

# **NUORTEN AIKUISTEN ISKEEMISEN AIVOINFARKTIN YHTEYS MIGREENIIN**

**the Helsinki Young Stroke Registry**

*Yvonn Kraemer*

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Helmikuu 2013

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos  
Lääketieteen koulutusohjelma  
KRAEMER, YVONN ELIZABETH : Nuorten aikuisten iskeemisen aivoinfarktin  
yhteys migreeniin  
Opinnäytetutkielma, 57 sivua  
Tutkielman ohjaajat: dosentti MD, PhD Turgut Tatlisumak ja MD, PhD Jukka  
Putaala  
Helmikuu 2013

Avainsanat: migreeni, iskeeminen aivoinfarkti, nuori, patent foramen ovale

## Tiivistelmä

Migreeni on yleinen, luonteeltaan toistuvia päänsärkykohtauksia aiheuttava sairaus. Migreenin ja iskeemisen aivoinfarktin välillä on selvä yhteys nuorten yksilöiden keskuudessa, mutta tämän yhteyden mekanismeja ei ole vielä tutkittu riittävän laajasti. Analysoimme migreeniä sairastavien ja migreeniä sairastamattomien potilaiden ominaisuuksia, tavoitteena tutkia, onko näiden kahden potilasryhmän välillä selkeä ero.

Tunnistimme kaikki 16–50-vuotiaat potilaat, jotka sairastivat iskeemisen aivoinfarktin vuosien 1994 ja 2007 välillä ja jotka hoidettiin Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa (the Helsinki Young Stroke Registry). Keräsimme potilaiden laajat kliiniset, laboratorio- ja radiologiset tiedot. Vertasimme kliinisiä ja radiologisia ominaisuuksia migreeniä sairastavien ja migreeniä sairastamattomien välillä. Migreeni-infarkti määriteltiin kansainvälisen päänsärkyseuran (International Headache Society) kriteereihin perustuen.

Niiden 1008 potilaan joukosta, jotka tunnistettiin Helsingin nuorten aivoinfarktipotilaiden rekisteristä, 173 (17,2 %) sairasti migreeniä ja 28 potilaalla aivoinfarktin katsottiin olevan yhteydessä migreeniin, kun taas ainoastaan 4 potilaan kohdalla täyttyivät IHS-kriteerit migreeni-infarktista. Klassiset vaskulaariset riskitekijät olivat vähemmän yleisiä migreeniä sairastavien potilaiden joukossa. Iskeeminen aivoinfarkti sijaitsi yleisemmin takakierron alueella migreenipotilailla. Migreeni-infarkti alkoi tyypillisellä migreenin auraoireella, joka oli kuitenkin tavallista voimakkaampi ja kestoaltaan pidempi.

Todellinen migreeni-infarkti oli harvinainen nuorilla aivoinfarktipotilailla, ja infarktin sijainti oli yleisemmin aivojen takakierron alueella.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences [Abstract]  
School of Medicine  
Medicine

KRAEMER YVONN ELIZABETH : Relationship between migraine and ischemic stroke in young adults

Thesis, 57 pages

Tutors: Turgut Talisumak, docent MD, PhD, Jukka Putaala, MD, PhD

February 2013

## **Abstract**

Migraine is a common disorder characterized by recurrent paroxysmal headaches. A clear relationship exists between migraine and ischemic stroke among young individuals, but the mechanisms are not widely explored. Yet, scientific data on this issue keep accumulating. We analyzed characteristics of migrainous and non-migrainous patients to find out whether there is a clear difference in patient phenotypes. We used the following key words in our study: migraine, cerebral infarction, young, patent foramen ovale.

We identified all patients aged 16-50 years at onset of ischemic stroke between 1994 and 2007 treated in the Helsinki University Central Hospital (the Helsinki Young Stroke Registry) and collected extensive clinical, laboratory, and radiological data. We compared clinical and radiological features of those with and without migraine. Migrainous infarction was defined according to the International Headache Society (IHS) criteria.

Among 1008 patients recorded in the Helsinki Young Stroke Registry, 173 (17.2%) suffered from migraine and 28 patients fulfilled criteria of migraine-related ischemic stroke whereas only 4 patients fulfilled IHS criteria for "migrainous" brain infarction. Classic vascular risk factors were less common among patients with migraine. Ischemic strokes were more commonly located in the posterior circulation in migraine patients. Migrainous infarctions started with typical migraine aura, which was more severe and lasted longer than usual.

True migrainous ischemic stroke was rare among young stroke patients and mostly occurred in the posterior circulation territory.

## SISÄLLYS

<b>LYHENTEET</b> .....	6
<b>1. KIRJALLISUUSKATSAUS</b> .....	7
<b>1.1. Migreeni</b> .....	7
1.1.1 Määritelmät ja alatyypit.....	7
1.1.2 Epidemiologia ja riskitekijät .....	7
1.1.3 Genetiikka ja patofysiologia.....	8
1.1.4 Kliininen kuva ja diagnostiikka.....	9
1.1.5 Hoito.....	12
1.1.6 Ennuste.....	14
<b>1.2. Nuorten aikuisten iskeeminen aivoinfarkti</b> .....	15
1.2.1 Määritelmät ja alatyypit.....	15
1.2.2 Epidemiologia ja riskitekijät.....	16
1.2.3 Genetiikka ja patofysiologia.....	18
1.2.4 Kliininen kuva.....	18
1.2.5 Hoito.....	21
1.2.6 Ennuste.....	22
<b>1.3. Mahdolliset yhteydet migreenin ja iskeemisen aivoinfarktin välillä</b> .....	24
<b>2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET</b> .....	28
<b>3. POTILAAT JA METODIT</b> .....	28
3.1 Potilasvalinta.....	28
3.2 Määritelmät.....	29
<b>4. TULOKSET</b> .....	34
4.1 Esiintyvyys.....	34
4.2 Demografiset ominaisuudet.....	34
4.3 Riskitekijät.....	34
4.4 Riskitekijäprofiilin vertailu migreeni(+) ja migreeni(-) - potilaiden välillä.....	39
4.5 Etiologinen luokittelu.....	41
4.6 Kuvantamislöydökset.....	42
4.7 Kliininen kuva potilailla, joiden aivoinfakti oli yhteydessä migreeniin.....	45

<b>5. POHDINTA.....</b>	<b>46</b>
<b>JOHTOPÄÄTÖKSET.....</b>	<b>48</b>
<b>LÄHDELUETTELO.....</b>	<b>49</b>

**LYHENTEET:**

ACA: Anterior cerebral artery / etumainen aivovaltimo

AICA: Anterior inferior cerebellar artery / etumainen alempi pikkuaivovaltimo

APC: Aktivoitu proteiini C

BMI: Body mass index

CH: Cluster headache

CDS: Cortical spreading depression

TT: Tietokone tomografia

DM: Diabetes mellitus

HYKS: Helsingin yliopistollinen keskussairaala

ICH: Intracerebral hemorrhage / aivoverenvuoto

IHS: International Headache Society

MCA: Middle cerebral artery / keskimäinen aivovaltimo

MEG: Magnetoencefalografia

MRA: Magnetic resonance angiography / magneettiangiografia

MRI: Magnetic resonance imaging / magneettikuvaus

OR: Odds ratio

PCA: Posterior cerebral artery / takimmainen aivovaltimo

PICA: Posterior inferior cerebellar artery / takimmainen alempi pikkuaivovaltimo

PFO: Patent foramen ovale / avoin soikea aukko

SAH: Subarachnoidal hemorrhage / subaraknoidaalivuoto

SCA: Superior cerebellar artery / ylin pikkuaivovaltimo

SICH: Symptomatic intracerebral hemorrhage

TEE: Transesophageal echocardiography

TIA: Transient Ischemic Attack

TTE: Transthoracic echocardiography

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

WHO: World Health Organization

# 1. KIRJALLISUUSKATSAUS

## 1.1 Migreeni

### 1.1.1 Määritelmät ja alatyypit

Kansainvälisen päänsärkyseuran (International Headache Society, IHS) kriteereihin perustuen päänsäryt jaetaan kahteen pääluokkaan: primäärit- ja sekundaariset päänsäryt. Nämä kaksi pääryhmää sisältävät yhteensä 14 erilaista päänsärkytyyppiä, sisältäen myös migreenin. Migreeni on yleisin päänsäryn muoto primääreistä päänsäryistä yhdessä jännityspäänsäryn, sarjoittaisen päänsäryn ja muiden trigeminaalisten autonomisten päänsärkyjen kanssa. Migreeni määriteltiin tutkimuksessa kansainvälisen päänsärkyseuran (IHS) luokituksen mukaan auralliseen ja aurattomaan migreeniin <sup>1</sup>. Lisäksi muita hyvin harvinaisia migreenityyppejä ovat oftalmopleginen, retinaalinen, basilaarinen, ja familiaalinen hemipleginen migreeni. Migreenin määritelmä sisältää myös migreenin komplikaatiot, joiksi luetaan krooninen migreeni, status migrenosus, jatkuva aura ilman infarktia, migreeni-infarkti sekä migreenin laukaisema kouristelu. Lisäksi IHS määrittelee lapsuuden ajan jaksoittaiset oireistot, joita ovat jaksoittainen oksentelu, abdominaalinen migreeni sekä lapsuuden hyvänlaatuinen huimaus. Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään yleisimpiin migreenin muotoihin: auralliseen migreeniin (klassinen migreeni) ja aurattomaan migreenin (yleinen migreeni).

### 1.1.2 Epidemiologia

Migreenin esiintyvyys väestössä on noin 10 %, ja sairastavuus on suurimmillaan 25–55-vuotiailla <sup>2</sup>. Suomalais tutkimuksessa migreenin esiintyvyydeksi naisilla arvioitiin 17–24 % ja miehillä 6–8 % <sup>3</sup>. Naisilla on siten kolminkertainen migreeniriski miehiin verrattuna. Sen tärkeimpänä tekijänä pidetään mahdollista estrogeenivaikutusta <sup>4</sup>. Lisäksi, noin 60–70 %:lla migreenistä kärsivistä naisista on kuukautisten yhteydessä voimistunut ja pitkittänyt migreenikohtaus <sup>4</sup>.

### 1.1.3 Genetiikka ja patofysiologia

Migreenin aiheuttajaa ei tiedetä, mutta geneettisillä tekijöillä katsotaan olevan vaikutusta. Perinnöllisyyttä on tutkittu eniten migreenin osalta, koska se on päänsäryistä helpoiten diagnosoitavissa. 1990-luvulla löydettiin ensimmäinen 'migreenigeeni' CACNA1A, <sup>5</sup> jonka mutaatiot liittyvät harvinaisempaan migreenimuotoon, familiaaliseen hemiplegiseen migreeniin. Suomalaistutkimuksessa havaittiin ensimmäisenä maailmassa viitteitä siitä, että suuri joukko eri kromosomeissa sijaitsevia geenejä altistaisivat migreenille <sup>6</sup>. Tutkimuksessa havaittiin, että aurallisen migreenin geenipaikka sijaitsi kromosomeissa 4q24. Tämän havainnon jälkeen raportoitiin uusia geenipaikkoja kromosomeista 6, 14 ja Xq. Voidaan siis sanoa, että migreenin geneettinen tausta on monitekijäinen.

Migreenin patofysiologiaa ajatellen klassinen Wolffin vaskulaariteoria on hallinnut migreeniajattelua 1940-luvulta alkaen. Sen mukaan migreenikohtauksen alussa auraoireiden aikana vallitsee vasokonstriktio tietyillä aivoalueilla. Päänsäryn katsotaan johtuvan suonten supistustilasta ja erityisesti sitä seuraavasta suurten suonten vasodilataatiosta, joka selittäisi sykkivän päänsäryn. Kuitenkin, aivojen kuvantamistekniikoiden, kuten positroniemissiotomografian (PET) sekä toiminnallisen aivojen magneettikuvauksen yleistyttyä, tietämys migreenin patofysiologiasta on lisääntynyt. Lisäksi aivojen serotoniinireseptorien tuntemus ja niihin vaikuttavien lääkeaineiden kehitys ovat parantaneet mahdollisuuksia tutkia migreenin patofysiologiaa.

Nykykäsityksen mukaan migreenikohtaus alkaa hypotalamuksesta ja aivorungon tumakkeista, joissa on voitu havaita PET:n avulla muutoksia serotonergisen raphe-tumakkeen alueella <sup>7,8</sup>. Myöhemmin tämä löydös on vahvistettu myös toiminnallisella magneettitutkimuksella <sup>9</sup>. Aivorunkoalueen aktivoituminen on spesifinen migreenille, koska sitä ei ole ilmennyt muiden päänsärkyjen yhteydessä <sup>10</sup>. Jo 1940-luvulla Leao havaitsi koe-eläimillä ilmiön (cortical spreading depression=CSD), jossa aivokuoren ärsytys aiheutti hitaasti etenevän aktivaatioaallon ja sitä seuraavan toiminnan vaimenemisen ja muutokset verenkierrossa. Migreeniaura muistuttaa vahvasti tätä ilmiötä, minkä vuoksi CSD-ilmiötä pidetäänkin migreeniauran mekanismina. Käsitystä ovat myös vahvistaneet magneetoenkefalografia (MEG) sekä toiminnallinen magneettitutkimus <sup>11,12</sup>.



CDS-ilmiöön liittyy hermosolujen toiminnan etenevä vaimeneminen ja edelleen vastaavan aivokuorialueen verenkierron väheneminen. Kun etenevän vaimenemisen aalto kulkee näköaivokuorelta tuntoaivokuorelle ja edelleen motoriselle aivokuorelle, kehittyy migreenissä tavattava sensorinen aura ja joskus jopa motorinen aura tai dysfasia. Auraoire laajenee hitaasti noudattamatta verisuonitusalueiden kulkua, minkä vuoksi migreeniaura ei selity vasospastisena oireena. Nykykäsityksen mukaan hermosolujen vähentynyt aktivaatio on primaaritapahtuma, kun taas tätä seuraavat muutokset verenkierrossa ovat sekundaarisia muutoksia. Ilmeisesti sekä aurallisessa että aurattomassa migreenissä tapahtuu edellä kuvattujen muutoksien kaltaisia aivokuoren verenkierron muutoksia; kuitenkin aurallisessa migreenissä muutokset ovat voimakkaampia.

