alaluokkiin. Migreenin vaiheet ovat karkeasti määriteltynä prodromaalivaihe, auravaihe, päänsärkyvaihe sekä postdromaalivaihe. Vaiheet voivat esiintyä osittain päällekkäin. Niiden kesto voi vaihdella, ja ne voivat esiintyä oireellisina tai oireettomina. Aurattomassa migreenissä ei ole auravaihetta, ja aurallisessa migreenissä ei aina esiinny päänsärkyvaihetta. Päänsärryn ja erilaisten aurooireiden lisäksi migreenin aikana voi esiintyä myös muita oireita, kuten pahoinvointia, valoarkuutta, äänilyherkkyyttä ja niskan jäykkyyttä.

Tämän tutkielman tarkoituksena on perehtyä aurallisen migreenin taustalla olevaan aivokuoren laajenevaan vaimentumaan (engl. *cortical spreading depression*, CSD) kirjallisuuskatsausten ja tutkimusten pohjalta. Tutkielmassa käydään aluksi yleisesti läpi migreenin ominaisuuksia sen vaiheiden, sekä siihen vaikuttavien tekijöiden kautta. Nämä toimivat pohjatietona CSD:n ymmärtämiseksi. Tutkielmassa perehdytään CSD:n ominaisuuksiin, tutkimukseen sekä yhteyksiin migreenin kanssa.

Migreenin taustalla voi olla useita eri tekijöitä. Perinnöllisyys, sukupuoli, hormonaaliset tekijät ja ympäristötekijät vaikuttavat alttiuteen saada migreeni. Naisilla migreeniä ilmenee enemmän kuin miehillä. Migreenikohtauksen laukaisevia ympäristötekijöitä on kuvailtu, mutta osa näistä tekijöistä voi olla migreenin ensimmäisiä oireita. Visuaaliset ärsykkeet, kuten valot on todettu yhdeksi laukaisevaksi tekijäksi. Laukaisevat tekijät voivat kuitenkin vaihdella kohtausten mukaan. Vastaavilla tekijöillä on havaittu olevan vaikutus myös CSD:n alttiuteen, mutta sen spontaaneja laukaisevia tekijöitä ei tiedetä.

Aivokuoren laajeneva vaimentuma on hitaasti aivokuorella etenevä depolarisaatioaalto, jota seuraa aivokuoren aktiivisuuden estyminen. Siihen liittyy verenkierron, ionipitoisuuksien ja aineenvaihdunnan muutoksia aivoissa. CSD:n on havaittu aiheuttavan etenkin visuaalisen auran oireita sekä aktivoivan päänsärryn taustalla olevaa trigeminaalista kipureittiä. Aurallisen migreenin lisäksi CSD:tä on havaittu myös esimerkiksi aivohalvauksen, epilepsian ja tapaturmaisen aivovamman taustalta. CSD:tä on tutkittu aivokuvantamismenetelmillä ihmisillä sekä eläintutkimuksilla. Kaikkia CSD:hen liittyviä tutkimustuloksia ei voida vielä yhdistää yhdeksi yleispäteväksi malliksi, ja nykyinen aurallisen migreenin CSD:n malli ei pysty selittämään kaikkia migreeniauran oireita ja ominaisuuksia.

Avainsanat: aurallinen migreeni, aura, migreeni, cortical spreading depression, CSD, aivokuoren laajeneva vaimentuma

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO .....	3
2. MIGREENIN TAUDINKUVA .....	4
2.1 Migreenin oireet ja luokittelu .....	4
2.2 Migreenin vaiheet.....	5
2.2.1 Prodromaalivaihe .....	6
2.2.2 Auravaihe .....	7
2.2.3 Päänsärkyvaihe .....	8
2.2.4 Postdromaalivaihe .....	9
2.3 Migreeniin vaikuttavat tekijät.....	9
3. AIVOKUOREN LAAJENEVA VAIMENTUMA.....	10
3.1 Aivokuoren fysiologiset muutokset.....	11
3.2 Tutkimus ja hypoteesit .....	13
3.3 Kehittymiseen ja etenemiseen vaikuttavat tekijät .....	16
3.4 Trigeminaalisen järjestelmän aktivaatio .....	17
4. YHTEENVETO .....	19
LÄHTEET .....	21

# 1. JOHDANTO

Migreeni on yleinen neurologinen häiriö, jonka monista oireista yleisin on päänsärky, ja siinä voi ilmetä auroireita. Migreeni voidaan jakaa kahteen pääluokkaan, auralliseen ja aurattomaan migreeniin. (Olesen ym., 2018) Migreeniin liittyy useita eri riskitekijöitä, kuten perimä, sukupuoli ja ikä (Valenzuela-Fuenzalida ym., 2021). Monia migreenikohtaukseen tai sen laukaisemiseen liittyviä tekijöitä on löydetty. Uusimman *the Global Burden of Disease Study 2019* (GBD 2019) -tutkimuksen mukaan migreeni on edelleen maailmanlaajuisesti toiseksi suurin toimintakyvyn rajoittaja, kuten se oli GBD 2016 -tutkimuksessakin (Steiner ym., 2020). Vuoden 2016 GBD -tutkimuksen mukaan 1,04 miljardia ihmistä sairasti migreeniä. Migreenin ikävakioitu maailmanlaajuinen yleisyys on 14,4 prosenttia. Naisilla yleisyys on 18,9 prosenttia ja miehillä 9,8 prosenttia. Eriyisen hankalana migreeni ilmenee nuorilla ja keski-ikäisillä naisilla. (Stovner ym., 2018)

Elektrofysiologisten tutkimusten sekä kuvantamistutkimusten avulla on todettu, että migreeniin liittyy monia aivojen osia, kuten aivokuori, talamus, hypotalamus ja aivorunko. Migreenin tarkat patofysiologiset mekanismit ovat kuitenkin vielä osin määrittelemättä. Migreeniauraan liittyen on todisteita, että sen taustalla oleva tekijä on aivokuoren laajeneva vaimentuma (engl. *cortical spreading depression*, CSD). (Close ym., 2019) Kuten migreenin, myös CSD:n taustalla on molekyyli- ja ionimuutosten lisäksi ympäristöön liittyviä tekijöitä, jotka vaikuttavat sen kehittymiseen ja etenemiseen. Koska aurallisesta migreenistä ja sen patofysiologiasta ei tiedetä vielä kaikkea, on tässä työssä perehdytty tähänhetkiseen tietoon aurallisen migreenin taustalla olevan aivokuoren laajenevan vaimentuman fysiologiasta ja vaikutuksista.

Tässä kandidaatintutkielmassa syvennyttään auralliseen migreeniin ja sen patofysiologiaan. Työn tarkoituksena on perehtyä aurallisen migreenin taustalla olevaan aivokuoren laajenevaan vaimentumaan. Aluksi tutkielmassa käydään läpi migreenin taudinkuvaa sekä patofysiologiaa, joilla pohjustetaan CSD:tä sen mekanismien ymmärtämisen helpottamiseksi. Työssä kuvataan migreenin eri vaiheet, aurallisen ja aurattoman migreenin oireet, sekä migreeniin vaikuttavia tekijöitä. Tutkielmassa käsitellään CSD:n aiheuttamia ioni-, verisuoni- ja hermostollisia muutoksia aivokuorella, sekä perehdytään tutkimustietoon, hypoteeseihin ja kipureitin aktivaatioon.

## 2. MIGREENIN TAUDINKUVA

Migreeni on yleinen toimintakykyä lamauttava neurologinen häiriö, jolla on monia ilmenemismuotoja ja jonka toimintamekanismi on monimutkainen. Se kestää koko elämän, mutta kohtauksien määrä voi vaihdella. Migreeni voidaan jakaa auralliseen ja aurattomaan migreeniin riippuen sisältävätkö kohtaukset auravaiheen, ja se voidaan määritellä krooniseksi, jos päänsärkyjä esiintyy usein. Lisäksi aurallisella ja aurattomalla migreenillä on alaluokkia oireiden ja kuukautiskierron vaikutusten mukaan. (Olesen ym., 2018) Tässä luvussa kuvataan migreenin oireita *International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (ICHD-3)* määrittelemien kriteerien mukaan, migreenin vaiheiden patofysiologiaa ja ilmenemistä, migreenin aiheuttajia sekä migreeniin vaikuttavia tekijöitä.