Migreenipäänsäryn suhteen taustatiedot ovat melko hyvin tiedossa. Kipu saa alkunsa kovakalvon ja aivojen verisuonten seinämässä <sup>13</sup>. CDS tai muu provosoiva tekijä saa aikaan trigeminovaskulaarijärjestelmän aktivoitumisen, joka edelleen aiheuttaa verisuonten laajenemisen ja tulehdusta aiheuttavien neuropeptidien vapautumisen. Kemiallinen ärsytys ja mekaaninen venytys aktivoivat kipusäikeet, ja kolmoisherma (nervus trigeminus) viestittää alkavasta päänsärystä aivorungon ja talamuksen kautta aivokuoreen. Edelleen, trigeminustumake aktivoi parasympaattisen hermoston, minkä vuoksi verisuonet laajenevat entisestään <sup>14</sup>. Tulehdusreaktio saa aikaan perifeerisen herkistymisen, jonka vaikutuksesta kivuttomat ärsykkeet, kuten verisuonen sykintä, muuttuvat kivuliaiksi <sup>15</sup>. Aiemmin mainittu Weillerin tutkimus <sup>7</sup> toi vahvistusta migreeni päänsäryn toispuolisuudelle, joka selittyisi osittain risteävien aivorunkoyhteyksien avulla, ja tutkimuksessa oikeanpuoleiseen päänsärkyyn liittyi aktivaatio aivorungon vasemmalla puolella.

#### **1.1.4 Kliininen kuva, diagnoosi, ja erotusdiagnoosi**

Migreeni on selvästi kohtauksittainen päänsärky. Kohtaus kestää yleensä neljästä 72 tuntiin. Migreenipotilaat ovat oireettomia kohtauksien välillä. Osa migreenipotilaista kokee aura-oireita ja itse päänsärkyä edeltävästi niin kutsuttuja prodromaali- eli ennako-oireita. Prodromaalioireina voivat esiintyä esimerkiksi väsymys, pakonomainen haukottelu, luonteen muutokset, yli- tai aliaktiivisuus,

palelu ja äkillinen ruokahalun lisääntyminen tai makeanhimo. Ennakko-oireet viittaavat hypotalamisiin muutoksiin.

Päänsärkykohtausta edeltävää auraoiretta kutsutaan esioireeksi. Esioireina voi ilmetä näköhäiriöitä, puutumista, halvausoireita tai puheentuoton häiriötä. Auraoireiden kesto vaihtelee viidestä minuutista tuntiin, minkä jälkeen käynnistyy itse päänsärky mahdollisesti yhdessä pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa. Lisäksi, migreenikohtauksen aikana potilas on kalpea ja vähäisinkin valo, ääni- tai hajuärsyke tuntuu epämiellyttävältä. Autonominen hermosto on siis häiriintyneessä tilassa kohtauksen aikana. Edelleen, aiemmin mainittu parasympaattisen hermoston aktivaatio kohtauksen aikana aiheuttaa suolen toiminnan muutoksia, virtsamäärän lisääntymistä sekä nenän tukkoisuutta. Päänsärky on samankaltainen aurallisessa ja aurattomassa migreenissä. Päänsärky on useimmiten toispuoleinen, ja kipu luonteeltaan sykkivää. Kivun voimakkuus on yleensä kohtalainen tai voimakas, ja se estää normaaleja toimintoja. Fyysinen aktiivisuus, voimakkaat valot ja äänet sekä hajut yleensä pahentavat migreenipäänsärkyä.

Migreenin diagnostiikka perustuu puhtaasti sen tyypilliseen kliiniseen kuvaan ja muiden mahdollisten syiden poissulkuun. Diagnoosia ei voida varmentaa millään kuvantamismenetelmillä. Aivojen kuvantamistutkimuksissa ei todeta poikkeavaa, mutta niiden avulla voidaan toki poissulkea muut päänsärkyä aiheuttavat tilat. Siten migreenin diagnoosi on kliininen. Tärkeä on myös havaita, että neurologinen status on kohtauksien välillä normaali diagnostiikkaa pohdittaessa. Aurallisen ja aurattoman migreenin diagnostiset kriteerit IHS-kriteerien mukaisesti on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1. Kansainvälisen päänsärkyseuran (IHS) kriteerit auralliseen- ja aurattomaan migreeniin.**

<b>Auraton migreeni</b>
Potilaalla on ollut vähintään viisi päänsärkykohtausta, jotka kestävät 4–72 tuntia, ja kohtauksiin on liittynyt vähintään kaksi piirrettä A-ryhmästä, vähintään yksi piirre B-ryhmästä. Erotusdiagnostiikka on poissulkenut muut syyt.
A) Oireet -Särky on sykkivää -Särky on toispuoleista -Särky on kohtalaista tai kovaa ja estää normaaleja toimintoja -Fyysinen aktiivisuus pahentaa särkyä
B) Oireet -Pahoinvointi ja/tai oksentelu -Valonarkuus ja äänyliherkkyys
<b>Aurallinen migreeni</b>
Päänsärky täyttää samat kriteerit kuin auraton migreeni
Potilaalla on ollut vähintään kaksi kohtausta, joissa on esiintynyt kolme seuraavista piirteistä: -auraoire -auran kesto yli neljä minuuttia tai kaksi peräkkäistä auraa -aura ei kestä yli 60 minuuttia -auraa seuraa päänsärky alle 60 minuutissa

Erotusdiagnostiikkaa ajatellen on tärkeä erottaa jännityspäänsärky — väestön yleisin päänsärkytyyppi — migreenistä. Nämä kaksi päänsärkytyyppiä voivat kuitenkin myös esiintyä samanaikaisesti. Erotusdiagnostiikkaa auttavat seuraavat seikat: migreenissä päänsärky on kohtauksittaista, kun taas jännityspäänsärky on tasaisempaa ja jopa koko päivän kestävä jomotusta. Fyysinen aktiivisuus pahentaa migreeni särkyä, kun taas jännityspäänsärkyä se saattaa helpottaa. Lisäksi, jännityspäänsärkyyn ei liity ennako-oireita.

Hortonin neuralgian eli sarjoittaisen päänsärlyn (cluster) erottaminen migreenistä on myös tärkeää. Hoitoperiaatteet ovat täysin erilaiset näissä kahdessa päänsärkytyypissä, minkä vuoksi ne on todella tärkeä erottaa toisistaan. Migreenissä yleisesti käytetyt kipulääkkeet eivät juurikaan auta sarjoittaiseen päänsärkyyn. Englantilaisessa tutkimuksessa havaittiin, että cluster-päänsärlyn diagnoosi usein viivästyy, minkä vuoksi myös hoito kohdistetaan väärin <sup>16</sup>.

Edelleen, saksalaisessa tutkimuksessa kuvailtiin cluster-päänsärystä kärsivien potilaiden kliinistä kuvaa ja lääkehoitoa kohtauksen yhteydessä<sup>17</sup>. Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 246 cluster-potilasta. Tutkimus osoitti, että enemmistö potilaista koki toispuoleista (97,2 %) tai täysin yksipuoleista kipua (78,5 %). Suurimmassa osassa tapauksista kipua kuvattiin teräväksi (61,8 %). 31,3 % tapauksista kuvasi kivun pulsoivaksi. Lisäksi, lähes kaikilla potilailla (98,8 %) oli seuraavia oireilmentymiä kohtauksen yhteydessä: ptoosi, mioosi, nenän tukkoisuus, nuha ja/tai kasvojen hikoilu samanpuoleisesti kivun kanssa. 67,9 % potilaista ilmoitti levottomuutta sarjoittaisen päänsärkykohtauksen yhteydessä. Kun otetaan huomioon migreenille tyypillisiä piirteitä cluster-päänsäryssä, 23 % tapauksista kokivat auraoireen ennen kohtauksen alkua. Lisäksi tämä tutkimus osoitti, että huomattavalla osalla potilasta oirekirjoon kuuluivat ääni- tai valoyliherkkyys (61,2 %), kuten myös pahoinvointi ja oksentelu (27,8 %), jotka ovat tyyppioireita migreenikohtauksen yhteydessä.

Kun pohditaan päänsärlyn syytä, on myös ensisijaisen tärkeää poissulkea lukinkalvonalainen aivoverenvuoto ja aivokalvotulehdus. Migreenipotilaalla, jolla kohtaus ilmenee jollain tapaa eri tavoin kuin tyyppillisesti, on syytä pohtia myös muuta diagnoosia kuin migreeniä oireiden taustalla.

### **1.1.5 Hoito**

Migreenikohtauksen hoidon valintaan vaikuttavat kohtauksen vaikeusaste, pahoinvointi, oksentaminen, kohtauksen alkamisajankohta ja muut sairaudet. Osa migreenipotilaista tulee toimeen päänsärkynsä kanssa joko täysin ilman lääkkeitä tai vain vähäisen särkylääkityksen turvin. Usein migreenipotilaat tunnistavat jo kokemuksesta ärsykkeet, jotka saattavat laukaista kohtauksen tai pahentaa sitä. Siten tärkeä ennakoiva hoitomuoto onkin välttää mahdollisuuksien mukaan näitä ärsykejä, joista kirkas valo lienee tavallisin. Muita ärsykejä ovat muun muassa valvominen, alkoholi, epäsäännöllinen ruokailurytmi ja tietyt ruoka-aineet (esimerkiksi suklaa). Tietyillä ympäristöolosuhteilla voidaan osin helpottaa kohtauksen oireita. Yleensä migreenipotilas hakeutuukin kohtauksen aikana pimeään ja hiljaiseen ympäristöön lepäämään.

Migreenin lääkehoito voidaan jakaa kahteen pääryhmään: kohtauksen hoitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin sekä estohoitolääkkeisiin. Suurin osa migreenikohtauksista voidaan hoitaa tavallisella kipulääkkeellä. Yleisesti vahvuudeltaan mietojen ja kohtalaisten päänsärkykohtauksien hoidossa selvittää tavallisilla kipulääkkeillä, joista asetyylisalisyylihappo (ASA) ja parasetamoli ovat käytetyimpiä <sup>18</sup>. Muita kivun hoitoon soveltuvia lääkkeitä ovat ibuprofeeni, diklofenaakki, ketoprofeeni, naprokseeni ja tolfenaamihappo.

Potilaat, jotka kärsivät pahoinvoinnista kohtauksen yhteydessä, hyötyvät yleensä siitä, että kipulääkkeeseen yhdistetään pahoinvointilääke. Pahoinvointilääkkeistä erityisesti metoklopramidia on käytetty kohtauksien hoidossa. Sen on arveltu pahoinvointia estävän vaikutuksen lisäksi myös parantavan otetun kipulääkkeen imeytymistä <sup>19,20</sup>. Muista pahoinvointilääkkeistä ainakin proklooriperatsiinia on käytetty migreenikohtauksen hoitoon <sup>21,22</sup>. Euforisoivista analgeeteista eli huumaavista kipulääkkeistä ei ole hyötyä migreenikohtauksen hoidossa. Vahvuudeltaan voimakkaissa päänsärkykohtauksissa triptaanit ovat ensisijainen lääkeryhmä. Tärkeä seikka triptaanien käyttöprofiilia ajatellen on, että lääke on otettava välittömästi kohtauksen alettua, ei vasta sitten, kun tulehduskipulääke on todettu tehottomaksi. Kaikki triptaanit ovat serotoniinin 5-HT(1B/1D)-reseptorin agonisteja ja niiden toiminta perustuu vasokonstriktioon. Triptaaneita on lukuisia erilaisia, mutta sumatriptaani on näistä kaiketi käytetyin. Mikäli yhden triptaanin avulla ei saavuteta tuloksia tai sivuvaikutukset estävät käytön, voidaan kokeilla toisen ryhmän triptaania. Tulehduskipulääkkeen yhdistäminen triptaaniin on myös mahdollista, ja sen on katsottu parantavan tehoa verrattuna kumpaankin lääkkeeseen yksinään <sup>23</sup>. Esimerkkinä sumatriptaanin yhdistäminen naprokseeniin. Triptaanit voivat aiheuttaa haitallisia sivuvaikutuksia, joiksi luetaan yleensä väsymys, huimaus, raajojen tunnottomuus ja paineen tunne rintakehällä. Sepelvaltimotauti on vasta-aihe triptaanien käytölle.

Migreenikohtauksen lääkehoidon kannalta, tärkein seikka hoidon onnistumisessa on ottaa heti tarpeeksi suuri annos lääkettä ja mahdollisimman varhain, jo kohtauksen esioireisiin. Riittävän suuret kerta-annokset ovat tehokkaampia kuin useat pienet <sup>24,25</sup>. Akuutin migreenikohtauksen hoitoon on siis olemassa useita vaihtoehtoja. Jokainen migreenipotilas on kuitenkin yksilö, ja tärkeitä olisikin

löytää jokaiselle migreenipotilaalle sopivin ja tehokkain hoitomuoto. Hoito lähtee liikkeelle oikeasta diagnoosista, ja luottamuksellisesta potilas-lääkärisuhteesta. Lisäksi, kun tehokkain kohtauslääkitys on löydetty, on myös erityisen tärkeää seurata hoidon tehokkuutta. Tehokkuuden seurannassa hyödyllisenä työkaluna klinikolle on potilaan pitämä päänsärkypäiväkirja kohtauksista ja hoidon tehokkuudesta.

Migreenin estolääkitys tulee ajankohtaiseksi ja sen aloitusta on harkittava seuraavissa tilanteissa: 1) migreenikohtauksia esiintyy vähintään kolme kuukaudessa, särkypäiviä on vähintään viisi kuukaudessa, 2) migreenikohtaukset hankaloittavat jokapäiväistä elämää, 3) migreenikohtaukset ovat vaikeita ja potilaan on vaikea tottua niihin, sekä 4) migreenikohtausten akuuttihoito on hankalaa tehon vähäisyyden tai haittavaikutuksien takia. Ennen kuin estolääkitystä aloitetaan, on tärkeää poissulkea muut mahdolliset päänsäryn aiheuttajat, kuten jännityspäänsärky sekä särkylääkepäänsärky. Lisäksi, ennen estolääkityksen aloitusta olisi suotavaa pitää kuukauden verran päänsärkypäiväkirjaa. Estolääkitys on annettava riittävän pitkäksi ajanjaksoksi, jotta sen teho nähtäisiin. Hoitoaika on vähintään 2–3 kuukautta. Estolääkitykseen käytettäviä lääkkeitä on useita, mutta käytetyimpiä ovat beeta-salpaajat ja amitriptyliini. Molempien kohdalla lähdetään liikkeelle pienistä annoksista, joita nostetaan hitaasti ylemmäs. Muita estolääkkeinä käytettyjä lääkkeitä ovat reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, kalsiumsalpaajat, serotoniiniantagonistit sekä myös epilepsialääkkeinä käytetyt topiramaatti sekä natriumvalproaatti <sup>26</sup>.

### 1.1.6 Ennuste

Suomessa Käypä hoito -suositus ([www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)) tarjoaa laaja-alaisesti kliinisiä hoitosuosituksia. Lääkinnällinen hoito on korkealle kehittynyttä ja tarjoaa lukuisia hoitovaihtoehtoja. Tästä huolimatta migreenikohtausten hoito voi olla hyvin haastavaa. Tärkeätä on myös havaita, että pahimmillaan migreeni voi vaikuttaa negatiivisesti potilaan jokapäiväiseen elämään. Kansantaloudellisesti merkittäväksi sairaudeksi migreenin tekee sen suuri esiintyvyys ikävuosien 25 ja 55 välillä eli juuri silloin, kun ihminen on aktiivisimmillaan työelämässä <sup>27</sup>. Suomalaisessa tutkimuksessa selvitettiin migreenin aiheuttamaa haittaa ja kustannuksia <sup>28</sup>. Tutkimuksessa havaittiin, että työstä poissaoloja oli seuranta-aikana keskimäärin

yksi päivä potilasta kohden. Migreenin tuomat negatiiviset tekijät voivat myös vaikuttaa sosiaaliseen elämään ja perhesuhteisiin. Useimmiten migreenipotilaiden hoito onnistuu perusterveydenhuollossa. Toisinaan erikoislääkäritasoinen tietämys on kuitenkin tarpeen, kuten myös aivojen kuvantamistutkimukset. Mikäli epäily subaraknoidaalivuodosta herää, on potilas lähetettävä välittömästi erikoissairaanhoidon piiriin. Neurologin konsultaatio on tarpeen myös seuraavissa tilanteissa: päänsärky ilmenee vain tietyissä asennoissa, päänsärky ei vastaa lääkehoitoon tai kun päänsärky aiheuttaa työkyvyttömyyttä. Usein migreenin oireet lievittyvät ikävuosien kuluessa ja merkittävässä osassa väestöä päänsäryt voivat hävitä kokonaan keski-iässä. Kuitenkaan päänsäryn reaktivaatiot eivät ole harvinaisia myöhemmässä keski-iässä.

## **1.2. Nuorten aikuisten aivoinfarkti**

### **1.2.1 Määritelmät ja alatyypit**

World Health Organization (WHO) määrittelee aivoinfarktin seuraavasti: aivoinfarkti on kliinisen määritelmän mukaan äkillisesti kehittyvä oire tai löydös, joka viittaa paikalliseen tai yleistyneeseen aivojen toimintahäiriöön, kun sen kesto on enemmän kuin 24 tuntia tai kun oireisto johtaa kuolemaan tätä lyhyemmässä ajassa ilman viitettä tai osoitusta muusta kuin verenkiertoperäisestä syystä (koodit 430-434 ja 436-437 ICD9, ja I63 ICD10) <sup>29</sup>. TIA (transient ischemic attack) määritellään verenkiertohäiriöstä johtuvaksi paikalliseksi aivojen toiminnan häiriöksi ja toisen silmän näköhäiriöksi, jonka kesto on alle 24 tuntia <sup>30</sup>. Aivoinfarktin alatyyppejä luokiteltaessa, yleisimmin käytetyt etiologiset luokittelujärjestelmät ovat Stroke Databank <sup>31</sup>, Lausanne Stroke Registry classification <sup>32</sup> sekä Trial of ORG 10172 in acute Stroke Treatment (TOAST) <sup>33</sup>. Kuitenkin TOAST-luokittelujärjestelmää käytetään yleisimmin kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa. TOAST-luokitus jakaa aivoinfarktin viiteen alatyyppeihin: 1) suurten suonten ateroskleroosi, 2) kardioembolia, 3) pienten suonten tauti, 4) muu määritetty etiologia sekä 5) määrittämätön etiologia. Viimeksi mainittu määrittämättömän etiologian ryhmä jakaantuu edelleen kolmeen alaryhmään: a) kaksi tai yli kaksi mahdollista syytä, b) määrittämätön etiologia

laajoista etiologisista selvittelyistä huolimatta, sekä c) määrittämätön etiologia, jossa etiologiset selvittelyt ovat jääneet vajaiksi.

### 1.2.2 Epidemiologia ja riskitekijät

Aivohalvaus on maailmanlaajuisesti toiseksi yleisin kuolinsyy<sup>34</sup> ja kolmanneksi yleisin kuolinsyy Euroopassa ja Yhdysvalloissa<sup>35</sup>. Aivohalvauksen esiintyvyys kasvaa iän myötä. Suomessa yli 50 % aivohalvauspotilasta on yli 75-vuotiaita<sup>36</sup>. Tutkimustietoa nuorten aikuisten aivoinfarkteista ilmeni ensi kerran kirjallisuudessa 1940–, ja 1950-luvuilla pienten potilasaineistojen muodossa<sup>37</sup>. Nuorten aikuisten infarktien osuus on noin 6 % kaikista iskeemisistä aivoinfarkteista kehittyneissä maissa<sup>38</sup>. Systemaattinen katsaus, joka sisälsi 56 väestöpohjaista tutkimusta koskien aivohalvauksen esiintyvyyttä ja kuolemantapauksia aikavälillä 1970–2008, osoitti että aivohalvauksen esiintyvyys on vähentynyt 42 % korkean tulotason maissa ja kasvanut yli 100 % keskivertoisen tulotason maissa<sup>39</sup>. Tämä katsaus sisälsi myös kolme suomalaista väestöpohjaista tutkimusta, joissa aivoinfarktin esiintyvyys näytti laskeneen 359:stä 100:aan/100000. Kuitenkin alueelliset vaihtelut esiintyvyyksissä olivat merkittäviä. Italialainen yhteisöpohjainen tutkimus selvitti aivoinfarktin esiintyvyyttä ja ennustetta nuorilla aikuisilla (alle 45 vuoden ikäisillä)<sup>40</sup>. Tutkimus osoitti, että aivoinfarkti oli harvinainen tapahtuma nuorilla: 2 % kaikista aivoinfarkteista ilmeni nuorilla aikuisilla. Lisäksi todettiin, että aivoinfarkti oli vielä harvinaisempi tapahtuma alle 35 vuoden ikäisillä potilailla, vain 30,3 % nuorista potilaista kuului tähän ikäryhmään.

Maailmanlaajuisesti tiedetään, että nuorten aikuisten aivoinfarktien riskiprofiili on erilainen vanhempaan väestöön verrattuna. Muuntumattomiksi aivoinfarktin riskitekijöiksi luetaan ikä, rodulliset ja kansalliset tekijät, miessukupuoli, alhainen syntymäpaino ja positiivinen sukuhistoria TIA:n suhteen<sup>41</sup>. Edelleen, laajaan tieteelliseen näyttöön perustuen, muuntuvia ja hyvin dokumentoituja aivoinfarktin riskitekijöitä ovat kohonnut verenpaine, sydän-, ja verisuonisairaudet (sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimoiden ateroskleroosi, ja sydämen vajaatoiminta), diabetes, oireeton kaulavaltimon ahtauma, tupakointi, eteisvärinä, sirppisolupoikkeavuus, korkea kokonaiskolesteroli sekä korkea kolesterolin LDL (lowdensity lipoprotein) -pitoisuus, matala kolesterolin HDL (low high-density lipoprotein) -pitoisuus, ravintotekijät (suuri natriumin, ja matala kaliumin saanti



ravinnosta), lihavuus, fyysisen aktiivisuuden puute ja postmenopausaalinen hormonikorvaushoito <sup>41,42</sup>. Lisäksi, suuri joukko riskitekijöitä on tunnistettu, mutta niiden merkitys on vähemmän selvä edellisiin verrattuna. Tärkein niin kutsutuista huonommin dokumentoiduista riskitekijöistä on metabolinen syndrooma <sup>43</sup>. Muita riskitekijöitä ovat hankittu <sup>44-46</sup> tai synnynnäinen <sup>47-49</sup> veren lisääntynyt hyytymistäipumus, edeltävä infektio <sup>50</sup>, tulehdukselliset prosessit <sup>51</sup>, korkeat lipoproteiini tasot <sup>52</sup>, ehkäisytablettien käyttö <sup>53</sup>, alkoholin suurkulutus <sup>54</sup>, huumeiden väärinkäyttö <sup>55</sup>, aurallinen tai auraton migreeni <sup>56</sup> sekä obstruktiivinen uniapnea <sup>57</sup>.

Muutamia väestöpohjaisia tutkimuksia on julkaistu koskien nuorten aikuisten aivoinfarktin riskitekijöitä. Suomalainen tutkimus selvitti aivoinfarktin mahdollisia itsenäisiä riskitekijöitä ikäryhmässä 16–60-vuotiaat <sup>58</sup>. Tutkimukseen kuului yhteensä 506 aivoinfarktipotilasta. Tutkimustuloksina havaittiin, että kohonnut verenpaine, sydänsairaus, äskettäinen alkoholin suurkulutus, tupakointi, diabetes, migreenihistoria miesten keskuudessa ja naisten keskuudessa ehkäisytablettien käyttö yhdessä tupakoinnin kanssa olivat iskeemisen aivoinfarktin itsenäisiä riskitekijöitä. Samana vuonna kuin edellä mainittu suomalaistutkimus, julkaistiin australialainen tutkimus, joka vertaili nuorten aivoinfarktipotilaiden (ikäväli 15–55) riskiprofiilia samanikäisten ja samaa sukupuolta olevien henkilöiden kontrolliryhmään <sup>59</sup>. Yhteensä 201 ensimmäisen aivoinfarktin kokenutta potilasta kuului tutkimusasetelmaan. Aivoinfarktiin liittyviä riskejä arvioitiin laskemalla kerroinsuhteet (odds ratio). Tutkimuksessa tehtiin seuraavat havainnot: diabetes (OR 11.6), kohonnut verenpaine (OR 6.8), sydänsairaus (OR 2.7), tupakointi (OR 2.5) sekä pitkäaikainen runsas (> tai = 60 g/päivä) alkoholin kulutus (OR 15.3) olivat merkittäviä riskitekijöitä tässä ikäryhmässä.

Edelleen, ranskalaistutkimus (n = 94) tutki nuorten aikuisten aivoinfarktiin liittyviä riskitekijöitä ja havaitsi, että matala kolesterolin HDL-pitoisuus, miessukupuoli, tupakointi, kohonnut verenpaine ja ehkäisytablettien käyttö olivat itsenäisiä riskitekijöitä nuorten aikuisten aivoinfarkteissa <sup>60</sup>. Eräs väestöpohjainen tutkimus Isosta-Britanniasta arvioi aivoinfarktin riskitekijöitä nuorilla aikuisilla, mutta otti tutkimuksessa huomioon ainoastaan naiset (ikäväli 15–49) <sup>61</sup>. Hyvin samankaltaisia

sidonnaisuuksia riskitekijöitä ajatellen tehtiin myös tässä tutkimuksessa, kuten aiemmin mainituissa väestöpohjaisissa tutkimuksissa; riskitekijöiksi nimettiin sydänsairaus, runsas alkoholinkäyttö, diabetes, kohonnut verenpaine, migreeni, ja ehkäisytablettien käyttö.

Lopuksi, tuoreempi retrospektiivinen australialaistutkimus tutki 326 aivoinfarktipotilaan (ikäväli 15–50 vuotta) riskiprofiilia ja havaitsi, että yleisimpiä riskitekijöitä olivat dyslipidemiat, tupakointi, kohonnut verenpaine ja lihavuus. Tutkimus otti huomioon myös laittomien huumeiden käytön riskitekijänä, joka oli yleisempi nuoremmassa kohorttiryhmässä, kun taas vanhemmassa kohortissa diabetes ja kohonnut verenpaine olivat yleisempiä. Miesten keskuudessa oli enemmän alkoholin suurkuluttajia, kun taas naisten ryhmässä migreenipotilaita oli enemmän<sup>62</sup>.

### **1.2.3 Patofysiologia**

Aivoverenkierron säätely poikkeaa oleellisesti muiden elinten verenkierron säätelystä. Aivot vastaanottavat jatkuvasti noin 20 % sydämen pumppaamasta veritilavuudesta. Hermosolujen suuren ja jatkuvan hapentarpeen vuoksi aivoverenkierron on pysyttävä vakiona. Tukos valtimosta valtimeen tai tukos kardioembolian pohjalta voivat aiheuttaa tukkeen aivovaltimossa- tai valtimoissa, mikä johtaa siihen, että valtimon suonitusaluetta vastaava alue jää vaille verenkiertoa, eli ilman happea ja sokeria. Neuronit alkavat kuolla minuuttien kuluessa. Iskeemisen alueen keskellä (core) verenkierto laskee jopa nolnaan, ja mikäli rekanalisaatio ei tapahdu, iskeeminen alue menee kuolioon (infarkti). Kuitenkin raja-alueilla (penumbra) kollateraalisuonien ansiosta neuronit kestävät iskemiaa jopa useita tunteja.

### **1.2.4 Kliininen kuva**

Aivoinfarktin oireisto on laaja. Pääosa kaikista aivoinfarktin oireista ilmaantuu akuutisti, ja oireisto kehittyy huippuunsa muutamissa minuuteissa tai tunneissa. Diagnoosiin on päästävä nopeasti. Iskeeminen aivoinfarkti ja aivoverenvuoto voidaan erottaa toisistaan ainoastaan aivojen kuvantamisen avulla. Etiologiset

selvittelyt aloitetaan jo yhdessä diagnostiikan kanssa. On selvää, että infarktin sijainti määrittelee sen kliinisen kuvan.

Kliinikon kannalta on oleellista erottaa toisistaan etukierron (karotialueen) ja takakierron (vertebrobasilaarialueen) verenkiertohäiriöt. Aivoinfarkti paikantuu 80–90 %:ssa tapauksista karotialueelle, ja 10–20 %:ssa vertebrobasilaarialueelle. Yleisimpiä aivoinfarktin oireita ovat akuutti toispuoleinen motorinen tai sensorinen hemipareesi, kasvohermon alahaaran heikkous (alafasialispareesi), puheentuoton häiriöt (dysfasia ja dysartria), näköhäiriöt (esimerkiksi amaurosis fugax sekä homonyymi hemianopia), tasapainovaikeudet, huimaus, pahoinvointi, kaksoiskuvat, ja dysfagia eli nielemisvaikeus. Päänsärky ei ole tyypillinen oire aivoinfarktissa. Aivoverenvuodoissa, erityisesti lukinkalvonalaisessa aivoverenvuodossa, ensioireena saattaa olla kuitenkin räjähtävä päänsärky.

Etukierron aluetta ajatellen keskeisimpiä päävaltimoita ovat keskimäinen aivovaltimo (arteria cerebri media, MCA) sekä etummainen aivovaltimo (arteria cerebri anterior, ACA). Keskimäisen aivovaltimon (MCA) suonitusalue on aivoinfarktin tavallisin sijaintipaikka. Tyypillisimpiä MCA-suonitusalueen infarktin oireita ovat motorinen tai sensorinen hemipareesi (keskittyen yläraajoihin), sentraalinen facialispareesi, dysfasia, dysartria, homonyymi hemianopia sekä neglect oire, jolla tarkoitetaan toispuoleista tarkkaavaisuushäiriötä (huomiotta jättämistä). ACA-alueen infarkti on harvinaisempi, ja aiheuttaa yleensä motorisen tai sensorisen hemipareesin alaraajapainotteisesti. Lisäksi voi ilmetä virtsa- ja ulosteinkontinenssia.