### 2.1 Migreenin oireet ja luokittelu

Auraton migreeni ilmenee 4–72 tuntia kestävässä päänsärkykohtauksissa. Päänsärylle tyypillisiä piirteitä ovat toispuolinen sijainti, sykkiminen, vähintään kohtalainen voimakkuus, sekä rutiininomaisen fyysisen aktiivisuuden vaikeutuminen tai välttäminen. Sen aikana voi ilmetä huonovointisuutta, valonarkuutta ja äänilyherkkyyttä. (Olesen ym., 2018)

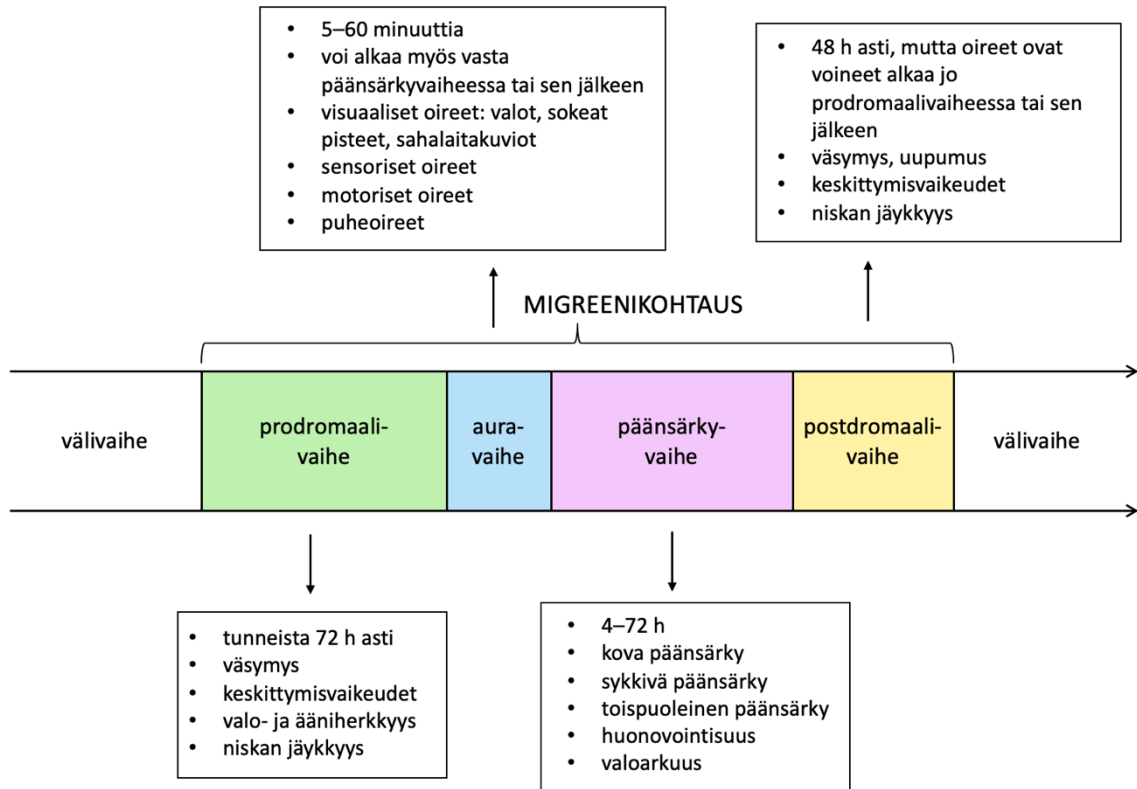
Aurallisessa migreenissä täysin palautuvia näkö-, aisti- tai muita keskushermosto-oireita sisältävät kohtaukset kestävät 5–60 minuuttia ja niitä seuraa yleensä päänsärky. Auran oireita voivat olla visuaaliset, sensoriset, puheeseen liittyvät, motoriset, aivorungon ja verkkokalvoon liittyvät oireet. Motoriset oireet voivat kestää pidempään, jopa 72 tuntia. Visuaalinen aura on auratyypeistä yleisin, ja sitä esiintyy yli 90 prosentilla aurallisissa migreeneissä. Visuaalinen aura voi sisältää sahalaitakuviota tai sokean alueen eli skotooman näkökentässä. Monilla potilailla, joilla esiintyy visuaalista auraa, esiintyy myös puheoireita tai oireita raajoissa. Aistihäiriöitä voivat olla pistely kasvoissa tai toispuoleisesti kehossa sekä tunnottomuus. Erilaisia auraoireita voi siis esiintyä samassa kohtauksessa ja yleensä ne esiintyvät peräkkäin. Henkilöillä, joilla esiintyy aurallisen migreenin kohtauksia, voi esiintyä myös aurattomia migreenikohtauksia. Tällöin migreeni luokitellaan sekä auralliseksi että aurattomaksi migreeniksi. (Olesen ym., 2018)

Migreeni määritellään krooniseksi, jos vähintään 15 päivänä kuukaudessa kolmen kuukauden ajan esiintyy päänsärkyä, josta vähintään 8 päivää kuukaudessa sisältää migreenipäänsäryn piirteet. Migreenin diagnosoinnissa voidaan aurallinen ja auraton migreeni jakaa vielä alaluokkiin. Alle 10 prosentilla naisista migreeni on yhteydessä kuukautiskiertoon, jolloin kohtaukset kuukautisten aikana ovat usein pidempikestoisia ja pahoinvointisuutta on enemmän. Tämä migreeni voi olla aurattonta tai aurallista. Kuukautiskierron perusteella migreeni voidaan jakaa kolmeen tasoon: täysin

kuukautiskiertoon yhteydessä olevaan migreeniin (engl. *pure menstrual migraine with/without aura*), kuukautiskiertoon liittyvään migreeniin (engl. *menstrually related migraine with/without aura*) tai kuukautiskiertoon liittymättömään migreeniin (engl. *non-menstrual migraine with/without aura*). Aurallinen migreeni voidaan jakaa auratyyppeihin mukaan tyypilliseen auralliseen migreeniin (engl. *migraine with typical aura*), aivorunkomigreeniin (engl. *migraine with brainstem aura*), hemiplegiseen migreeniin (engl. *hemiplegic migraine*) ja verkkokalvoperäiseen migreeniin (engl. *retinal migraine*). Hemiplegiseen migreeniin liittyy motorinen heikkous, ja se voi olla myös periytyvä. (Olesen ym., 2018)

## 2.2 Migreenin vaiheet

Migreeni voidaan jakaa neljään vaiheeseen: prodromaalivaihe, auravaihe, päänsärkyvaihe ja post-dromaalivaihe (Goadsby ym., 2017; Dodick, 2018; Olesen ym., 2018). Migreenin vaiheet voivat esiintyä lineaarisessa järjestyksessä, mutta niissä voi olla päällekkäisyyksiä sekä vaihtelua (Goadsby ym., 2017; Charles, 2018). Migreenikohtausten välinen vaihe (engl. *interictal phase*) on oireeton (Goadsby ym., 2017). Vaiheet on esitetty kuvassa 1 niiden keston, sekä oireiden kuvausten kanssa. Seuraavissa alaluvuissa käsitellään tarkemmin migreenikohtauksen sisältämien vaiheiden oireita, ilmenemistä ja fysiologiaa.



**Kuva 1.** Migreenin vaiheet. Migreenikohtaus voidaan jakaa karkeasti neljään vaiheeseen: prodromaalivaiheeseen, auravaiheeseen, päänsärkyvaiheeseen ja postdromaalivaiheeseen. Vaiheet eivät välttämättä esiinny lineaarisessa järjestyksessä ja niissä voi olla päällekkäisyyksiä. Kaikki vaiheet eivät ole välttämättömiä kohtauksessa ja oireet voivat vaihdella tai puuttua. (Thusberg, 2023)

### 2.2.1 Prodromaalivaihe

Prodromaalivaihe yhdistää migreenien välisen ajanjakson päänsärkyvaiheeseen. Suurimmalla osalla henkilöistä, joilla on migreeni, on useampia prodromaalioireita ennen päänsärlyn alkua. (Goadsby ym., 2017) Prodromaalivaiheen alku voi ajoittua muutamista tunneista jopa 72 tuntiin ennen päänsärkyä (Goadsby ym., 2017; Dodick, 2018). Sen oireita voivat olla väsymys, keskittymisvaikeudet, niskan jäykkyys, valoherkkyys, ääniherkkyys, pahoinvointi, näön sumeneminen, haukottelu ja kalpeus. (Olesen ym., 2018) Myös mielialan ja aktiivisuuden muutoksia, ärtyneisyyttä ja ruoanhimoa voi esiintyä. Oireet voivat kestää jopa postdromaalivaiheeseen asti. (Goadsby ym., 2017)

Neurokuvantamistutkimukset antavat todisteita hypotalamuksen osuudelle migreenikohtauksen aloituksessa. Positroniemissiotomografia- (PET) ja toiminnallisen magneettikuvauksen (engl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI) tutkimusten mukaan prodromaalivaihe syntyy aivojen hypotalamuksessa (Goadsby ym., 2017; Charles, 2018; Dodick, 2018). Näillä menetelmillä hypo-

talamuksen aktiivisuudessa ja kytkeytyneisyydessä on havaittu muutoksia tunteja ennen päänsäryn alkamista (Charles, 2018). PET-menetelmällä on tutkittu aivoverenkiertoa migreenikohtauksen aikana, ja sillä ollaan havaittu hypotalamuksen kasvanut verenvirtaus prodromaalivaiheen oireiden aikana (Goadsby ym., 2017; Dodick, 2018). Verenvirtaus on lisääntynyt myös muun muassa keskiaivojen alueella, aivosillan alueella sekä eri aivokuoren alueilla (Dodick, 2018). PET-kuvaukset osoittavat myös, että takaraivon aivokuoren aktiivisuus on yhteydessä valoherkkyyteen ja aivorungon aktiivisuus on yhteydessä pahoinvoinnin kanssa (Charles, 2018). Toiminnallisen magneettikuvauksen avulla on päätelty, että hypotalamus voi vaikuttaa kivun välittymiseen helpottamalla tai tehostamalla sitä migreenin aikana (Dodick, 2018). Hypotalamuksen toiminnan muutokset voivat aiheuttaa prodromaalivaiheen oireita, kuten mielialan vaihteluita ja ruokahalun muutoksia (Charles, 2018). Prodromaalivaiheen oireet viittaavat hypotalamuksen lisäksi myös aivorungon, limbisen järjestelmän ja tiettyjen aivokuoren alueiden osallisuuteen prodromaalivaiheen aikana (Dodick, 2018). Elektrofysiologiset sekä rakenteelliset ja toiminnalliset tutkimukset ovat osoittaneet muutoksia myös talamuksen ja aivokuoren yhdistävän alueen toiminnassa, millä voi olla merkitystä migreenin aikaisessa normaalista poikkeavassa aistien käsittelyssä ja valon aiheuttamassa päänsäryn pahe-  
nemisessa (Charles, 2018).