Takakierron alueen infarkteissa kliininen kuva on selvästi erilainen etukierron alueen infarktioireisiin verrattuna. Diagnostikka on myös kliinikolle haastavampaa, koska takakierron alueen infarkteissa kliininen kuva on epämääräisempi ja luonteeltaan vaihteleva. Päävaltimot takakierrossa ovat nikamavaltimo (arteria vertebralis), kallonpohjavaltimo (arteria basilaris), takimmainen aivovaltimo (arteria cerebri posterior PCA), takimmainen alempi pikkuaivovaltimo (arteria inferior posterior cerebelli, PICA), etummainen alempi pikkuaivovaltimo (arteria inferior anterior cerebelli, AICA) sekä ylin pikkuaivovaltimo (arteria superior cerebelli, SCA).

Tyypillisiä takakierron infarktin oireita ovat akuutti voimakas huimaus, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, kaksoiskuvat, dysfagia, dysartria ja raajaoireet. Vaurionpuoleinen aivohermo-oireisto yhdessä vastakkaisen puolen raajapareesien kanssa on tyypillinen aivorungon infarktille. Kallonpohjavaltimon tromboosissa oirekuva on yleensä vakava: bilateraaliset raajaoireet/tetrapareesi, tajunnanhäiriöt, dysartria, ataksia, näköhäiriöt sekä löydöksenä positiivinen Babinskin refleksi bilateraalisesti. Pahimmillaan, basilaaritromboosi voi aiheuttaa niin kutsutun locked-in-syndrooman eli lukkotilan, jossa ainoastaan silmien vertikaaliset liikkeet ja tajunta ovat jäljellä.

Kliininen kuva on vaihteleva myös pikkuaivoinfarkteissa. Eräs tutkimus otti selvää 60 pikkuaivoinfarktipotilaasta kiinnittäen huomiota erityisesti ylemmän pikkuaivovaltimon (SCA) suonitusalueen infarkteihin<sup>63</sup>. 30 % pikkuaivoinfarkteista sijaitsi SCA-suonitusalueella, ja yleisimpiä oireita olivat tasapainohäiriöt (77,8 %), huimaus (72,2 %), ja oksentelu (55,6 %). Muita oireita olivat raajojen (77,8 %) ja vartalon (61,1 %) ataksia, nystagmus (55,6 %), ja dysartria (33,3 %). Toisaalta, yhdysvaltalainen retrospektiivinen tutkimus, joka sisälsi 66 pikkuaivoinfarktipotilasta, keskittyi vertailemaan potilaiden kliinistä kuvaa SCA- ja PICA-suonitusalueiden infarktien välillä<sup>64</sup>. Tutkimuksessa havaittiin, että SCA-suonitusalueen infarkteissa tasapainohäiriöt hallitsivat oirekuvan alkua, kun taas huimaus ja päänsärky olivat vähemmän yleisiä oireita. Viimeksi mainitut oireet hallitsivat taas PICA-suonitusalueen infarktin oirekuvaa. Lisäksi, SCA-infarkteissa taudinkuva oli yleensä benigni, kun taas PICA-infarkteihin liittyi useammin vakavia jälkioireita, kuten 19 %:ssa tapauksista aivorungon kompressiota turvotuksen myötä, mikä aiheutti kaikkiaan 4 kuolemaa.

Nuorten aikuisten aivoinfarktin kliininen kuva ei juurikaan eroa vanhempaan ikäryhmään verrattuna. Toki etiologinen profiili on erilainen nuorilla aikuisilla, minkä seurauksena infarktin vakavuus ja kliiniset ilmentyvät suonitusalueiden välillä voivat vaihdella.

Useissa nuorten aikuisten aivoinfarktien sijaintipaikkaa selvittävässä tutkimuksissa on todettu seuraavaa: etukierron alueen infarktien osuus vaihteli välillä 52–87 %, kun taas takakierron osuus vaihteli välillä 13–41 %<sup>65-74</sup>. Tutkimuksia, jotka

käsittelivät infarkteja sekä etu- että takakierron alueilla, löytyi neljä: osuudet vaihtelivat välillä 3–12 %<sup>65,67,69,74</sup>. Suurin osa infarkteista oli vasemman puoleisia (vasen 58–65 %, verrattuna oikeaan, 35–42 %), kun taas kolme tutkimuksista raportoivat bilateraalisista infarkteista<sup>66,71,73,74,75</sup>. Tutkimukset, jotka sisälsivät yksityiskohtaisempaa tietoa nuorten aikuisten infarktien sijainneista, osoittivat, että MCA-alueen infarkteja esiintyi välillä 52–86 %, ACA-alueen infarkteja välillä 0–5 %, takakierron alueen infarkteja (sisältäen pikkuaivoalueet mutta poissulkien PCA-alueen) välillä 5–38 %, ja PCA-alueella välillä 2–20 %<sup>65,68,70,71,73,74,75</sup>.

### 1.2.5 Hoito

Yleiset monialaiset hoitosuosituksot aivoinfarktin akuuttihoiossa eivät eroa nuorten aikuisten keskuudessa verrattuna vanhempaan ikäryhmään<sup>76</sup>. Nykykäsityksen mukaan useisiin satunnaistettuihin tutkimuksiin ja laajaan havaintotietoon perustuen laskimonsisäinen liuotushoito kudospfasminogeenin aktivaattorilla, alteplaailla, on ensisijainen hoitomuoto akuutissa iskeemisessä aivoinfarktissa, mikäli se päästään toteuttamaan ennen aikaikkunan (4,5 tuntia oireiden alusta) sulkeutumista<sup>77-81</sup>. Laskimonsisäinen trombolyyssihoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista, sillä hyöty vähenee viiveen kasvaessa.

Trombolyyssihoiosn merkittävimpiä vasta-aiheita ovat kallonsisäisen verenvuoto, aktiivinen vuoto tai lisääntynyt vuotoalttius, hallitsematon hypertensio, käynnissä oleva antikoagulaatiohoito, äskettäiset suuret kirurgiset toimenpiteet (alle kaksi viikkoa), aiempi aivoverenvuoto, aiempi SAV sekä oireiden alkamisajankohdan epäselvyys<sup>82</sup>. Tuore julkaisu selvitti laskimonsisäisen trombolyyssihoiosn turvallisuutta ja tehokkuutta nuorilla aivoinfarktipotilailla (ikäväli 18–50 vuotta), ja vertaili tuloksia ikäryhmään 51–80 vuotta<sup>83</sup>. Tutkimuksessa kiinnitettiin huomiota seuraaviin tekijöihin trombolyyssihoiosn toteutuksen jälkeen: oireenmukainen kallonsisäisen verenvuoto (SICH=symptomatic intracerebral hemorrhage), kuolleisuus sekä itsenäinen toiminnallisuus. Tutkimuksessa tehtiin seuraavat havainnot: 18–50-vuotiaista 11,7 %:lla SICH ilmeni 0,6 %:lla kun vanhemmassa vertailuryhmässä sama luku oli 1,9 %. Kolmen vuoden kuolleisuus oli nuoressa ikäryhmässä 3,9 %, vanhemmassa ikäryhmässä 14,4 %. Toiminnallisuuden suhteen luvut olivat 72,1 % ja 54,5 %.

Tutkimuksen loppupäätelminä voitiin todeta, että trombolyyssihoito alteplaasilla on turvallista nuorten aikuisten aivoinfarktin hoidossa ja että nuoret hyötyvät merkittävästi enemmän hoidosta verrattuna vanhempaan ikäryhmään.

Sekundaaripreventio on myös tärkeä osa aivoinfarktin hoitoa. Lukuisien näyttöön perustuvien tutkimusten perusteella, nuorten aivoinfarktipotilaiden ennaltaehkäisevä hoito ei eroa vanhempaan ikäryhmään verrattuna <sup>84</sup>. Ennaltaehkäisevä hoito sisältää terveelliset elämäntavat (painon pudotus, ravitsemukselliset muutokset, fyysinen aktiivisuus, tupakoinnin lopettaminen sekä alkoholin käytön vähentäminen), antikoagulaatiohoidon korkean riskin kardioemboliapotilaalla sekä suurten suonten ateroskleroosin huomioon ottaminen <sup>84</sup>. Nuorten aikuisten aivoinfarktin etiologia on kuitenkin usein erilainen vanhempaan ikäryhmään verrattuna, mikä asettaa myös sekundaaripreventiolle haasteensa. Tietyt tilanteet, kuten optimaalinen ehkäisevä lääkehoito dissekaation jälkeen, oletettu patent foramen ovale tai perinnöllinen hyytymismekanismien häiriö infarktin taustalla tai raskaudenaikainen aivoinfarkti, tuovat klinikolle oman haasteensa.

### 1.2.6 Ennuste

Tietämys nuorten aivoinfarktipotilaiden pitkäaikaisennusteesta on vielä vaillinaista. Kuitenkin tutkimuksia toiminnallisista hoitotuloksista, infarktin uusiutumisesta, kuolleisuudesta, elämänlaadusta sekä sosiaalisista seurauksista aivoinfarktin jäljiltä on julkaistu kahden viime vuosikymmenen aikana. On kuitenkin pidettävä mielessä, että näissä tutkimuksissa nuorten osuus on aliedustettuna, ja sen vuoksi aivan suoria päätelmiä tuloksista ei voida tehdä. Potilaiden kliinistä toiminnallista lopputulosta aivoinfarktin jäljiltä arvioitaessa, on käytössä useita perusteltuja arviointiasteikoita. Yleisimmin käytettyjä asteikkoja ovat Glasgow Outcome Scale (GOS) <sup>85</sup>, modified Rankin Scale (mRS) <sup>86-88</sup> sekä Barthel Index (BI) <sup>89</sup>.

Suomalaistutkimus analysoi nuorten aivoinfarktipotilaiden, ikä 15–49 vuotta, 5 vuoden kuolleisuutta <sup>90</sup>. Tutkimukseen kuului yhteensä 731 potilasta. 78 näistä kuoli 5 vuoden seurannan aikana. Yhden vuoden kumulatiivinen kuolleisuusriski oli 4,7 %. Keskimääräinen vuosittainen kuolleisuus oli 2,2 %, ja kumulatiivinen 5 vuoden kuolleisuusriski oli 10,7 % tutkimusaineistossa. Aivoinfarktin etiologiaa

ajatellen ne potilaat, joilla oli suurten suonten ateroskleroosi tai kardioembolia, olivat yleisesti suuremmassa riskissä kuolla verrattuna potilaisiin, joilla oli pienten suonten tauti, määrittämätön etiologia tai muu määritetty etiologia. Lopputuloksena tässä tutkimuksessa voitiin todeta, että vaikkakin kuolleisuus nuorten aivoinfarktipotilaiden keskuudessa oli pieni, on olemassa tiettyjä helposti tunnistettavia tekijöitä (kuten maligniteetit, sydänsairaudet, runsas alkoholin käyttö, etenevä infektio, tyypin 1 diabetes, lisääntyvä ikä ja suurten suonten ateroskleroosi), jotka ovat yhteydessä kuolleisuuteen. Ottaen huomioon nuorten aikuisten pitkän edessä olevan elämän, olisi tärkeitä tunnistaa edellä mainittuja tekijöitä, koska niihin voidaan vaikuttaa eri tavoin.

Toinen, myöskin suomalainen tutkimus selvitti toistuvia iskeemisiä tapahtumia (iskeeminen aivoinfarkti, sydäninfarkti, ja nämä kaksi yhdessä) ja niitä ennustavia tekijöitä nuorilla aikuisilla, jotka olivat läpikäyneet ensimmäisen aivoinfarktinsa <sup>91</sup>. Yhteensä 807 potilasta seurattiin (keski-ikä, 41,5 ± 7,4 vuotta; 62,9 % miehiä). Tutkimus havaitsi, että kumulatiivinen uusitumisaste oli 9,4 % ei-fataalin ja fataalin aivoinfarktin kohdalla, ja 11,5 % yhdistelmätapausten (aivoinfarkti ja sydäninfarkti) kohdalla. Kumulatiivinen riski ei-fataalille tai fataalille aivoinfarktille oli 3,0 % ensimmäisenä vuotena, 6,6 % kolmen vuoden aikana ja 9,4 % viiden vuoden aikana. Iskeemisen tapahtuman uusitumista ennustavia tekijöitä ajatellen, uusituvan aivoinfarktin riski oli suurempi (noin 3 kertaa) potilailla, joiden iskeemisen aivoinfarktin etiologia oli suurten suonten ateroskleroosi. Lisäksi, mitä enemmän potilaalla oli hyvin dokumentoituja riskitekijöitä, sitä suurempi oli kumulatiivinen riski uusiutuville iskeemisille tapahtumille. Tästä esimerkkinä potilaat, joilla oli 4 tai enemmän riskitekijöitä ja heidän uusiutumisasasteensa oli 26,1 %, kun taas potilailla, joilla oli 1 tai useampi riskitekijä, vastaava luku oli 5,7 %. Aikaisempi TIA, tyypin 1 diabetes, suurten suonten ateroskleroosi ja verenpainetta alentavien lääkkeiden käyttö, olivat yhteydessä uusiutuvaan ei-fataaliin tai fataaliin aivoinfarktiin tässä analyysissä. Lisäksi yli 40 vuoden ikä, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, perifeerinen valtimotauti, tupakointi ja hypertensio olivat yhteydessä yhdistelmätapahtumaan (aivoinfarkti ja sydäninfarkti) <sup>91</sup>.

### 1.3. Mahdolliset yhteydet migreenin ja aivoinfarktin välillä

Aivoinfarktin ja migreenin välistä yhteyttä on selvitetty useissa tutkimuksissa ja tutkittu useista eri näkökulmista. Yhteyden varmistaminen vaatii kuitenkin edelleen tutkimustyötä. Yksittäisiä tapauselostuksia migreeniin liittyvistä aivoinfarkteista on julkaistu ensi kerran jo 1970-luvulla <sup>92</sup>. 1990-luvulla alkoi ilmestyä ensimmäisiä tutkimuksia asian tiimoilta, ja nykypäivään mennessä tieteellinen tutkimustieto aiheesta vain lisääntyy. Migreenin ja aivoinfarktin tilastollisesta yhteydestä on julkaistu kolme kohorttitutkimusta, kymmenen tapaus-verrokkitutkimusta, useita aivojen kuvantamistutkimuksia sekä meta-analyysejä. Kaikissa kolmessa kohorttitutkimuksessa migreeni suurensi riskiä sairastua aivoinfarktiin yli kaksinkertaisesti kontrollihenkilöihin verrattuna <sup>93-95</sup>. Varhaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa vuonna 1989 selvitettiin aurallisen migreenin (MA) ja aurattoman migreenin (MO) esiintyvyyttä 89 aivoinfarktipotilaan ja 189 verrokin aineistossa <sup>96</sup>. Tutkimuksessa havaittiin, että 13 %:lla aivoinfarktipotilasta oli aurallinen migreeni, kun taas kontrolliryhmässä vastaava luku oli vain 5 %. Aurattoman migreenin esiintyvyydessä ei todettu eroa ryhmien välillä. Yhteenvetona yhdeksän tapaus-verrokkitutkimuksen löydöksistä <sup>96-104</sup> todettiin seuraavaa: kolmessa tutkimuksessa, jotka ottivat huomioon kaikki ikäryhmät, ei löydetty suurentunutta riskiä migreenin ja aivoinfarktin välillä. Kaikissa tutkimuksissa havaittiin kuitenkin suurentunut riski aivoinfarktin ja migreenin välillä nuorten naispotilaiden keskuudessa. Riski oli suurempi naisilla, joilla oli aurallinen migreeni <sup>99</sup>, ja riski edelleen kasvoi naisilla, jotka tupakoivat <sup>99</sup>, naisilla, jotka käyttivät hormonaalista ehkäisyä <sup>99</sup> sekä naisilla, jotka tupakoivat ja käyttivät hormonaalista ehkäisyä <sup>102</sup>. Taulukossa 2 on koottu yhteen tärkeimpiä tutkimuksia koskien aivoinfarktin ja migreenin välistä yhteyttä <sup>105</sup>. Edellä mainituissa tapaus-verrokkitutkimuksissa aivoinfarktin ja migreenin yhteys todennettiin erityisesti nuorilla naisilla, mutta päinvastaista informaatiota löytyy kahdesta suomalaisesta tapaus-verrokkitutkimuksesta, joissa todettiin suurentunut aivoinfarktin riski erityisesti migreeniä sairastavien miesten keskuudessa <sup>58,106</sup>. Näistä aikaisemmassa tutkimuksessa vuodelta 1997 todettiin nuorilla aivoinfarktin saaneilla miehillä olleen migreeniä kaksi kertaa yleisemmin kuin verrokeilla, mutta naisilla vastaavaa ei todettu <sup>58</sup>.



Varhaisempi meta-analyysi arvioi migreenin sekä sydän- ja verisuonisairauksien (mukaan lukien aivohalvaus, sydäninfarkti sekä kuolema sydän- ja verisuonisairaudesta johtuen) välistä yhteyttä <sup>107</sup>. Meta-analyysi perustui kaiken kaikkiaan yhdeksään tutkimukseen, jotka selvittivät migreenin ja iskeemisen aivoinfarktin välistä yhteyttä. Analyysin tuloksena todettiin merkittävästi suurempi riski aivoinfarktiin aurallista migreeniä sairastavien potilaiden keskuudessa verrattuna potilaisiin, joilla oli auraton migreeni. Lisäksi riski oli suurempi naisilla kuin miehillä, ja alle 45 vuoden ikä, hormonaalisten ehkäisytablettien käyttö ja tupakointi lisäsivät riskiä entisestään.

Useat aivojen kuvantamistutkimuksiin perustuvat tutkimukset ovat myös selvittäneet migreenin ja aivoinfarktin välistä yhteyttä <sup>108-114</sup>. Nämä tutkimukset ovat osoittaneet aivojen kuvantamistutkimusten avulla lisääntyneitä valkean aineen muutoksia aivoissa migreenipotilailla verrattuna kontrollihenkilöihin. Seitsemään tapaus-verrokkitutkimukseen perustuva meta-analyysi osoitti, että migreenipotilailla oli valkean aineen muutoksia MRI- kuvassa noin nelinkertaisesti enemmän terveisiin verrokkeihin nähden <sup>115</sup>. Hollantilainen tutkimus vuodelta 2004 aiheutti paljon kohua löydöksellään ja uutinen pääsi jopa Yhdysvalloissa pääuutislähetyksiin <sup>116</sup>. Tutkimuksessa oli 161 aurallista migreeniä sairastavaa potilasta, 134 auratonta migreeniä sairastavaa potilasta, ja 140 tervettä verrokkia. Kenelläkään ei ollut tiedossa olevaa aivoverenkiertohäiriötä. Koehenkilöille tehtiin aivojen magneettikuvaus. Neuroradiologit tulkitsivat magneettikuvat kiinnittäen erityisesti huomiota subkliinisten aivoinfarktien ja valkean aineen poikkeavuuksien määrään. Infarkteja todettiin 8,1 %:lla migreenipotilaista ja 5,0 %:lla verrokeista, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Sen sijaan aivojen takaverenkierron alueella ero verrokkeihin nähden oli merkitsevää, ja löydöksen havaittiin vahvistuvan migreenin aktiivisuuden lisääntyessä. Niillä potilailla joilla oli vähintään yksi migreenikohtaus kuukaudessa, aivoinfarktin riski oli yhdeksänkertainen verrokkeihin nähden.

Mekanismi, jolla migreeni lisää aivoinfarktin riskiä, ei ole tiedossa. Hypoteeseja tästä mekanismista on kuitenkin olemassa <sup>117</sup>. Ensimmäinen hypoteesi olettaa mekanismin johtuvan migreeni-infarktista, mutta näiden esiintyvyys on liian matala selittääkseen pelkästään suurentuneen riskin. Lisäksi tapaus-

verrokkitutkimuksissa aivoinfarktut esiintyivät useimmiten migreenikohtausten välisenä aikana<sup>98,99</sup>. Toinen hypoteesi ottaa huomioon kaulavaltimon dissekaation sekä sydämen eteisväliseinän avoimen soikean aukon (patent foramen ovale, PFO). Kaksi tapaus-verrokkitutkimusta osoittivat, että migreeni oli kaksi kertaa yleisempi potilailla, joilla oli todettu kaulavaltimon dissekaatio verrattuna terveisiin verrokeihin<sup>118,119</sup>. Dissekaatioiden määrä migreenipotilailla on kuitenkin liian matala selittääkseen pelkästään lisääntyneen aivoinfarktiriskin. PFO on riskitekijä aivoinfarktille<sup>120</sup>, ja sillä voi olla kaksisuuntainen yhteys myös auralliseen migreeniin. Kolme pientä retrospektiivistä tapaus-verrokkitutkimusta osoittivat, että PFO oli kahdesta kolmeen kertaan yleisempi aurallista migreeniä sairastaville henkilöillä verrattuna terveisiin verrokeihin<sup>121-123</sup>. Niin ikään, aivoinfarktipotilaista<sup>124,125</sup> aurallinen migreeni oli kaksi kertaa yleisempi niillä, joilla oli myös PFO. Mielenkiintoinen yksityiskohta on osoitettu useassa tutkimuksessa, joiden mukaan soikean aukon sulkeminen olisi yhteydessä migreenikohtausten vähenemiseen<sup>123,126,127</sup>. Kolmas hypoteesi esittää, että migreeni olisi yleisesti aivoinfarktin riskiä kasvattava tekijä – erityisesti nuorilla naisilla. Kuitenkin ajatellen estrogeenivaikutusta riskiä kasvattavana tekijä on ristiriita olemassa siinä suhteessa, että estrogeenin vaikutus on voimakkain aurattomassa migreenissä kun taas aivoinfarktin yhteys on suurempi aurallisessa migreenissä<sup>128</sup>. Ottaen huomioon tavanomaiset verisuoniin kohdistuvat riskitekijät, hollantilainen väestöpohjainen tutkimus osoitti, että potilailla, jotka sairastivat aurallista migreeniä, oli myös epäedullinen kolesteroliprofiili sekä korkea verenpaine verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut migreeniä<sup>129</sup>. Päinvastaisiakin löydöksiä kuitenkin on; kaksi tutkimusta osoitti käänteisen yhteyden migreenin ja verenpaineen välillä<sup>130,131</sup>.

Useisiin tutkimuksiin perustuen voidaan todeta, että aurallinen migreeni karkeasti kaksikertaistaa riskin sairastua aivoinfarktiin. Tämä löydös on erityisesti osoitettu nuorilla naisilla. Samankaltaista ei ole löydetty aurattoman migreenin ja aivoinfarktin välillä. Lisääntyntä riskiä ei voida selittää ainoastaan yhden tekijän perusteella. PFO ja kaulavaltimodissekaatio saattavat lisätä riskiä. Silti, PFO ja dissekaatio eivät kykene itsenäisinä tekijöinä selittämään lisääntyntä riskiä. Tarkka mekanismi migreenin ja aivoinfarktin välillä on siten vielä selvittämättä.

**Taulukko 2. Avainasemassa olevia tutkimuksia koskien migreenin ja aivoinfarktin välistä yhteyttä. Taulukko mukailtu Suomen lääkärilehdestä 2008, Artto.<sup>105</sup>**

<b>Tutkimus, vuosi, lähdeviite</b>	<b>Aivoinfarkti potilaat</b>	<b>Verrokkit</b>	<b>Relatiivinen riski</b>
Heinrich, 1989, <sup>96</sup>	89 (18–65-vuotiaita)	178	1.8
Tzourio, 1993, <sup>98</sup>	212 (18–80-vuotiaita)	212	1.3
Marini, 1993 <sup>132</sup>	308 (15–44-vuotiaita)	308	1.9
Tzourio, 1995, <sup>99</sup>	72 (alle 45-vuotiaita naisia)	173	3.5
Lidegaard, 1995, <sup>100</sup>	497 (15–44-vuotiaita)	1370	2.8
Carolei, 1996, <sup>101</sup>	308 (15–44-vuotiaita)	591	1.9
Haapaniemi, 1997, <sup>58</sup>	506 (16–60-vuotiaita)	345	2.1
Chang, 1999, <sup>102</sup>	291 (20–44-vuotiaita)	736	3.5
Donaghy 2002, <sup>133</sup>	86 (20–44-vuotiaita)	214	2.9
Schwaag, 2003, <sup>104</sup>	160 (alle 46-vuotiaita)	160	2.1

## 2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli tutkia migreenin ja aivoinfartin välistä yhteyttä nuorilla aikuisilla ja

- 1) selvittää migreenin esiintyvyys nuorilla aivoinfarktipotilailla Helsingin Nuorten Aivoinfarkti Arkistossa
- 2) selvittää, onko migreenipotilaiden ja migreeniä sairastamattomien potilaiden välillä eroavaisuuksia, ja mikäli on, minkälaisia
- 3) analysoida lukumäärät ja ominaisuudet potilaista, joiden
  - (a) iskeeminen aivoinfarkti mahdollisesti on sidoksissa migreeniin, ja
  - (b) iskeeminen aivoinfarkti täyttää IHS-kriteeristön migreeni-infarktista.

## 3. POTILAAT JA MENETELMÄT

Tutkimukseen osallistuvat potilaat tunnistettiin tietokonehauulla Helsingin yliopistollisen keskussairaalan (HYKS) elektronisesta potilastietokannasta, ja kaikkien potilaiden kliiniset asiakirjat analysoitiin.

### 3.1 Potilasvalinta

Potilaiden katsottiin olevan soveltuvia tutkimukseen, mikäli he täyttivät seuraavat kriteerit:

- 1) Ikä aivoinfarktin alussa 15–49-vuotta
- 2) Pysyvästi HYKSn sairaanhoitopiiriin kuuluva asukas aivoinfarktin alussa
- 3) Kyseessä oli potilaan ensimmäinen aivoinfarkti aikavälillä 1.1.1994–31.5.2007.
- 4) Iskeeminen aivoinfarkti, joka varmennettu aivojen tietokonetomografia- ja/tai aivojen magneettikuvauksella
- 5) Potilaat, joilla ei ole merkkejä iskeemisestä aivoinfarktista aivojen tietokonetomografiakuvauksessa tai aivojen magneettikuvassa, mutta kliinisen diagnoosin on tehnyt neurologi, jolla on kokemusta aivoinfarktidiagnoosista.

Edellä mainittuja kriteerejä käyttäen haku tunnisti yhteensä 1261 potilasta.

Tästä ryhmästä jätettiin edelleen ulkopuolelle 253 potilasta käyttäen seuraavaa poissulkukriteeristöä:

- 1) Ikä aivoinfarktin alussa alle 15 vuotta tai yli 49 vuotta
- 2) Kotikunta ei ollut HYKSn sairaanhoitopiirin sisällä
- 3) Transient ischemic attack (TIA), johon ei liittynyt aivoinfarktilöydöksiä aivojen tietokonetomografia- kuvasta eikä magneettikuvasta
- 4) Iskeemistä aivoinfarktia ei todennettu aivojen tietokonetomografiatutkimuksella eikä magneettitutkimuksella, ja diagnoosi perustui kliinisiin löydöksiin, joita ei ollut tehnyt aivoinfarkti-diagnoosin tekoon kokemuksen omaava neurologi
- 5) Iskeemisen aivoinfarktin syy oli sekundaarinen tai iatrogeeninen, kuten lukinkalvonalainen aivoverenvuoto (SAV), aivolaskimotukos, elvyttäminen, pään trauma, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai karotisendarterektomia.

### 3.2 Määritelmät

#### a) Iskeeminen aivoinfarkti

World Health Organization (WHO) määrittelee aivoinfarktin seuraavasti: aivoinfarkti on kliinisen määritelmän mukaan äkillisesti kehittyvä oire ja/tai löydös, joka viittaa paikalliseen tai yleistyneeseen aivojen toimintahäiriöön, kun sen kesto on enemmän kuin 24 tuntia tai kun oireisto johtaa kuolemaan tätä lyhyemmässä ajassa ilman viitettä tai osoitusta muusta kuin verenkiertoperäisestä syystä <sup>29</sup>.

#### b) Migreeni

Migreeni määriteltiin kansainvälisen päänsärkyseuran (IHS) kriteeristön mukaisesti <sup>1</sup>.

#### c) Riskitekijät

Lihavuus määriteltiin käyttämällä kehon painoindeksiä (body mass index, BMI). Lihavilla yksilöillä BMI on  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , kun taas ylipainoisilla yksilöillä BMI on  $\geq 25$  ja  $< 30 \text{ kg/m}^2$ . Hyperkolesterolemia lisättiin potilaan riskitekijöihin, mikäli käytössä oli kolesterolitasoa alentava lääke aivoinfarktin alussa tai mikäli plasman kokonaiskolesteroli määrä oli  $\geq 5 \text{ mmol/l}$ . Hypertriglyseridemiaksi määriteltiin

kokonaistriglyseridiarvo  $\geq 2$  mmol/l. Hypertoniaksi määriteltiin kaksoimittauksella eri ajankohtina todettu verenpainearvo, joka oli systolisen paineen osalta  $\geq 140$  mmHg ja diastolisen paineen osalta  $\geq 90$  mmHg, tai mikäli potilaalla oli verenpainetta alentava lääkitys jo käytössä. Diabetes mellitus (DM) jaettiin tyypin 1 diabetekseen (DM1) ja tyypin 2 diabetekseen (DM2).