### 2.2.2 Auravaihe

Aurallisessa migreenissä esiintyvä aura on palautuvien neurologisten oireiden yhdistelmä, jota yleensä seuraa päänsärkyvaihe. Auravaihe voi kuitenkin alkaa päänsärkyvaiheen jälkeen tai sen aikana. (Olesen ym., 2018) Noin kolmasosalla migreeniä sairastavista esiintyy auraoireita (Goadsby ym., 2017; Dodick, 2018). Oireet useimmiten kestävät kerrallaan 5–60 minuuttia, mutta voivat kestää myös yli tunnin (Goadsby ym., 2017). Yleisimpiä visuaalisia oireita ovat kirkkaat valon välähdykset näkökentässä, sumea ja epäselvä näkökyky, sahalaitakuviot ja näkökentän sokeat alueet (Viana ym., 2019). Auraoireita voivat olla myös erilaiset sensoriset, motoriset ja puheeseen liittyvät oireet (Olesen ym., 2018). Auran esiintyminen ja oireet voivat kuitenkin vaihdella huomattavasti eri henkilöiden välillä (Charles, 2018).

Aivokuorella tapahtuvan ohimenevän depolarisaatioaallon, CSD:n, uskotaan olevan migreeniauran taustalla oleva aivojen patofysiologinen mekanismi (Goadsby ym., 2017; Dodick, 2018; Olesen ym., 2018). Kokeelliset tutkimukset ovat olleet tärkeitä CSD:n tutkimisessa (Goadsby ym., 2017). Auran taustaa ja vaikutusta migreeniin ei kuitenkaan täysin tiedetä. On pohdittu, onko auralla osuus migreenin laukaisevana tekijänä vai onko aura vain rinnakkaistekijä, joka esiintyy vain joissakin kohtauksissa (Goadsby ym., 2017).

Aurallisen migreenin taustalla voi olla perinnöllisiä tekijöitä. Harvinaisempi hemipleginen migreeni voidaan luokitella periytyväksi (engl. *familial hemiplegic migraine*, FHM), jos sitä esiintyy vähintään



yhdellä ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisella. FMH:sta on kolme muotoa liittyen niiden mutaatioihin. Mutaatiot ovat kalsiumkanavaa koodaavassa CACNA1A -geenissä (FMH1), natrium-kaliumpumppua koodaavassa ATP1A2 -geenissä (FMH2) ja natriumkanavaa koodaavassa SCN1A -geenissä (FMH3). (Olesen ym., 2018; Wessman ym., 2021.)

### 2.2.3 Päänsärkyvaihe

Migreenin yleisin oire on päänsärky. Sitä esiintyy sekä aurallisessa että aurattomassa migreenissä, mutta se ei ole välttämätön vaihe aurallisessa migreenissä (Olesen ym., 2018). Migreenipäänsärlyn alkamisen on tutkittu johtuvan trigeminovaskulaarisen reitin aktivaatiosta (Nosedo ja Burstein, 2013; Goadsby ym., 2017; Dodick, 2018; Valenzuela-Fuenzalida ym., 2021). Päänsärkyä on tutkittu eri kuvantamisen menetelmin, kuten toiminnallisella aivokuvantamisella, PET-kuvantamisella, sekä vaikuttamalla migreeniin yhteydessä oleviin molekyyleihin tai niiden reseptoreihin.

Trigeminaalinen järjestelmä (käytetään myös nimeä trigeminovaskulaarinen järjestelmä) säätelee aivojen verisuonia, sekä on mukana kivun välityksessä (Edvinsson, 2017). Trigemini-vaskulaarinen järjestelmä koostuu nosiseptisistä kipua välittävistä hermosoluista eli nosiseptoreista, jotka reagoivat erilaisiin kemiallisiin, mekaanisiin ja sähköisiin ärsykkeisiin. Nämä hermosolut alkavat trigeminaalisesta gangliosta (TG), joka hermottaa monia aivojen alueiden verisuonia, esimerkiksi aivokalvojen alueella. (Edvinsson, 2017; Valenzuela-Fuenzalida ym., 2021). TG välittää viestejä kallon sisä- ja ulkopuolelta keskushermostoon (Messlinger & Dux, 2018). Ärsykkeet aistitaan kipuna päässä, mutta myös muina migreenille tyypillisinä oireina, kuten pahoinvointina ja valonarkuutena (Valenzuela-Fuenzalida ym., 2021). TG:n neuroneissa eniten ilmennetty peptidi on kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) (Messlinger & Dux, 2018). Ärsykkeen saaneista nosiseptoreista vapautuvat molekyylit, kuten CGRP aiheuttaa trigeminovaskulaarisen reitin kipusignaalin etenemisen (Dodick, 2018). Trigemini-vaskulaarisen järjestelmän toimintaan liittyy myös mekanismeja, joita ei kuitenkaan voida selittää kipujärjestelmän aktivaationa tai sen seurauksena. (Valenzuela-Fuenzalida ym., 2021)

Migreeniin liittyy monia molekyylejä, kuten typpioksidi (NO), serotoniini ja CGRP (Olesen ym., 2018). Myös glutamaatti sekä GABA (engl. *gamma-aminobutyric acid*) ovat migreenin patofysiologiaan liittyviä välittäjäaineita (O'Hare ym., 2021). CGRP:tä on tutkittu sekä hyödynnetty migreenin hoidossa, ja siihen liittyviä migreenihoitoja onkin käytössä. (Edvinsson, 2017; Charles, 2018; Close ym., 2019) Sitä esiintyy sekä ääreis- että keskushermostossa, ja se vaikuttaa lähes kaikkiin elimiin (Close ym., 2019). CGRP toimii monilla samoilla aivojen alueilla, jotka ovat myös yhteydessä migreeniin (Edvinsson, 2017). CGRP on yksi vasoaktiivisista neuropeptideistä, joita aksonien päätteet sisältävät. Ne aiheuttavat aivokalvojen alueen verisuonissa vasodilaatiota, eli verisuonten laajenemista. (Valenzuela-Fuenzalida ym., 2021) CGRP voi aiheuttaa vasodilaatiota suoraan tai typpioksidin tuotannon kautta ja se voi välittää neurogeenistä tulehdusta ja toimia trigeminovaskulaarisen

järjestelmän kautta. (Close ym., 2019) Tutkimuksilla on havaittu trigeminaalisen reitin stimuloinnin aiheuttavan CGRP:n vapautumisen ja migreenikohtauksen aikana ainoastaan CGRP:n vapautumista tapahtuu merkittävässä määrin. CGRP myös ylläpitää aivoverenkierron normaalia tilaa. CGRP:tä ja sen reseptoreita ilmennetään trigeminaalisissa neuroneissa ja niiden muodostamassa trigeminaalisessa gangliosissa. Migreenissä CGRP vapautetaan kallon laskimoihin, ja tämä voi aiheuttaa migreenin oireita. (Edvinsson, 2017) *In vitro* – tutkimuksilla on saatu tuloksia CGRP:n gliaja hermosoluja stimuloivista vaikutuksista, jotka vaikuttavat niiden solunsisäisen kalsiumin nousuun aiheuttaen muun muassa sytokiinien ilmentymistä ja NO:n vapautumista (Messlinger & Dux, 2018).

## 2.2.4 Postdromaalivaihe

Postdromaalivaihe voi seurata päänsärkyvaihetta ja sisältää väsymystä tai uupumusta, keskittymisvaikeuksia ja niskan jäykkyyttä (Goadsby ym., 2017; Olesen ym., 2018). Tässä vaiheessa potilaalla ei ole enää päänsärkyä, mutta olo ei ole kuitenkaan palautunut normaaliksi. Oireet saattavat olla jo prodromaalivaiheessa alkaneita oireita, jotka jatkuvat aura- ja päänsärkyvaiheiden yli tai ne kehittyvät vasta myöhemmissä vaiheissa tai vasta päänsärlyn jälkeen. (Goadsby ym., 2017) Oireet voivat kestää 48 tunnin ajan (Olesen ym., 2018). Postdromaalivaihetta ei ole tutkittu aivokuvantamisella (Goadsby ym., 2017).

## 2.3 Migreeniin vaikuttavat tekijät

Migreeniin liittyy monia riskitekijöitä, kuten perimä, sukupuoli ja ikä (Valenzuela-Fuenzalida ym., 2021). Migreenin taustalla vaikuttavia tekijöitä on havaittu, mutta niiden toimintamekanismit ovat osin selvittämättä. Migreenissä monet fysiologiset ja neurologiset toiminnot voivat ilmetä eri tavoin kuin migreenittömällä henkilöillä. Myös erilaisia migreenikohtauksen laukaisevia tekijöitä on havaittu.

Migreenikohtauksia pidetään spontaaneina, mutta myös migreenikohtausta laukaisevia tekijöitä tai kohtauksen todennäköisyyteen vaikuttavia tekijöitä on havaittu (Goadsby ym., 2017). Potilaiden laukaiseviksi tekijöiksi kuvailut tekijät voivat kuitenkin olla jo osa kohtaukseen liittyviä prodromaalivaiheen oireita (Goadsby ym., 2017; Charles, 2018). Migreenin laukaisevat tekijät vaihtelevat suuresti. Yleisimpiä raportoituja migreenin laukaisevia tekijöitä ovat stressi, visuaaliset ärsykkeet, kuuloärsykkeet, unihäiriöt, uupumus, paastoaminen, naisilla hormonaaliset tekijät, hajuärsykkeet, tunteet, tietyt ruoka-aineet ja alkoholin käyttö. Visuaalisten tekijöiden on osoitettu pystyvän aiheuttamaan migreeniä. Visuaalisia laukaisijoita voivat olla valot, tietokoneen näyttö, lukeminen ja kirkkaat värit. Toistuvan valoärsyksen on osoitettu vaikuttavan neurovälittäjäaineiden pitoisuuksiin, sekä neuraalisiin vasteisiin migreenissä. Aisteihin liittyvät ärsykkeet ovat yleensä tyypillisempiä migreenillä kuin muilla päänsärkyillä. (O'Hare ym., 2021) Paastoamisen tai aterioiden väliin jättämisen on havaittu aiheuttavan migreeniä joillain potilailla. Migreenipotilaiden on havaittu olevan herkempiä

ympäristön vaihteluille, ja on mahdollista, että neurologisilla mekanismeilla on vaikutusta muun muassa alhaisempaan stressinsietokykyyn. Myös useat migreeniin liitetyt kehon molekyylit voivat toimia kohtauksen laukaisijoina. Monet näistä ovat vasoaktiivisia ja esiintyvät kallon verisuonia hermottavien hermosolujen päissä. Muun muassa typpioksin luovuttajien, vasoaktiivisen suolipeptidin, prostaglandiini D:n ja aivolisäkkeen adenyylaattisyklaasia aktivoivan peptidin on havaittu laukaisevan migreeniä. (Goadsby ym., 2017)

Sukulaistutkimusten avulla on havaittu, että migreenipotilaiden lähisukulaisilla on suurempi riski migreeniin kuin heillä, joiden lähisuvussa ei esiinny migreeniä. Suhteellinen riski migreeniin kuitenkin voi vaihdella riippuen migreenin vaikeudesta tai aurasta. (Goadsby ym., 2017) Kuten jo migreenin auravaihetta käsittelevässä luvussa mainittiin, hemiplegtiseen migreeniin yhteydessä olevia geenimutaatioita on löydetty. Yksittäiset geenimutaatiot eivät kuitenkaan kokonaisuudessaan selitä migreenin mekanismeja, sillä migreeniin vaikuttaa monet eri tekijät, mukaan lukien muut riskigeenit (Wessman ym., 2021). Kattavilla suuren testimäärän GWAS-tutkimuksilla (engl. *genome wide association studies*) on löydetty useita yhden nukleotidin muutoksia (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP), jotka voivat olla merkittäviä geneettisiä tekijöitä migreenin taustalla (Goadsby ym., 2017). GWAS-tutkimuksilla on löydetty useita migreeniin liittyviä geenialueita, joita esiintyy myös psyykkisissä sairauksissa, kuten ADHD:ssa ja masennuksessa. Migreeniin on suurempi riski, jos näitä geenialueita eli riskivariantteja on useampi. Suvun sisäinen suurempi geneettinen riski johtuukin todennäköisesti riskivarianttien yhteisvaikutuksesta. Myös tavallisessa aurallisessa migreenissä sekä nuoremmilla henkilöillä riskivarianttien vaikutus on suurempi verrattuna aurattomaan migreeniin. Suurin vaikutus riskivarianteilla on hemiplegtisessä migreenissä. (Wessman ym., 2021)

Naisilla migreeni on yleisempää kuin miehillä (Stovner ym., 2018; O'Hare ym., 2021). Tähän syynä on arveltu olevan hormonaaliset tekijät. Aurallisen ja aurattoman migreenin välillä on kuitenkin eroja hormonien vaikutuksessa. Aurallisen migreenin on havaittu olevan todennäköisempi korkeiden estrogeenitasojen aikana, kuten raskauden aikana. Kuukautisten alkamisen aikana esiintyy helpommin auratonta migreeniä kuin aurallista. Aurallisessa migreenissä on havaittu korkeampi estrogeeniipikkejä kuukautisten aikana. Vaihdevuosilla näyttää olevan suurempi vaikutus aurattomaan migreeniin. (O'Hare ym., 2021)

### **3. AIVOKUOREN LAAJENEVA VAIMENTUMA**

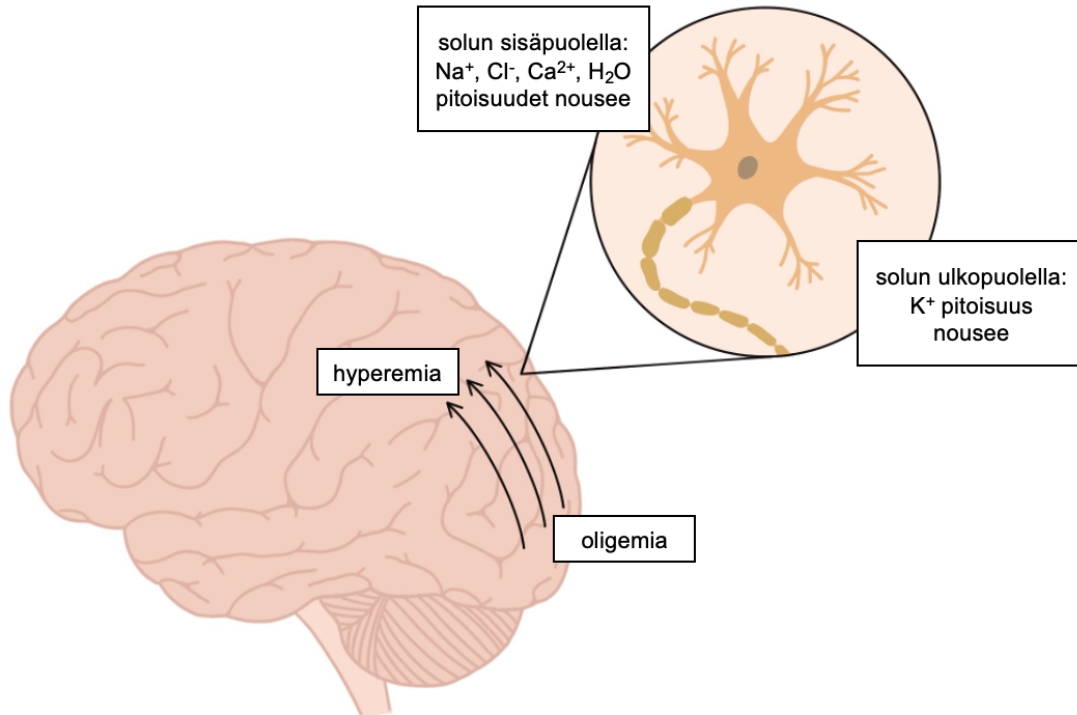
Aivokuoren laajeneva vaimentuma on aivoissa tapahtuva elektrofysiologinen ilmiö, joka vaikuttaa neuroneihin sekä gliasoluihin (Mathew & Panonnummal, 2022). Se on hitaasti etenevä depolari-

saatioaalto, joka leviää aivokuoren harmaalla alueella ja johtaa aivokuoren aktiivisuuden vähene- miseen. CSD aiheuttaa muutoksia aivoissa synaptisessa aktiivisuudessa, ioni- ja välittäjäainepitoi- suuksissa, verenkierrossa ja aineenvaihdunnassa. (Close ym., 2019) Samalla se myös vaikuttaa aivojen hapensaantiin. CSD:llä on suuri vaikutus aivojen toimintaan ja se on monien sairauksien, kuten aurallisen migreenin, aivohalvauksen, epilepsian ja tapaturmaisen aivovamman taustalla. CSD:tä esiintyy kaikilla nisäkkäillä, kaloilla ja linnuilla. (Mathew & Panonnummal, 2022) Monet tut- kimukset osoittavat, että CSD voi aktivoida trigeminaalisen kipua välittävän järjestelmän ja aiheut- taa päänsärkyä (Dodick, 2018).