Potilaat määriteltiin nykyisiksi tupakoitsijoiksi, jos he polttivat säännöllisesti mutta myös, mikäli he olivat lopettaneet tupakoinnin alle vuoden aikana aivoinfarktin alusta. Alkoholin käyttö jaettiin kahteen ryhmään: alkoholin käyttö alle 200 g/viikko ja yli 200 g/viikko. Jälkimmäinen luokiteltiin alkoholin suurkulutukseksi ja sitä pidettiin riskitekijänä. Akuutiksi alkoholin käytöksi luokiteltiin tilanne, jossa käyttö oli tapahtunut 24 tunnin sisällä ennen aivoinfarktin alkua. Huumeiden käyttö otettiin myös huomioon, mikäli potilas oli käyttänyt laittomia huumeita yhden kuukauden sisällä aivoinfarktin alkua edeltävästi. Seuraavat hyytymistekijätutkimukset toteutettiin useimmille potilaille: aPC-resistenssi, Factor V Leidenmutaatio, protrombiinigeenin mutaatio, lupus antikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet, proteiini C, proteiini S ja antitrombiini III. Hematologisen häiriön omaavat potilaat myös tunnistettiin. Historia sydänsairauksien osalta tutkittiin laajasti. Sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimotauti, aiempi sydäninfarkti sekä erityisesti sydäninfarkti kuuden kuukauden sisällä aivoinfarktin alkua edeltävästi, sydämen vajaatoiminta sekä krooninen tai paroksysmaalinen eteisvärinä rekisteröitiin. Sukuhistoriaan perustuen, sydän- ja verisuonikuolleisuus aivoinfarktia lukuunottamatta otettiin huomioon riskitekijänä. Ne potilaat tunnistettiin, joilla oli historiassaan TIA (transient ischemic attack) -kohtaus tai mahdollisen historian aivoverenvuodosta (ischemic cerebral hemorrhage, ICH), subaraknoidaalivuodosta (SAV) tai subduraalisesta verenvuodosta. TIA (transient ischemic attack) määriteltiin verenkiertohäiriöstä johtuvaksi paikalliseksi aivojen toiminnanhäiriöksi ja toisen silmän näköhäiriöksi, jonka kesto on alle 24 tuntia<sup>30</sup>. Sukuhistoria aivoverenkiertohäiriöiden osalta otettiin myös huomioon riskitekijänä: ne potilaat tunnistettiin, joiden ensimmäisen asteen (< 60-vuotiaat) sukulaisilla oli ollut iskeeminen aivoinfarkti. Suun kautta otettavien ehkäisytablettien käyttö sekä hormonikorvaushoito sisällytettiin myös riskitekijöihin, mikäli potilas oli käyttänyt jompaa kumpaa lääkitystä vähintään kuuden kuukauden ajan ennen aivoinfarktin

alkua. Ehkäisy pillereiden käyttö yhdessä tupakoinnin kanssa katsottiin merkittäväksi riskitekijäksi. Edelleen, seuraavat riskitekijät rekisteröitiin: obstruktiivinen uniapnea, äskettäinen tai akuutti infektio, aktiivinen maligniteetti kuukauden sisällä aivoinfarktin alkua edeltävästi, raskaus ja postpartaalivaihe.

#### d) Kuvantamismenetelmät

Kaikille potilalle tehtiin aivojen kuvantamistutkimus. Ensimmäinen ja ensisijainen tutkimus, jonka kaikki aivoinfarktipotilaat kävivät läpi, oli aivojen tietokonetomografiatutkimus (TT). MRI oli ensisijainen kuvantamistutkimus elektiivisessä kuvantamisessa. Lisäksi tilanteesta riippuen tehtiin kaulavaltimoiden ultraäänitutkimus, MRA, transtorakaalinen sydämen ultraäänitutkimus ja transesofageaalinen sydämen ultraäänitutkimus, mikäli etiologian selvittely sitä vaati.

#### e) Etiologia ja TOAST-luokittelu

Aivoinfarktin etiologian ja alatyypin määrittelemiseen käytettiin tässä tutkimuksessa Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) –luokittelua (katso taulukko 3) <sup>33</sup>. Migreenipotilaiden keskuudessa, mikäli IHS-kriteeristö oli migreeni-infarktin osalta asianmukaisesti täytetty ja muut etiologat poissuljettu, migreeni-infarkti luokiteltiin muuksi määritetyksi etiologiaksi (TOAST 4). Yhteensä 4 potilasta migreenipotilaiden ryhmästä täytti IHS-kriteeristön mukaisen määritelmän migreeni-infarktista ja siten heidät sijoitettiin TOAST-4-ryhmään. Migreenipotilaat, jotka kävivät läpi iskeemisen aivoinfarktin eikä muuta mahdollista etiologiaa tunnistettu, mutta eivät täyttäneet IHS-kriteeristön mukaista määritelmää migreeni-infarktista, luokiteltiin määritämättömän etiologian ryhmään (TOAST 5). IHS-kriteeristön täyttävät migreeni-infarkti potilaat, joilla oli todettu PFO, luokiteltiin ryhmään kaksi tai usempi syy tunnistettu (TOAST 5a).

Migreeni-infarkti määriteltiin käyttäen IHS-kriteeristöä migreeni-infarktista: ”yksi tai useampi migreenin auraoire yhdistettynä iskeemiseen aivoleesioon sopivalla aivoalueella, joka on todennettu aivojen kuvantamismenetelmillä” <sup>1</sup>. Lisäksi IHS-kriteeristön mukaiset diagnostiset kriteerit migreeni-infarktille ovat seuraavanlaiset: 1) potilaan sen hetkinen aurallisen migreenin kohtaaminen on tyypillinen aikaisempiin kohtauksiin verrattuna mutta yksi tai useampi auraoire kestää kauemmin kuin 60

minuuttia, 2) kuvantamistutkimuksilla voidaan osoittaa aivoinfarkti neuroanatomisesti oireisiin korreloivalla alueella ja, 3) muut etiologiset syyt on poissuljettu. Viimeistä kriteeriä sovellettiin tarkasti: infarktipotilaan aivoinfarktia ei pidetty puhtaasti migreeni-infarktina, mikäli potilaalla todettiin lisäksi PFO.

Tutkimuksessa analysoitiin tarkemmin seuraavaksi esitettyjä kahta potilasryhmää ja heitä verrattiin potilaisiin, jotka eivät sairasta migreeniä:

Ryhmä 1: Aurallista ja auratonta migreeniä sairastavat potilaat, iskeemisen infarktin etiologiasta riippumatta

Ryhmä 2: Potilaat, joiden ensisijainen tai toissijainen etiologia aivoinfarktille oli liitoksissa migreeniin. Potilaat, joiden aivoinfarktia edelsi migreenipäänsärky tai aurooire, mutta IHS-kriteeristö migreeni-infarktista ei täytynyt, sisällytettiin tähän ryhmään.

Jälkimmäinen ryhmä luonnollisesti sisälsi ne neljä potilasta, joiden aivoinfarkti täytti IHS-kriteerien mukaisen määritelmän migreeni-infarktista.

### **Taulukko 3. TOAST-luokittelu akuutin iskeemisen aivoinfarktin alatyypeistä**

1	Suurten suonten ateroskleroosi
2	Kardioembolia
3	Pienten suonten ateroskleroosi (lakuuna infarkti)
4	Muu määritetty etiologia
5	Määrittämätön etiologia
5a	Kaksi tai useampi syytä tunnistettu
5b	Etiologia tuntematon, kattavat tutkimukset
5c	Etiologia tuntematon, vaillinaiset tutkimukset



#### f) Tilastollinen analysointi

Tutkimustiedot on ilmoitettu potilaiden lukumääränä ja prosenttiosuuksina. Ryhmien suhteita vertailtiin käyttäen chi-square ja Fisher's exact -testejä. Ryhmien välistä ikää vertailtiin käyttäen Mann-Whitneyn U-testiä. Tilastolliseen analysointiin käytettiin SPSS 20 for Macintosh (IBM Inc., Armonk, USA) -ohjelmaa. Two-sided probability -arvon  $<0.005$  katsottiin olevan tilastollisesti merkittävä.

## 4. TULOKSET

### 4.1 Esiintyvyys

Potilasrekisterin 1008 nuoresta aivoinfarktipotilaasta (380 naista, keski-ikä  $39.9 \pm 8.1$ , ja 628 miestä, keski-ikä  $42.1 \pm 7.2$ ) yhteensä 173:lla (17,2 %) potilaalla, ikävälillä 15–49 vuotta, oli migreenidiagnoosi. Migreenipotilaat olivat merkittävästi nuorempia ( $39.4 \pm 8.0$  versus  $41.7 \pm 7.5$  :  $P < 0.001$ ).

### 4.2 Demografiset ominaisuudet

Iskeemisen aivoinfarktin sairastaneista 173 migreenipotilaasta (keski-ikä  $39.4 \pm 8.0$  vuotta) oli miehiä 61 (keski-ikä  $41.4 \pm 7.9$  vuotta) ja naisia 112 (keski-ikä  $38.3 \pm 7.8$  vuotta). Potilaita, joiden ikä sijoittui välille 15–34 vuotta, kutsuttiin nuoriksi-nuoriksi, kun taas potilaita ikäväliltä 35–49 vuotta kutsuttiin vanhoiksi-nuoriksi. Viimeksi mainittu ryhmä muodosti enemmistön: 126 potilasta 173:sta, ja siten 47 potilasta kuului nuorten-nuorten ryhmään. Nuorin aivoinfarktipotilas tässä tutkimuksessa oli 18-vuotias nainen, mutta nuorin potilas, jonka infarkti täytti IHS-kriteeristön migreeniaivoinfarktin suhteen, oli 20-vuotias mies. Kummassakin ikäryhmässä vallitsi naisten enemmistö: 23,4 % nuorista-nuorista potilasta oli miehiä ja 76,6 % naisia. 39,7 % vanhoista-nuorista potilaista oli miehiä ja 60,3 % naisia. Aurallista migreeniä sairastavia potilaita oli 73 (48 naista), auratonta migreeniä sairastavia potilaita 16 (5 miestä), ja 84 potilaan kohdalla tieto migreenin tyypistä puuttui.

### 4.3 Riskitekijät

Taulukoissa 4a ja 4b esitetään vertailu riskitekijöistä migreenipotilaiden välillä (Taulukko 4a), ja niiden migreenipotilaiden riskitekijäprofiili, joiden iskeeminen infarkti oli sidoksissa migreeniin (Taulukko 4b).

Migreeniä sairastavien aivoinfarktipotilaiden joukossa ( $n=173$ ), yleisimmäksi riskitekijäksi osoittautui migreenin näköaura (42,2 %). Seuraavaksi yleisimmät riskitekijät olivat hyperkolesterolemia (39,3 %), tupakointi (37,6 %), hypertensio (28,3 %), sukuhistoria mistä tahansa infarktista (17,9 %), hypertriglyseridemia (17,3 %), ehkäisytablettien käyttö (16,2 %), äskettäinen tai akuutti infektio (12,1 %), alkoholin suurkulutus (10,4 %) ja lihavuus (9,2 %). Migreeniä sairastavilla naisilla riskiprofiiliin kuului useammin aurallinen migreeni, hyperkolesterolemia, äskettäinen tai akuutti infektio, tyypin 1 diabetes ja akuutti alkoholin käyttö, kun

taas migreeniä sairastavilla miehillä riskitekijöihin lukeutui useammin hypertriglyseridemia, hypertensio, tyypin 2 diabetes sekä alkoholin suurkulutus. Lisäksi sydän- ja verisuonisairaudet, kuten sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta ja perifeerinen valtimotauti, olivat yleisempiä miesten keskuudessa. Tupakointi taas oli yleisempää naisilla. Paroksysmaalista tai kroonista flimmeriä esiintyi ainoastaan miesten keskuudessa. TIA osoittautui myös suhteellisen yleiseksi riskitekijäksi (11,6 %) migreenipotilailla, ja oli yleisempi naisilla.

Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypertensio, lihavuus, tupakointi ja TIA olivat yleisimpiä riskitekijöitä vanhemmassa ikäryhmässä (vanhat-nuoret). Lisäksi seuraavat riskitekijät esiintyivät ainoastaan vanhassa ikäryhmässä: sepelvaltimotauti, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, perifeerinen valtimotauti ja diabetes. Kuten voi olettaa, ehkäisy pillereiden käyttö oli yleisempää nuoressa ikäryhmässä, kun taas hormonikorvaushoito vanhemmassa ikäryhmässä.

Migreenipotilaista joiden infarkti oli sidoksissa migreeniin (n=28), 67,9 %:lla oli aurallinen migreeni. Tästä seuraavaksi yleisimmät riskitekijät olivat tupakointi (35,7 %), hyperkolesterolemia (35,7 %), ehkäisy pillereiden käyttö (25,0 %) sekä sydän- ja verisuonisairaus perheessä (21,4 %). Kaikki edellä mainitut riskitekijät olivat yleisempiä naisilla kuin miehillä. Tupakointi, auraoire ja ehkäisy pillereiden käyttö olivat yleisempiä riskitekijöitä nuoressa ikäryhmässä, kun taas hyperkolesterolemia vanhemmassa ikäryhmässä.

Seuraavassa ovat niiden neljän potilaan ominaisuudet, joiden infarkti täytti IHS-kriteeristön migreeniaivoinfarktista (2 naista, 2 miestä):

**Potilas 1:** 23-vuotias nainen, jonka ainoa riskitekijä oli aurallinen migreeni.

**Potilas 2:** 37-vuotias nainen, jonka riskitekijät olivat: lihavuus, hyperkolesterolemia, tupakointi, ja ehkäisy pillereiden käyttö.

**Potilas 3:** 24-vuotias mies, jonka ainoa merkittävä riskitekijä oli aurallinen migreeni. Lisäksi potilas oli käyttänyt kerran laittomia huumeita, mutta tästä oli kulunut enemmän kuin yksi kuukausi ennen infarktin alkua.

**Potilas 4:** 20-vuotias mies. Tupakoitsija ja laittomien huumeiden käyttäjä (oli käyttänyt huumeita kaksi viikkoa ennen infarktin alkua). Lisäksi potilaalla oli ollut akuutti infektiio (sinuiitti).