Aristides Leão kuvasi CSD:n ensimmäisen kerran vuonna 1944 kaneilla tehdyn epilepsiatutkimuk- sen yhteydessä (Leao, 1944). Sen jälkeen CSD:tä on tutkittu paljon, ja se on yhdistetty muun mu- assa auralliseen migreeniin (Dalkara ja Moskowitz, 2018). Tällä hetkellä CSD:n on päätelty olevan syy migreenin auraoireiden taustalla. Tätä päättelyä tukee sekä ihmismallinnukset että eläinmallin- nukset eri kuvantamisen menetelmin. Vaikka CSD:n yhteydestä migreenin patofysiologiaan on mo- nia todisteita, on silti epäselvää millä tavoin se vaikuttaa migreeniauran ja päänsäryn fysiologiaan (Close ym., 2019). CSD:n mekanismeja ei vielä täysin tunneta ja jotkin päätelmät ovat kiisteltyjä. Tässä luvussa käydään tähän asti löydettyä tietoa CSD:stä, tutkimusta ja eri hypoteeseja CSD:n toiminnasta, CSD:n ja migreenin väliltä löytyviä yhteyksiä, sekä trigeminaalisen järjestelmän akti- vaatiota CSD:n vaikutuksesta.

### **3.1 Aivokuoren fysiologiset muutokset**

CSD:lle ominaista on hitaasti (2–6 millimetriä minuutissa) etenevä hermo- ja gliasolujen depolari- saatio aivokuorella (Dalkara ja Moskowitz, 2018; Dodick, 2018). Se voi kestää 15 sekuntia tai pi- dempään (O'Hare ym., 2021). CSD:hen liittyy aivokuoren verenkierron muutokset, sekä paikallinen aivokuoren sähkötoiminnan heikkeneminen (Dalkara ja Moskowitz, 2018). Ensimmäisenä siihen liittyy aivokuoren hyperemiaa, eli verenvirtauksen lisääntyminen suonissa (Dalkara ja Moskowitz, 2018; Dodick, 2018; Close ym., 2019). Hyperemiaa esiintyy depolarisaatioaalton aikana (Dalkara ja Moskowitz, 2018). Sen yhteydessä tapahtuu myös vasodilaatiota ja nämä voivat kestää noin 1– 2 minuuttia (Close ym., 2019). Depolarisaatioaalton jälkeen seuraa pitkäkestoinen oligemia, eli ve- renvirtauksen väheneminen suonissa (Dalkara ja Moskowitz, 2018; Dodick, 2018; Close ym., 2019). Oligemia voi kestää 1–2 tuntia (Close ym., 2019). Kuvassa 2 on havainnollistettu CSD:n leviämistä, hyperemiaa ja oligemiaa sekä ionipitoisuuksien muutoksia.



**Kuva 2.** CSD:n leviäminen aivokuorella. Depolarisaatioaalto aiheutuu solun ulko- ja sisäpuolen ionimuutosten aiheuttamasta jännite-erosta. CSD aiheuttaa verisuonissa aluksi hyperemiaa, jota seuraa pidempää kestävä oligemia. (Thusberg, 2023)

CSD:n piirteisiin kuuluu vaihtelut eri ionipitoisuuksissa sekä monien kemikaalien vapautumisessa ja diffuusiossa (Mathew ja Panonnummal, 2022). CSD saa alkunsa, kun solujen ulkopuolinen kaliumin määrä nousee ja depolarisoi hermosoluja alle minuutin ajan (Dodick, 2018). Kaliumia ei vapaudu ennen depolarisaation alkamista, ja tietyn kaliumin pitoisuuden saavuttaminen käynnistää CSD:n (O'Hare ym., 2021). Myös solunulkoisten natriumin, kloridin ja kalsiumin määrä laskee aiheuttaen veden kulkemisen hermoston solujen sisään (Close ym., 2019). Tästä aiheutuu erityisesti neuronien ja niiden dendriittien turvotusta (Close ym., 2019; Mathew ja Panonnummal, 2022). Turvotus aiheuttaa aminohappojen ja välittäjäaineiden, kuten glutamaatin vapautumisen ja ne edistävät depolarisaatiota lisää (Close ym., 2019). Myös kalsium vaikuttaa glutamaatin vapautumiseen (Mathew ja Panonnummal, 2022). Glutamaatin määrän kasvu johtaa typpioksidin sekä arakidonihapon metaboliittien lisääntyneeseen tuotantoon. (Close ym., 2019) Glutamaatti ja NO aiheuttavat vasodilaatiota ja näin parantavat hapensaantia. Myös sinkin, kloridin ja magnesiumin pitoisuus muuttuu ja tästä aiheutuu glukoosiaineenvaihdunnan häiriötä, maitohapon kertymistä, cAMP- ja ADP-pitoisuuden kasvua, sekä pH:n ja ATP-pitoisuuden laskua. Kalsiumin ja pH:n palautuminen vaatii enemmän aikaa, mutta muuten CSD:n aiheuttamat muutokset palautuvat noin 10–15 minuutin aikana. CSD voi esiintyä eri tavalla aivojen sairaustilojen yhteydessä, jolloin esimerkiksi ionimuutokset voivat olla erilaisia. (Mathew ja Panonnummal, 2022)

CSD:n aiheuttamat verenkierron ja aivojen sähköisen toiminnan muutokset johtavat ohimenevään aivokuoren kyseisen alueen toiminnan hiljenemiseen (Valenzuela-Fuenzalida ym., 2021). Depolarisaatioaallon jälkeen aivokuoren aktiivisuus on estynyt jopa 30 minuutin ajan (Dodick, 2018). Depolarisaatiota seuraa pitkäkestoinen hyperpolarisaatio (Goadsby ym., 2017; O'Hare ym., 2021). Tämä hermosolujen kalvopotentiaalın muutos estää synapsitoiminnan. Aivokuoren spontaanin aktiivisuuden palautumisen voi kestää 5–10 minuuttia, mutta normaaleille tasoille palautuminen kestää jopa tunnin. Heräteaktiivisuuden (engl. *evoked activity*) palautuminen kestää 15–30 minuuttia. (O'Hare ym., 2021)

### 3.2 Tutkimus ja hypoteesit

CSD:tä on tutkittu monilla eri tekniikoilla, kuten magneettikuvauksella, PET-kuvantamisella, autoradiografialla, sekä laser-Doppler virtaussyötometrialla. CSD:n eläintutkimuksissa käytetään usein rottia, hiiriä tai kaneja (Mathew ja Panonnummal, 2022). Ensimmäiset vakuuttavat todisteet CSD:n osuudesta aurallisessa migreenissä saatiin 1980-luvulla SPECT-tutkimuksilla (engl. *single-photon emission computed tomography*) (Dalkara ja Moskowitz, 2018). Koe-eläimillä on havaittu CSD:n esiintymistä lähes kaikilla aivojen harmaan aineen alueilla. Aurallisen migreenin osalta ihmisissä on tutkittu ja havaittu takaraivonlohkon rooli näköaurassa. Muiden aivojen osien CSD:n on ajateltu voivan olla kasvojen alueen tai käsien puutumisen tunteen, sekä sanojen löytämisen taustalla. (Dalkara ja Moskowitz, 2018) CSD:n leviämislle on kuitenkin tutkimusten pohjalta useita erilaisia teorioita, ja kaikkien tutkimusten tuloksia ei osata vielä yhdistää.

Ihmisillä tehdyillä tutkimuksilla on havaittu, että migreenin auravaiheeseen liittyy näköaivokuorella leviävät kortikaalisen verenkierron muutokset, hyperemia ja oligemia (Zhang ym., 2010; Charles ja Baca, 2013). Aivokuvantamismenetelmillä on havaittu lyhytkestoisen hyperemian ja sitä seuraavan pitkäkestoisen oligemian leviävän takaraivolohkolta aivokuorta pitkin. Hyperemiaa on joillain potilailla tapahtunut samaan aikaan auran aikaisten näkökentän sokeiden alueiden kokemisen aikana. (Goadsby ym., 2017) Useilla PET- ja magneettikuvaustutkimuksilla on osoitettu oligemian leviävän takaraivolohkolta aivokuoren läpi etulohkoon. BOLD-magneettikuvauksella (engl. *blood oxygen level-dependent imaging*) on havaittu CSD:n ominaisuuksia potilaan kokeman auran alkamisen ja etenemisen aikana. (Dalkara ja Moskowitz, 2018) BOLD-kuvauksen kautta migreenin aikana on havaittu myös iskemiaa, eli paikallista veren määrän puutosta. Myös eläintutkimukset ovat näyttäneet, että CSD vähentää verenvirtausta aivojen kovakalvolle. (Close ym., 2019) Joillain potilailla verenkierron muutoksia on havaittu myös ilman auraa, ja osalla näköauran yhteydessä ei ole havaittu takaraivolohkon oligemiaa. Etenkin muilla aivoalueilla kuin näköaivokuorella tapahtuvat auran taustalla olevat muutokset voivat ollakin kliinisesti huomaamattomia. (Charles ja Baca, 2013)