Taulukko 4a. Migreeniä sairastaneiden potilaiden riksitekijät eri sukupuoli- ja ikäryhmissä (n=173)

\* Osoittaa tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä

	Kaikki (n=173)	Miehet (n=61)	Naiset (n=112)	Nuoret-nuoret, ikä 15-34 (n=47)	Vanhat-nuoret, ikä 35-49 (n=126)
Aurallinen migreeni (%)	73 (42.2)	25 (41.0)	48 (42.9)	21 (44.7)	52 (41.3)
Hyperkolesterolemia (kokonaiskolesteroli taso > tai = 5.0) (%)	68 (39.3)	28 (45.9)	40 (35.7)	11 (23.4) *	57 (45.2) *
Tupakoitsija tai lopettanut < 1 vuosi ennen infarktin alkua (%)	65 (37.6)	22 (36.1)	43 (38.4)	18 (38.3)	47 (37.3)
Hypertensio (%)	49 (28.3)	25 (41.0) *	24 (21.4) *	3 (6.4)	46 (36.5)
Sydän- ja verisuonitauti perheessä (%)	40 (23.1)	15 (24.6)	25 (22.3)	8 (17.0) *	32 (25.4) *
Mikä tahansa halvaus perheessä (%)	31 (17.9)	13 (21.3)	18 (16.1)	3 (6.4)	28 (22.2)
Hypertriglyseridemia (kokonais triglyseridi > tai = 2.0) (%)	30 (17.3)	17 (27.9) *	13 (11.6) *	4 (8.5)	26 (20.6)
Ehkäisy pillereiden käyttö (%)	26 (15.0)	0 (0.0)	26 (23.2)	15 (31.9)	11 (8.7)
Äskettäinen tai akuutti infektio (%)	21 (12.1)	5 (8.2)	16 (14.3)	6 (12.8)	15 (11.9)
Historiassa TIA (%)	20 (11.6)	8 (13.1)	12 (10.7)	3 (6.4)	17 (13.5)
Alkoholia > 200g/viikko (alkoholin suurkulutus) (%)	18 (10.4)	14 (23.0)	4 (3.6)	1 (2.1) *	17 (13.5) *
Lihavuus (BMI >30) (%)	16 (9.2)	8 (13.1)	8 (7.1)	3 (6.4)	13 (10.3)
Sydän- ja verisuonisairaus (%)	12 (6.9)	9 (14.8) *	3 (2.7) *	0 (0.0) *	12 (9.5) *
Akuutti alkoholin käyttö (%)	11 (6.4)	4 (6.6)	7 (6.2)	3 (6.4)	8 (6.3)
Obstruktiivinen uniapnea (%)	8 (4.6)	7 (11.5) *	1 (0.9) *	0 (0.0)	8 (6.3)
Diabetes tyyppi 2 (%)	7 (4.0)	4 (6.6)	3 (2.7)	0 (0.0)	7 (5.6)
Hormonikorvaushoito (%)	6 (3.5)	0 (0.0)	6 (5.4)	0 (0.0)	6 (4.8)
Sepelvaltimotauti (%)	5 (2.9)	3 (4.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	5 (4.0)
Sydämen vajaatoiminta (%)	5 (2.9)	4 (6.6) *	1 (0.9) *	0 (0.0)	5 (4.0)
Raskaus ja lapsivuodeaika (%)	5 (2.9)	0 (0.0)	5 (4.5)	4 (8.5) *	1 (0.8) *
Faktori V Leiden mutaatio (%)	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (5.9)
Krooninen tai paroksysmaalinen flimmeri (%)	4 (2.3)	4 (6.6) *	0 (0.0) *	0 (0.0)	4 (3.2)
Antikardiolipiini vasta-aineet (%)	3 (2.5)	2 (5.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.9)
Aiempi sydänfarkti (%)	3 (1.7)	2 (3.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.4)
Perifeerinen valtimotauti (%)	3 (1.7)	3 (4.9) *	0 (0.0) *	0 (0.0)	3 (2.4)
Diabetes tyyppi 1 (%)	3 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.4)
Historiassa ICH, SAV tai subduraalihakematooma (%)	2 (1.2)	1 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
Protrombiini geenin mutaatio (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
Positiivinen Lupus antikoagulantti (%)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.3)
Malignteetti 1 vuoden sisällä ennen infarktin alkua (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)
Laittomien huumeiden käyttö 1 kk ennen infarktia (%)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
Sydäninfarkti 6 kk ennen infarktia (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Taulukko 4b. Migreeni-infarktin sairastaneiden potilaiden riskitekijät eri sukupuoli- ja ikäryhmissä (n=28)

\* Osoittaa tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä

	Kaikki (n=28)	Miehet (n=8)	Naiset (n=20)	Nuoret-nuoret, Ikä 15-34 (n=17)	Vnhat-nuoret, Ikä 35-49 (n=11)
Aurallinen migreeni (%)	19 (67.9)	5 (62.5)	14 (70.0)	10 (58.8)	9 (81.8)
Tupakoitsija tai lopettanut < 1 vuosi ennen infarktin alkua (%)	10 (35.7)	3 (37.5)	7 (35.0)	8 (47.1)	2 (18.2)
Hyperkolesterolemia (kokonaiskolesterolitaso > tai = 5.0) (%)	10 (35.7)	2 (25.0)	8 (40.0)	3 (17.6) *	7 (63.6) *
Ehkäisy pillereiden käyttö (%)	7 (25.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	4 (23.5)	3 (27.3)
Sydän- ja verisuonitauti perheessä (%)	6 (21.4)	1 (12.5)	5 (25.0)	3 (17.6)	3 (27.3)
Äskettäinen tai akuutti infektio (%)	5 (17.9)	2 (25.0)	3 (15.0)	3 (17.6)	2 (18.2)
Hypertensio (%)	3 (10.7)	1 (12.5)	2 (10.0)	0 (0.0) *	3 (27.3) *
Mikä tahansa halvaus perheessä (%)	2 (7.1)	1 (12.5)	1 (5.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
Hypertriglyseridemia (kokonais triglyseridi > tai = 2.0) (%)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
Alkoholia > 200g/viikko (alkoholin suurkulutus) (%)	2 (7.1)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
Akuutti alkoholin käyttö (%)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
Obesiteetti (BMI>=30(%))	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
Historiassa TIA (%)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Hormonikorvaushoito (%)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Raskaus tai lapsivuodeaika (%)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
Laittomien huumeiden käyttö 1kk ennen infarktia (%)	1 (3.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)

#### 4.4 Riskitekijäprofiilin eroavaisuudet migreeniä sairastavien ja migreeniä sairastamattomien potilaiden välillä

Yksi tärkeä tavoite tässä tutkimuksessa oli selvittää, miten aivoinfarktin sairastaneet migreenipotilaat eroavat infarktipotilaista, joilla ei ole migreeniä. Taulukossa 4c vertaillaan riskitekijöitä näiden kahden ryhmän välillä: iskeemisen aivoinfarktin sairastaneet potilaat, joilla oli migreeni (M+), ja iskeemisen aivoinfarktin sairastaneet potilaat, joilla ei ollut migreeniä (M-). Lisäksi taulukossa 4c esitetään kaikkien iskeemisen infarktin sairastaneiden potilaiden riskitekijäprofiili (n=1008).

Migreenipotilaiden joukossa yleisimmäksi riskitekijäksi osoittautui aurallinen migreeni (n=173, 42,2 %, n=28 67,9 %), kun taas hyperkolesterolemia oli yleisin riskitekijä migreeniä sairastamattomilla infarktipotilailla (47,2 %). Hyperkolesterolemia oli kuitenkin toiseksi yleisin riskitekijä migreenipotilailla (39,3 %). Tupakointi osoittautui yleiseksi infarktin riskitekijäksi molemmissa potilasryhmissä, mutta oli vielä merkittävämpi riskitekijä migreeniä sairastamattomien ryhmässä (45,6 %). Hypertensio oli myös huomattavasti yleisempi infarktin riskitekijä migreeniä sairastamattomien potilaiden joukossa (41,3 %), verrattuna migreenipotilaisiin (28,3 %). Tyypin 2 diabeteksen osalta riskiprosentti oli melko samankaltainen molemmissa ryhmissä, mutta tyypin 1 diabetes sen sijaan oli yleisempi migreeniä sairastamattomien ryhmässä. Mielenkiintoinen ja merkittävä ero näiden kahden potilasryhmän välillä tuli esille ehkäisypillereiden käytön osalta: ehkäisypillereiden käyttö infarktin riskitekijänä oli yleisempi migreenipotilaiden joukossa (15,0 %) ja vähemmän yleinen migreeniä sairastamattomien ryhmässä (5,0 %).

**Taulukko 4c. Riskitekijäprofiilin eroavaisuudet migreeniä sairastavien (M+) ja migreeniä sairastamattomien infarktipotilaiden (M-) välillä. \* Osoittaa tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä**

	Kaikki (n=1008)	M+ (n=173)	M- (n=835)
Aurallinen migreeni (%)	74 (7.3)	73 (42.2)	0 (0.0)
Hyperkolesterolemia (kokonaiskolesteroli taso> tai = 5.0) (%)	462 (45.8)	68 (39.3)	394 (47.2)
Tupakoitsija tai lopettanut< 1 vuosi ennen infarktia (%)	446 (44.2)	65 (37.6)	381 (45.6)
Hypertensio (%)	394 (39.1)	49 (28.3) *	345 (41.3) *
Sydän- ja verisuonisairaus perheessä (%)	228 (22.6)	40 (23.1) *	188 (22.5) *
Mikä tahansa halvaus perheessä (%)	128 (12.7)	31 (17.9)	97 (11.6)
Hypertriglyseridemia (kokonais triglyseridi > tai = 2.0) (%)	204 (20.2)	30 (17.3)	174 (20.8)
Ehkäisy pillereiden käyttö(%)	68 (6.7)	26 (15.0)	42 (5.0)
Äskettäinen tai akuutti infektio (%)	132 (13.1)	21 (12.1)	111 (13.3)
Historiassa TIA (%)	90 (8.9)	20 (11.6)	70 (8.4)
Alkoholia > 200g/viikko (alkoholin suurkulutus) (%)	143 (14.2)	18 (10.4)	125 (15.0)
Obesiteetti (BMI >30 (%))	107 (10.6)	16 (9.2)	91 (10.9)
Sydän- ja verisuonisairaus (%)	103 (10.2)	12 (6.9)	91 (10.9)
Akuutti alkoholin käyttö (%)	89 (8.8)	11 (6.4)	78 (9.3)
Obstruktiivinen uniapnea (%)	38 (3.8)	8 (4.6)	30 (3.6)
Tyyppin 2 diabetes (%)	60 (6.2)	7 (4.0)	53 (6.3)
Hormonikorvaushoito (%)	17 (1.7)	6 (3.5) *	11 (1.3) *
Sepelvaltimotauti (%)	49 (4.9)	5 (2.9)	44 (5.3)
Sydämen vajaatoiminta (%)	48 (4.8)	5 (2.9)	43 (5.1)
Raskaus tai lapsivuodeaika (%)	10 (1.0)	5 (2.9) *	5 (0.6) *
Faktori V Leiden mutaatio (%)	26 (5.4)	4 (3.7)	22 (5.9)
Krooninen tai paroksysmaalinen flimmeri (%)	42 (4.2)	4 (2.3)	38 (4.6)
Antikardiolipiini vasta-aineet (%)	18 (3.3)	3 (2.5)	15 (3.6)
Aiempi sydäninfarkti (%)	37 (3.7)	3 (1.7)	34 (4.1)
Perifeerinen valtimotauti (%)	18 (1.8)	3 (1.7)	15 (1.8)
Tyyppin 1 diabetes (%)	44 (4.4)	3 (1.7)	41 (4.9)
Historiassa ICH, SAV tai subduraalihakemooma (%)	16 (1.6)	2 (1.2)	14 (1.7)
Protrombiini geenin mutaatio (%)	4 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.0)
Positiivinen Lupus antikoagulantti (%)	19 (3.6)	1 (0.8)	18 (4.4)
Maligniteetti 1 vuoden sisällä ennen infarktin alkua (%)	16 (1.6)	1 (0.6)	15 (1.8)
Laittomien huumeiden käyttö 1 kk ennen infarktin alkua (%)	13 (1.3)	1 (0.6)	12 (1.4)
Sydäninfarkti 6 kk ennen infarktia (%)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.5)



#### 4.5 Etiologinen luokittelu

Taulukko 4d. esittelee tilastotiedot etiologisista ryhmistä kaikkien potilaiden, migreenipotilaiden ja migreeniä sairastamattomien potilaiden joukoissa. TOAST-ryhmät on esitetty yksityiskohtaisemmin tässä taulukossa verrattuna TOAST-määritelmiin, jotka esiteltiin aiemmin.

Pienen riskin sydänembolisaatio oli yleisempi etiologia migreenipotilaiden joukossa. Tämä saattaa olla yhteydessä siihen, että PFO on sidoksissa migreeniin. Edelleen, korkean riskin sydänembolisaatio oli yleisempi etiologia migreeniä sairastamattomien potilaiden ryhmässä. Suurten suonten ateroskleroosi oli yleisempi etiologia migreeniä sairastamattomien potilaiden joukossa (8,5 %).

**Taulukko 4d. Etiologiset ryhmät**

TOAST-ryhmä	Kaikki (n=1008) (%)	M+ (n=173) (%)	M- (n=835) (%)
Nikamavaltimon dissekaatio	84 (8.3)	17 (9.8)	67 (8.0)
Suurten suonten ateroskleroosi	76 (7.5)	5 (2.9)	71 (8.5)
Sydänembolisaatio – matala riski (esimerkiksi PFO)	98 (9.7)	29 (16.8)	69 (8.3)
Ei dissekaatiota	107 (10.6)	25 (14.5)	82 (9.8)
Kaksi tai enemmän syytä tunnistettu	333 (33.0)	60 (34.7)	273 (32.7)
Sisemmän kaulavaltimon dissekaatio	71 (7.0)	11 (6.4)	60 (7.2)
Sydänembolisaatio – korkea riski (eteisvärinä)	100 (9.9)	8 (4.6)	92 (11.0)
Pienten suonten tauti	139 (13.8)	18 (10.4)	121 (14.5)

#### 4.6 Kuvantamislöydökset

Aivojen tietokonetomografia (TT) tehtiin 159 (91,9 %) potilaalle migreenipotilaiden joukosta (n=173). Aivojen magneettikuvaus (MRI) tehtiin yhteensä 140 potilaalle (80,9 %), ja näistä se tehtiin 112 (64,7 %) potilaalle 2 viikon kuluessa infarktioireiden jälkeen, 27 (15,6 %) potilaalle yli kaksi viikkoa infarktioireiden jälkeen ja 1 (0,6%) potilaalle ennen infarktia. Kaulavaltimoiden doppler-ultraäänitutkimus tehtiin yhteensä 104 (60,1 %) potilaalle: 75 (43,3 %) potilaalle kahden viikon sisällä oireiden alun jälkeen, 28 (16,2 %) potilaalle yli kahden viikon jälkeen oireiden alusta ja 1 (0,6 %) potilaalle ennen infarktia. MRA tehtiin 106 (61,3 %) potilaalle. Suurimmalle osalle potilasta (51,4 %) MRA tehtiin kahden viikon sisällä infarktioireiden alun jälkeen. Yhteensä 135 (78,0 %) potilaalle tehtiin verisuonitutkimukset kahden viikon sisällä infarktioireiden alun jälkeen. Sydämen ultraäänitutkimus tehtiin 105 (60,7 %) potilaalle. Tarkalleen ottaen; transtorakaalinen sydämen ultraäänitutkimus 71 (41,0 %) potilaalle, transesofagiaalinen sydämen ultraäänitutkimus 5 (2,9 %) potilaalle, ja molemmat 29 (16,8 %) potilaalle. Lisäksi väriainetestit tehtiin kaiken kaikkiaan 63 (36,4 %) potilaalle.