Ihmisessä ei ole osoitettu elektrofysiologisia todisteita CSD:stä auran aikana (Charles ja Baca, 2013; Goadsby ym., 2017; O'Hare ym., 2021). Kuitenkin CSD:n neurofysiologiset ominaisuudet,

sekä muut kuvaustutkimusten havainnot viittaavat sen yhteyteen migreeniauraan (Goadsby ym., 2017). CSD:tä on vaikea havaita ihmisillä, koska ei-invasiivinen aivojen depolarisaation mittaaminen on haastavampaa (Mathew ja Panonnummal, 2022). Aivokuvantaminen migreenin tai auran aikana on haastavaa myös, koska kohtauksia on vaikea ennustaa ja ne ovat lyhytkestoisia. CSD on kuitenkin havaittu aivokuoren sähkötoiminnan mittaamisella henkilöillä, joilla on aivohalvaus tai päävamma. (O'Hare ym., 2021) Aivovamma voikin aikaansaada CSD:n alkamisen (Charles ja Baca, 2013). CSD:tä on havaittu henkilöillä, joilla on subaraknoidaalivuotoa, aivohalvaus tai tapaturmainen aivovamma. Näissä tapauksissa potilailta, joille on tehty kraniotomia eli kallon avausleikkaus, on pystytty mittaamaan sähköistä toimintaa suoraan aivokuorelta. Tällä menetelmällä on havaittu toistuvia CSD-aaltoja. (Goadsby ym., 2017) Tällaisen elektrokortikografisten tutkimusten havainnot CSD:stä ovat samankaltaisia kuin eläinmalleilla tehdyt havainnot (Charles ja Baca, 2013). Aivosähkökäyrätutkimuksia (EEG) on tehty migreenipotilailla lähinnä migreenien välisenä aikana, mutta joitain auranaikaisia tutkimuksia on myös tehty. Osalla potilaista on havaittu normaalia hitaampia aaltoja. (O'Hare ym., 2021) EEG-signaalit kuitenkin eroavat elektrokortikografiasta signaaleista ja mittaustavasta, ja voi olla mahdollista, ettei CSD:tä pystytä havaitsemaan EEG:n päänahan elektrodeilla. On myös mahdollista, että aurallisen migreenin CSD on hieman erilainen eläinmalleilla ja elektrokortikografialla mitatuissa aivovammatapauksissa. (Charles ja Baca, 2013)

Eläinmalleilla CSD pystytään aiheuttamaan aivokuoren mekaanisella, kemiallisella tai sähköisellä stimuloinnilla. (Goadsby ym., 2017) Kemiallisia laukaisijoita voivat olla muun muassa kaliumkloridi (KCl), kalsiumkloridi ( $\text{CaCl}_2$ ), hypo-osmoottinen aine, aineenvaihduntaa inhiboiva aine tai glutamaattireseptoriantagonistit. (Charles ja Baca, 2013) Eläinmalleille stimuloitu CSD voi aiheuttaa trigeminovaskulaarisen järjestelmän neuronien aktivoitumisen, jossa noin 50 prosenttia aivokalvon nosiseptoreista aktivoituvat jopa lähes 2 tunnin ajaksi. Kaikissa tapauksissa ei kuitenkaan tapahdu trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktivaatiota, mikä voi johtua kokeiden ja lajien välisistä eroista. (Goadsby ym., 2017) Jyrsijämalleilla CSD:n depolarisaation jälkeisen vaiheen neurofysiologisten muutosten ja verisuonimuutosten on havaittu kestävän jopa tunnin ajan. Siihen liittyy jatkuva verisuonien supistuminen sekä vähentynyt veren hapetus. (Charles ja Baca, 2013) CSD:llä on havaittu olevan yhteys migreeniin liittyviin mutaatioihin. Eläinmalleilla on havaittu, että FHM-mutaatiot, sekä migreeniin liitetyn kaseiinikinaasi 1 $\delta$ -entsyymin mutaatio lisäävät hiiren alttiutta CSD:lle. (Charles ja Baca, 2013) Famaaliseen hemiplegiseen migreeniin voikin liittyä suurempi alttius CSD:lle. Siihen liitetty mutaatiot koodaavat ionien kuljetukseen osallistuvia proteiineja. Nämä aiheuttavat glutamaatin ja kaliumin pitoisuuksien nousun synapsiraossa, millä voi olla merkitys CSD:n käynnistymiselle ja auralle. (Goadsby ym., 2017)

Tutkimusten mukaan monet migreenilääkkeet voivat vähentää alttiutta CSD:lle (Charles & Baca, 2013). Kun rottia on hoidettu migreenilääkkeillä, kuten topiramaatilla, propranololilla, amitriptyliinillä, valproaatilla ja metysergidillä, CSD:n kynnyks on kasvanut, ja kaliumkloridin aiheuttaman

CSD:n taajuuden on havaittu suppressoituvan 40–80 prosenttisesti (Mathew ja Panonnummal, 2022). Glutamaattireseptorien aktivaatiolla on todettu merkitys CSD:n alkamisessa. Glutamaattireseptorien aktivaatiolla saadaan aktivoitua CSD, kun taas näiden reseptorien toiminnan estäminen estää CSD:tä. (Charles ja Baca, 2013) Itse auran ole saatavilla hoitoa. (Charles, 2018)

Visuaalisen auran klassiset piirteet, kuten sahalaitakuviot, skotooma ja näön hämärtyminen on yhdistetty CSD:n depolarisaatioaaltoon, sekä sen jälkeisen neuronitoiminnan estymiseen. Auraoireita on kuitenkin myös muita, eikä yleisimpiä oireita välttämättä esiinny ollenkaan. On mahdollista, että eri henkilöillä CSD tapahtuu eri osissa aivokuorta, tai että aivojen fysiologialla on vaikutusta sen ilmenemiseen. Hemiplegisessä migreenissä auraoireet alkavat yleensä visuaalisesta aurasta, siirtyen sensorisista oireista puheeseen liittyviin ja motorisiin oireisiin. Tämä järjestys on yhdenmukainen CSD:n leviämisen kanssa takaraivolohkolta kohti otsalohkoa. Tavallisessa aurallisessa migreenissä oireet eivät välttämättä ilmene CSD:n anatomisessa järjestyksessä, ja sensoriset ja puheeseen liittyvät oireet voivat ilmetä ilman visuaalista auraa. (Charles & Baca, 2013) Nykyisillä tutkimuksilla ja malleilla on siis pystytty kuvaamaan migreeniauran tyypillisimmät ja yksinkertaisimmat visuaaliset geometriset näköhavainnot. CSD ei vielä kuitenkaan selitä monimutkaisempia auraoireita, kuten bilateraalista visuaalista auraa, joka esiintyy molemmilla aivopuoliskoilla. Vaihtelua voi olla myös yksittäisten migreenikohtausten tai ihmisten välillä. (O'Hare ym., 2021)

CSD:hen liittyen auran voidaan ajatella olevan joko ensimmäinen tapahtuma, joka aiheuttaa migreenin tai migreenin sivutekijä, jota esiintyy vain pienessä osassa tapauksista (Goadsby ym., 2017). Hypoteesi aurasta migreenin käynnistäjänä sekä migreenipäänsärlyn ja -oireiden aiheuttajana perustuu eläinmallinnoihin, jossa CSD aiheuttaa perifeerisen ja sentraalisen kipureittien aktivaation. Aurallinen migreeni voi kuitenkin esiintyä ilman päänsärkyä, eikä kaikkiin migreenikohtauksiin liity auraa. (Charles, 2018) CSD ei välttämättä aina aiheuta aivokalvojen nosiseptorien aktivaatiota, mikä voikin liittyä auran ilman päänsärkyä. Kivuttoman auran tiedetään häiritsevän kipua sääteleviä keskuksia. (Goadsby ym., 2017) Auran rooli muiden migreenin oireiden, kuten pahoinvoinnin ja valoherkkyyden aiheuttajana on kyseenalainen, sillä nämä oireet voivat olla jo ennen auran alkamista (Charles, 2018). Tämä viittaisi CSD:n olevan ensimmäisen tapahtuman sijaan rinnakkainen tapahtuma migreenissä (Charles ja Baca, 2013). Myös mahdolliset prodromaalioireet alkavat jo ennen auravaihetta.

Useiden migreenikohtausten on ajateltu lisäävän riskiä myöhempisiin migreenikohtauksiin, sillä joillain henkilöillä kohtausten taajuus kasvaa ajan myötä johtaen jopa krooniseen migreeniin. Tämän taustalla voi olla herkistyneet depolarisaatiomekanismit toistuvien depolarisaatioiden takia, mutta siitä ei ole tutkittua näyttöä. Aurallisessa migreenissä on lisääntynyt riski aivohalvaukselle, jonka myös ajatellaan olevan seurausta leviävästä depolarisaatiosta. (O'Hare ym., 2021)



### 3.3 Kehittymiseen ja etenemiseen vaikuttavat tekijät

CSD:n spontaaniin alkamiseen migreenin aikana vaikuttavia tekijöitä ei suoraan tiedetä (Charles ja Baca, 2013). Kuitenkin monilla eri tekijöillä voi olla vaikutusta alttiuteen CSD:n kehittymiselle ja etenemiselle. Aiemmin tarkasteltujen fysiologisten ioni- ja molekyyli muutosten lisäksi monia CSD:n kehittymiseen ja etenemiseen vaikuttavia ympäristöön ja elintapoihin liittyviä tekijöitä on havaittu. Myös monilla tulehdukseen, sekä oksidatiiviseen stressiin liittyvillä molekyyyleillä on yhteys CSD:hen ja merkitys sen etenemisessä.

Ravitsemus on yksi tekijä, jolla on tutkimuksin havaittu olevan vaikutusta CSD:n kehittymiseen. Merkitys korostuu aivojen kasvun aikana lapsuudessa. Tämän on ajateltu johtuvan ravinnonsaannin vaikutuksia aivojen toimintaan. Etenkin aliravitsemukseen liittyy mekanismeja, jotka edesauttavat CSD:n syntyä. Myelinisaatiolla on estävä vaikutus CSD:n leviämiseen, ja aliravitsemukseen liittyy myeliinipitoisuuden väheneminen. Tämä siis voi vaikuttaa aivojen sähköfysiologiaan ja helpottaa CSD:n leviämistä. Runsasrasvaisesta ruokavaliosta varhaisen elämän aikana voi olla hyötyä myelinisaation kannalta. Aliravitsemus voi myös muuttaa aivoissa gliasolujen toimintaa tiheytyneellä solujen pakkautumisella ja vähentyneellä solujen ulkopuolisella tilalla, joka edesauttavat depolarisaation aloitusta ja etenemistä. (Mathew ja Panonnummal, 2022)

Ravitsemuksen lisäksi esimerkiksi iällä, alkoholilla, stressillä, hormonaalisilla tekijöillä ja ympäristöön liittyvillä tekijöillä voi olla vaikutusta CSD:hen. Ikääntymisen tuomat rakenteelliset ja toiminnalliset muutokset aivoissa voivat vähentää alttiutta CSD:lle. Nuorilla rotilla on myös havaittu CSD:n aiheuttamaa apoptoosia, jota aikuisilla jyrsijöillä ei ole havaittu. Tämä hermosolujen kuolema johtuu energia-aineenvaihdunnan epätasapainosta. Krooninen alkoholin käyttö tehostaa CSD:n etenemistä vaikuttamalla heikentävästi antioksidanttien toimintaan ja suurentamalla NO-pitoisuutta veressä. (Mathew ja Panonnummal, 2022) Hiirillä tehdyllä tutkimuksella osoitettiin akuutin sekä kroonisen stressin madaltavan kynnystä CSD:n käynnistymiselle. Tämä voi olla selittävä tekijä stressin aiheuttamalle alttiudelle migreenissä. (Yapıcı-Eser ym., 2018) Hormoneista erityisesti naissukupuolihormoneilla on vaikutus CSD:n leviämiselle. Estrogeenin, estradiolin ja progesteronin määrä lisää CSD:n leviämistä ja esiintymistiheyttä. (Mathew ja Panonnummal, 2022) Naarashiirillä on havaittu matalampi kynnyks CSD:n syntymiselle, ja migreeniin liitettyjen geenien ilmentävillä hiirillä suurempi alttius CSD:lle verrattuna uroksiin. Tähän liittyen estrogeenin on havaittu lisäävän ja testosteronin vähentävän alttiutta CSD:lle. (Charles ja Baca, 2013) Eläinmalleissa univajeen on havaittu lisäävän solunulkoisen kaliumin määrää ja alentavan kynnystä CSD:lle (O'Hare ym., 2021).

CSD on yhteydessä sekä meningeaaliseen tulehdukseen, että parenkymaaliseen tulehdukseen. Tulehdusreaktioihin liittyy molekyylejä, jotka vaikuttavat ja ilmenevät CSD:n aikana. Parenkymaa-

liseen tulehdukseen liittyy mikroglia-solujen aktivaatio HMGB1-proteiinin vapautumisen ja TLR-reseptoreihin (engl. *Toll-like receptors*) sitoutumisen kautta. TLR ilmentyminen on koholla CSD:n aikana. Sitoutuminen reseptoriin aiheuttaa MyD88 (engl. *myeloid differentiation factor 88*) ja IRAK-4 (engl. *interleukin-1 receptor-associated kinase 4*) signaloinnin solun sisällä. (Mathew & Panonnummal, 2022) Nämä molekyylit voivat johtaa tulehdusreaktioissa toimivan NF- $\kappa$ B signaalireitin aktivoitumiseen. HMGB1 toimii myös sytokiininä välittäen tulehdusta NF- $\kappa$ B -reitien aktivaation kautta (Mathew ja Panonnummal, 2022). Meningeaalinen tulehdus voi johtua aktivoituneiden syöttösolujen sekä makrofagien sytokiiniinien erityksestä. CSD myös säätelee monia tulehdusta edistäviä välittäjäaineita, kuten TNF- $\alpha$ , jota vapautuu CSD:n aikana. Se aiheuttaa välivaiheiden kautta GABA:n vapautumista, joka on vastuussa CSD:n estämisestä. (Mathew ja Panonnummal, 2022) Myös kaliumkloridilla indusoidun CSD:n on havaittu aiheuttavan parenkymaalista tulehdusta ja aiheuttavan tulehdusvälittäjäaineiden vapautumista. Monilla *in vivo* -rottatutkimuksilla, joissa CSD on käynnistetty KCl:llä on havaittu useiden tulehdukseen liittyvien molekyylien, kuten TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B ja interleukiinien lisääntyntä ekspressiota aivokuorella muutaman tunnin sisällä. (Dalkara ja Moskowitz, 2018)

CSD on yhteydessä reaktiivisten happiradikaalien (engl. *reactive oxygen species*, ROS) tasoon aivoissa muun muassa aivokuoren, aivokalvojen ja TG:n alueilla. CSD vaikuttaa ROS:n sekä oksidatiivisen stressin muodostumiseen lisääntyneen kalsiumvirtauksen kautta. ROS:n ja oksidatiivisen stressin on havaittu vaikuttavan CSD:n leviämiseen. ROS vaikuttaa CGRP:n vapautumiseen ja aiheuttaa muun muassa CSD:lle ominaisia hermosolujen pitkäaikaista vaimentumista, tulehdusta sekä vasodilaatiota. ROS:n kerääntymistä vähentävällä antioksidantilla on pystytty *in vivo* -tutkimuksessa poistamaan CSD. (Mathew ja Panonnummal, 2022)

### 3.4 Trigeminaalisen järjestelmän aktivaatio

Tutkimusten ja havaintojen perusteella auran taustalla olevalla CSD:llä on vaikutus migreenipäänsäryn alkamiseen ja trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktivoimiseen. (Dalkara ja Moskowitz, 2018) Kuten aikaisemmin migreenin päänsärkyvaihetta käsittelevässä kappaleessa todettiin, on trigeminovaskulaarinen järjestelmä päänsäryn taustalla. Eläinmalleissa useiden kipureittejä aktivoivien tai herkistävien molekyylien, kuten NO:n, CGRP:n ja ATP:n vapautumisen on todettu olevan yhteydessä CSD:hen (Charles ja Baca, 2013). C-fos immunoväryyksellä on havaittu trigeminaalisen järjestelmän aktivaatiota CSD:n jälkeen (Dalkara ja Moskowitz, 2018). CSD:n on raporoitu aiheuttavan pitkäkestoista lisääntyntä verenvirtausta keskimmaisessä aivokalvovaltimossa (engl. *the middle meningeal artery*, MMA) (Charles ja Baca, 2013). Trigemini-vaskulaarisen järjestelmän aktivaatiota seuraa MMA:n laajentuminen. MMA:ta hermottavat hermosäikeet käynnistävät kovakalvoon liittyvän tulehduksen, johon liittyy syöttösolujen degranulaatio. CSD:n kanssa samalla aivopuoliskolla on havaittu tapahuvan kovakalvon syöttösolujen degranulaatiota. (Dalkara ja

Moskowitz, 2018). CSD:n hyperemian on havaittu olevan yhteydessä trigeminaalisten sensoristen ja parasympaattisten hermojen aktivaatioon muun muassa, koska niiden leikkaaminen on johtanut hyperemian poistumiseen. (Close ym., 2019) Rotilla tehdyllä elektrofysiologisella tutkimuksella osoitettiin, että CSD:n stimulointi visuaaliselle aivokuorelle voi aiheuttaa TG:n aivokalvon nosiseptorien jatkuvan aktiivisuuden, sekä perifeeristen trigeminovaskulaaristen neuronien aktivaation (Zhang ym., 2010, 2011). Tämän on ajateltu aiheutuvan CSD:stä johtuvasta aivokuoren neuroneista, gliasoluista ja verisuonten soluista vapautuvasta ATP:n, glutamaatin, sekä kalium- ja vetyionien diffuusiosta aivokalvoille, jossa ne saavuttavat nosiseptorit (Zhang ym., 2010, 2011; Dodick, 2018). Edellä mainittujen molekyylien ja ionien lisäksi myös CGRP:n ja NO:n vastaavalla vapautumisella ja diffuusiolla on huomattu vaikutusta aivokalvojen nosiseptorien aktivoitumiseen (Dodick, 2018). Nosiseptorien aktivaation lisäksi molekyylien diffuusio johtaa myös paikalliseen hermostoperäiseen tulehdukseen (Zhang ym., 2010). CSD:n vaikutuksesta trigeminovaskulaarisen järjestelmän neuronien aktivaatioon liittyvän tutkimuksen (Zhang ym., 2011) aktivoituneista neuroneista 80 prosenttia oli HT- (engl. *high threshold*) tai WDR- (engl. *wide dynamic range*) neuroneita, joiden aktivaatiolla on merkitys kipureiteillä ja kivun kokemisessa. Kuitenkin 20 prosenttia neuroneista oli matalan kynnyksen neuroneita, jotka ovat mukana tuntoaistissa, mutta eivät kivun aistimuksessa. Ne voivatkin olla yhteydessä muiden migreenin oireiden, kuten kasvojen pistelyn tai puutumisen taustalla. (Zhang ym., 2011) Pienemmällä osalla esiintyy aurallista migreeniä ilman päänsärkyä. Tähän voi olla syynä suurempi kynnysvoimakkuus CSD:n aiheuttamien kipusignaalien suhteen. Parenkymaalinen tulehdusvaste ei välttämättä ole tarpeeksi voimakas aiheuttaakseen aivokalvojen hermostoperäistä tulehdusvastetta. (Dalkara ja Moskowitz, 2018)

CGRP:n ja CSD:n yhteyksiä on tutkittu, mutta suoraa yhteyttä ei ole löytynyt. Molemmilla on kuitenkin osuus aivoverenkierron muutoksissa, sekä niiden välillä on myös hermostollisia yhteyksiä. CGRP osallistuu nosiseptisen reitin säätelyyn (Mathew ja Panonnummal, 2022). CSD:n hyperemian on havaittu olevan yhteydessä CGRP:n vapautumiseen trigeminaalisista hermoista. CGRP:n vapautuminen trigeminovaskulaarisista hermoista voi johtaa trigeminaalisen ganglion hermottamien aivokalvojen verisuonien aktivaatioon. CSD:llä voi olla vaikutusta CGRP:n synteesin nousuun sekä vapautumiseen aivokuorella. Kortikaalisen CGRP:n on osoitettu vapautuvan kohonneessa kaliumpitoisuudessa, ja CSD:ssä solujen ulkopuolinen kaliumpitoisuus nousee. Useiden CSD:en on havaittu vaikuttavan CGRP-geenin lisääntyneeseen säätelyyn, jolloin tuotetta muodostuu enemmän. Lisääntyneet CGRP-tasot useilla aivojen alueilla voivat johtaa positiiviseen palautevaikutukseen aiheuttamalla paikallista vasodilaatiota ja muuttaa ympäristöä syöttösolujen degranulaation vaikutuksesta johtaen vielä lisääntyneempään CGRP:n vapautumiseen. (Close ym., 2019) CGRP-aktiivisuuden estäminen aiheuttaa monilla lajeilla, kuten rotilla, kissoilla ja kaneilla vasodilaation estymisen (Mathew ja Panonnummal, 2022). *Cortical slice* -tutkimuksessa *in vitro* on osoitettu, että CGRP-reseptorien sulkeminen tai inaktivointi on aiheuttanut CSD:n estymisen. Myös

hiirillä tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa on saatu vastaavia tuloksia toistuvien CSD:en estymiseen. CGRP:n estämisellä on siis vaikutuksia CSD:n toimintaan, muttei voida sanoa aiheuttaako CGRP CSD:n käynnistymisen. (Close ym., 2019)

## 4. YHTEENVETO

Migreeni on monipuolisin oirein ilmenevä neurovaskulaarinen sairaus, josta on tehty paljon tutkimusta. Erilaisten oireiden ja ilmenemisen vuoksi migreenin oireet on kuvattu monipuolisesti diagnostiikan helpottamiseksi, ja migreeni on jaettu aurallisen ja aurattoman migreenin lisäksi alaluokkiin. Kaikkia migreenin mekanismeja tai patofysiologiaa ei vielä täysin ymmärretä. Tällä hetkellä aurallisen migreenin taustalla olevaksi tekijäksi on monin aivokuvantamistutkimuksin sekä eläinkokein päätelty olevan aivokuoren laajeneva vaimentuma. Ensimmäiseksi CSD:hen liittyy hitaasti etenevä lyhytkestoinen depolarisaatioaalto aivokuorella, jonka aikana esiintyy hyperemiaa. Depolarisaatiota seuraa pitkäkestoinen hyperpolarisaatio ja aivokuoren toiminnan vaimentuminen sekä oligemiaa. CSD:n etenemiseen liittyy ionipitoisuuksien muutokset ja molekyylien vapautuminen. CSD:n on osoitettu olevan visuaalisten auraoireiden lisäksi yhteydessä päänsäryn taustalla olevaan trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktivaatioon. Aurallisessa migreenissä ei kuitenkaan aina esiinny päänsärkyä, eikä aurattoman migreenin taustalle ole yhdistetty CSD:tä.

Sekä migreeniin, että CSD:hen liittyy monia eri tekijöitä, jotka vaikuttavat alttiuteen saada migreeni tai käynnistää CSD. Laukaiseviksi tekijöiksi ei voida määritellä yhtä tiettyä tekijää, sillä ne voivat vaihdella kohtauksittain tai yksilöittäin. Tietyistä migreenin laukaiseviksi tekijöiksi kuvatuista tekijöistä ei voida sanoa, ovatko ne laukaisevia tekijöitä vai prodromaalivaiheen oireita. Hormonaaliset ja perinnölliset tekijät, sukupuoli, tietyt proteiinit, kuten CGRP, sekä ympäristötekijät ovat esimerkkejä migreeniin yhdistetyistä tekijöistä. CSD:hen yhdistetyt tekijät ovat osittain samoja ja kulkevat rinnan migreeniin yhdistettyjen tekijöiden kanssa.

Tällaisen monitekijäisen sairauden kokonaisvaltainen ymmärtäminen vaatii paljon tutkimusta. Migreeniin on yhdistetty muun muassa monia eri aivojen osia, hermoja ja soluja, joista ei kuitenkaan ole vielä tarpeeksi tutkimusta kokonaisuuden ymmärtämiseksi. Migreeni voi myös esiintyä eri tavoin eri henkilöillä, ja samalla henkilöllä kohtausten ilmeneminen voi vaihdella. Aurallisen migreenin CSD:n tutkimus ihmisillä voisi auttaa ymmärtämään mekanismit tarkemmin ja paremmin verrattuna eläintutkimuksiin, joiden tulokset eivät välttämättä suoraan vastaa ihmisaivojen toimintaa. Haasteena on CSD:n tutkimuksen vaikeus ihmisillä ei-invasiivisesti, sekä spontaanisti ilmenevät migreenikohtaukset. Moniin kysymyksiin ei ole vielä vastausta, joten lisääntynyt migreenitutkimus,

etenkin auralliseen migreeniin sekä CSD:hen liittyen antaisi lisätietoa ja parempaa ymmärrystä CSD:n mekanismeista ja toiminnasta migreenissä.

# LÄHTEET

- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: Implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, 17(2), 174–182.
- Charles, A. C., Baca, S. M. (2013). Cortical spreading depression and migraine. *Nature Reviews Neurology*, 9(11), 637–644.
- Close, L. N., Eftekhari, S., Wang, M., ym. (2019). Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. *Cephalalgia*, 39(3), 428–434.
- Dalkara, T., Moskowitz, M. A. (2018). From cortical spreading depression to trigeminovascular activation in migraine. Neurobiological basis of migraine. *John Wiley & Sons Inc.* pp. 267–278.
- Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58(S1), 4–16.
- Edvinsson, L. (2017). The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine: CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57, 47–55.
- Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., ym. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*, 97(2), 553–622.
- Leao, A. A. P. (1944). SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. *Journal of Neurophysiology*, 7(6), 359–390.
- Mathew, A. A., Panonnummal, R. (2022). Cortical spreading depression: Culprits and mechanisms. *Experimental Brain Research*, 240(3), 733–749.
- Messlinger, K., Dux, M. (2018). Functional anatomy of trigeminovascular pain. Neurobiological basis of migraine. *John Wiley & Sons Inc.* pp. 3–17.
- Nosedá, R., Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 154(Supplement 1), S44–S53.
- O’Hare, L., Asher, J. M., Hibbard, P. B. (2021). Migraine Visual Aura and Cortical Spreading Depression—Linking Mathematical Models to Empirical Evidence. *Vision*, 5(2), 30.
- Olesen, J., Bolay, H., Charles, A., ym. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 18–34.
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., ym. (2020). Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 137, s10194-020-01208-0.
- Stovner, L. J., Nichols, E., Steiner, T. J., ym. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 954–976.
- Valenzuela-Fuenzalida, J. J., Suazo-Santibañez, A., Semmler, M. G., ym. (2021). The structural and functional importance of the thalamus in migraine processes with and without aura. *Translational Research in Anatomy*, 24, 100130.
- Viana, M., Tronvik, E. A., Do, T. P., ym. (2019). Clinical features of visual migraine aura: A systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 64.
- Wessman, M., Kaunisto, M., Nuottamo, M., ym. (2021). Migreenin geneettinen tausta on monitekijäinen. *Duodecim*, 137:575–587.
- Yapıcı-Eser, H., Dönmez-Demir, B., Kılıç, K., ym. (2018). Stress modulates cortical excitability via  $\alpha$ -2 adrenergic and glucocorticoid receptors: As assessed by spreading depression. *Experimental Neurology*, 307, 45–51.
- Zhang, X., Levy, D., Kainz, V., ym. (2011). Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Annals of Neurology*, 69(5), 855–865.
- Zhang, X., Levy, D., Nosedá, R., ym. (2010). Activation of Meningeal Nociceptors by Cortical Spreading Depression: Implications for Migraine with Aura. *The Journal of Neuroscience*, 30(26), 8807–8814.