Kun otetaan huomioon kaikki potilaat tässä tutkimuksessa (n=1008), infarktien verisuonitusalueet saatiin selville kaikkien tapausten kohdalla. Kuitenkin tieto infarktin tarkemmasta sijainnista tai lateralisuudesta puuttui 35 potilaalta (3,5 %).

Suurin osa migreenipotilailla (n=173) todetuista infarkteista sijaitsi takakierron alueella (52,6 %), 45,1 % etukierron alueella, ja 2,3 %:lla potilasta sekä taka- että etukierron alueella. Tarkat sijainnit migreeniä sairastavien aivoinfarktipotilaiden (n=173) todetuista infarkteista sekä muut kuvantamisominaisuudet on esitetty taulukossa 4e. Lisäksi taulukossa vertaillaan kuvantamislöydöksiä migreenipotilaiden (M+) ja potilaiden, jotka eivät sairasta migreeniä (M-), välillä.

**Taulukko 4e. Aivojen kuvantamislydökset migreeniä sairastavien infarktipotilaiden (M+) joukossa verrattuna infarktipotilaisiin, joilla ei ole migreeniä (M-). \* Osoittaa tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä**

<b>Verisuonitusalue</b>	M+ (n=173)	M- (n=835)	Kaikki (n=1008)
Etukierto (%)	78 (45.1) *	457 (54.7) *	535 (53.1)
Takakierto (%)	91 (52.6) *	337 (40.4) *	428 (42.5)
Molemmat (%)	4 (2.3) *	41 (4.9) *	45 (4.5)
<b>Infarktien sijainti</b>			
Vasen aivopuolisko (%)	79 (47.0)	373 (46.3)	452 (46.5)
Oikea aivopuolisko (%)	78 (46.4)	344 (42.7)	422 (43.4)
Molemmat (%)	11 (6.5)	88 (10.9)	99 (10.2)
<b>Infarktien alueet</b>			
Yksi	169 (97.7)	780 (93.4)	949 (94.1)
Kaksi	3 (1.7)	44 (5.3)	47 (4.7)
Kolme	1 (0.6)	11 (1.3)	12 (1.2)
<b>Koko</b>			
Pieni	85 (49.4) *	353 (42.4) *	438 (43.6)
Keskikokoinen	55 (32.0) *	223 (26.8) *	278 (27.7)
Suuri posteriorinen	19 (11.0) *	105 (12.6) *	124 (12.4)
Suuri anteriorinen	13 (7.6) *	151 (18.1) *	164 (16.3)
<b>Hemisfääri tai multiple</b>			
Hemisphere	119 (68.8)	597 (71.5)	716 (71.0)
Multiple	54 (31.2)	238 (28.5)	292 (29.0)
<b>Pikkuaivot tai multiple</b>			
Cerebellum	31 (17.9)	162 (19.4)	193 (19.1)
Multiple	142 (82.1)	673 (80.6)	815 (80.9)
<b>Aivorunko tai multiple</b>			
Brainstem	21 (12.1)	98 (11.7)	119 (11.8)
Multiple	152 (87.9)	737 (88.3)	889 (88.2)

Aivoinfarktipotilailla, joiden infarkti oli sidoksissa migreeniin (n=28), enemmistö infarkteista paikantui takakierron alueelle (67,9 %) ja merkittävästi pienempi osuus etukierron alueelle (28,6 %). Taulukko 4f esittää infarktien tarkat sijainnit ja muut kuvantamisominaisuudet migreeni-infarktin sairastaneiden potilaiden joukossa (n=28) ja vertailee löydöksiä potilaisiin, joiden infarkti ei ollut sidoksissa migreeniin.

**Taulukko 4f. Aivojen kuvantamislöydökset migreeni-infarktin sairastaneiden potilaiden (n=28) joukossa verrattuna infarktipotilaisiin, joiden infarkti ei ollut sidoksissa migreeniin (n= 980).**

\* Osoittaa tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä

Verisuonitusalue	M+ (n=28)	M- (n=980)	Kaikki (n=1008)
Etukierto (%)	8 (28,6) *	527 (53,8) *	535 (53,1)
Takakierto (%)	19 (67,9) *	409 (41,7) *	428 (42,5)
Molemmat (%)	1 (3,6) *	44 (4,5) *	45 (4,5)
<b>Infarktien sijainti</b>			
Vasen aivopuolisko (%)	15 (53,6)	437 (46,2)	452 (46,5)
Oikea aivopuolisko (%)	12 (42,9)	410 (43,4)	422 (43,4)
Molemmat (%)	1 (3,6)	98 (10,4)	99 (10,2)
<b>Infarktien alueet</b>			
Yksi	27 (96,4)	922 (94,1)	949 (94,1)
Kaksi	1 (3,6)	46 (4,7)	47 (4,7)
Kolme	0 (0,0)	12 (1,2)	12 (1,2)
<b>Infarktin koko</b>			
Pieni	12 (42,9)	426 (43,6)	438 (43,6)
Keskikokoinen	10 (35,7)	268 (27,5)	278 (27,7)
Suuri posteriorinen	4 (14,3)	120 (12,3)	124 (12,4)
Suuri anteriorinen	2 (7,1)	162 (16,6)	164 (16,3)
<b>Hemisfääri tai multiple</b>			
Hemisfääri	22 (78,6)	694 (70,8)	716 (71,0)
Multiple	6 (21,4)	286 (29,2)	292 (29,0)
<b>Pikkuaivot tai multiple</b>			
Pikkuaivot	5 (17,9)	188 (19,2)	193 (19,1)
Multiple	23 (82,1)	792 (80,8)	815 (80,9)
<b>Aivorunko tai multiple</b>			
Aivorunko	1 (3,6)	118 (12,0)	119 (11,8)
Multiple	27 (96,4)	862 (88,0)	889 (88,2)

#### **4.7 Kliininen kuva potilailla, joiden iskeeminen aivoinfarkti on yhteydessä migreeniin**

Migreenikohtausten ominaisuudet olivat tiedossa 26 aivoinfarktipotilaalta koko 28 potilaan joukosta. Naisten enemmistö todettiin niiden potilaiden ryhmässä, joiden aivoinfarktin etiologia sisälsi tai osittain sisälsi migreenin. Lisäksi nuoret-nuoret-potilaat olivat enemmistössä verrattuna vanhoihin-nuoriin potilaisiin. 26 potilaasta, 19 oli aurallinen migreeni, 6 auraton migreeni ja yhden potilaan kohdalla migreenin tyypistä ei ollut tietoa. Yhteensä 10 potilaalla oli sekä migreeni että PFO.

Yleisimmät oireet ennen aivoinfarktia olivat päänsärky, näköhäiriöt, puutumisoire, halvausoireet, huimaus, pahoinvointi ja oksentelu. Yleisesti tilanne ennen infarktia oli kuten normaalissa migreenikohtauksessa, mutta kohtaus oli kuitenkin paljon voimakasoisempi ja jollakin tapaa erilaisempi verrattuna tavanomaiseen kohtaukseen. Esimerkkinä tästä yksi potilas, jonka oireet olivat kuin tavallisessa migreenikohtauksessa, oikeanpuoleinen päänsärky sekä oikeanpuoleinen skotooma, mutta tässä tapauksessa päänsärky ilmenikin vasemmanpuoleisena. Yhdellä potilaista oireet olivat kuin tavanomaisessa migreenikohtauksessa, mutta lisäksi oireisiin lukeutui poikkeuksellisen voimakas oksentelu.

Yhteensä 16 potilaalla päänsärky oli ensimmäinen oire ennen aivoinfarktia, 7 potilaalla ei ollut lainkaan päänsärkyä ja yhdeltä potilaalta tämä tieto puuttui. Potilaat, jotka eivät kokeneet päänsärkyä ennen infarktia, raportoivat yleensä seuraavanlaisia oireita: puutumisoireet, hemipareesi, dysfasia, näköhäiriöt, skotooma, näköaura ja pahoinvointi. Suurimmalla osalla potilaista (73,9 %), joiden oireet olivat selvillä, oli oireena näköhäiriöt. Kolmen potilaan kohdalla oirekuvasta ei ollut tietoa.

## 5. POHDINTA

Niiden 1008 nuoren aivoinfarktipotilaan joukosta, jotka tunnistettiin tähän tutkimukseen, löytyi 173 (17,2 %) potilasta, joiden kohdalla täyttyivät migreenin kriteerit. Naiset olivat enemmistössä sekä nuorena- että vanhassa ikäryhmässä. Vanhojen-nuorten ikäryhmä muodosti enemmistön. 28 nuoren aivoinfarktipotilaan (16,2 %) kohdalla aivoinfarktin etiologia oli sidoksissa migreeniin. Kaiken kaikkiaan 4 potilasta (2,3%) täytti IHS-kriteeristön migreeni-infarktista. Nuorin potilas, jonka aivoinfarkti täytti IHS-kriteeristön migreeni-infarktista, oli 20-vuotias mies. Aurallinen migreeni oli yleisin infarktin riskitekijä migreenipotilaiden ryhmässä (n=173) sekä potilailla, joiden infarktin etiologia oli sidoksissa migreeniin (n=28). Migreeniä sairastavien aivoinfarktipotilaiden (n=173) joukossa enemmistö infarkteista sijaitsi takakierron alueella (52,0 %). Samankaltainen löydös tehtiin niiden potilaiden kohdalla, joiden infarktin etiologia oli sidoksissa migreeniin (n=28): suurin osa infarkteista sijaitsi takakierron alueella (69,2 %) ja merkittävästi pienempi osa etukierron alueella (26,9 %).

Tutkimuksessa analysoitiin migreeniä sairastavien nuorten aivoinfarktipotilaiden (n=173) esiintyvyyttä, demografisia ominaisuuksia, riskitekijöitä, etiologiaa sekä aivojen kuvantamislöydöksiä. Lisäksi mahdollisuutena oli verrata löydöksiä ryhmään nuoria aivoinfarktipotilaita, jotka eivät sairastaneet migreeniä (n=835). Riskitekijäprofiilissa näiden kahden potilasryhmän välillä ilmeni muutama mielenkiintoinen ero. Migreenipotilaiden joukossa yleisimmäksi riskitekijäksi osoittautui aurallinen migreeni (n=173 42,2 %, n=28 67,9 %), kun taas migreeniä sairastamattomien potilaiden ryhmässä yleisimmäksi infarktin riskitekijäksi osoittautui hyperkolesterolemia (47,2 %). Merkittävä ero tuli esille ehkäisy pillereiden osalta, joka oli infarktin riskitekijänä huomattavasti yleisempi migreenipotilailla. Infarktin etiologiaa ajatellen matalan riskin sydänembolisaatio, josta esimerkkinä PFO, oli yleisempi infarktin etiologia migreenipotilaiden joukossa, kun taas korkean riskin sydänembolisaatio, kuten eteisvärinä, oli yleisempi etiologia migreeniä sairastamattomien potilaiden joukossa. Selvä eroavaisuus tuli myös esille aivoinfarktien suonitusalueiden suhteen näiden kahden potilasryhmän välillä: migreenipotilailla enemmistö infarkteista sijaitsi

takakierron alueella (n=173, 52,6 %, n=28, 67,9 %), kun taas potilailla, jotka eivät sairastaneet migreeniä, enemmistö infarkteista sijaitti etukierron alueella (54,7 %).

Aurallinen migreeni on yleinen ja yleensä hyvänlaatuinen vaiva. Kuitenkin, aurallinen migreeni voi myös aiheuttaa vakaviakin neurologisia komplikaatioita. Migreeni-infarkti on harvinainen komplisoituneen migreenin muoto, jossa aivoinfarktin katsotaan syntyvän suoraan aurallisen migreenikohtauksen seurauksena.

Migreeni-infarkti on harvinainen infarktin alatyyppejä. Tiedot migreeni-aivoinfarktin patofysiologiasta ovat toistaiseksi vähäiset, mutta muutamia teorioita on esitetty. Yksi patofysiologiaan linkitetystä teoriasta liittyy CDS-ilmiöön (cortical spreading depression). CDS-ilmiöön liittyvä hermosolujen toiminnan vaimeneminen ja edelleen vastaavan aivokuorialueen verenkierron väheneminen ovat olleet spekuloinnin kohteena sen suhteen, josko paikallinen verenkierron vajaus ylittäisikin tietyn kynnyksen aiheuttaen pitkäkestoisen iskemian ja saaden aikaan pysyvän vaurion neuronitasolla, josta seuraisi migreeni-infarkti. Tähän teoriaan sopii hyvin se tieto, että migreeniaura lähtee liikkeelle yleensä takaraivolohkosta, jonne myös migreeni-infarkti tavallisimmin paikantuu <sup>134</sup>.

Äskettäin julkaistu tutkimus tähtäsi kuvailemaan migreeniinfarktin (MI) ominaisuuksia ja seurauksia <sup>135</sup>. Tutkimuksessa oli mukana 33 potilasta (20 naista ja 13 miestä), jotka olivat sairastaneet migreeni-infarktin. Infarktipotilaiden keski-ikä oli 39 vuotta. Ottaen huomioon avainlöydökset MI-potilaiden ominaisuuksista, tutkimuksessa tehtiin seuraavat havainnot: kaikille 33 potilaalle kehittyi iskeeminen aivoinfarkti migreenikohtauksen aikana. Migreenikohtaukset olivat samankaltaisia edellisiin migreenikohtauksiin verrattuna, mutta rajumpia ja pitkittyneitä. Yleisimmät infarktin riskitekijät tässä tutkimuksessa olivat ehkäisytablettien käyttö, tupakointi, hyperlipidemiat ja PFO. Hypertensio ja diabetes olivat harvinaisia riskitekijöitä. Kahdella potilaalla riskitekijäprofiilissa oli ehkäisytablettien käyttö yhdistettynä tupakointiin. Visualisoituneiden infarktien suonitusalueita ajatellen, enemmistö tämän tutkimuksen potilaista kehitti infarktin takakierron alueelle (N=27, 82 %). Merkittäviä eroavaisuuksia infarktin lateraalisuuden osalta ei löydetty. Päälöydöksiksi tässä tutkimuksessa nimettiin seuraavat tekijät:

perinteisten infarktin riskitekijöiden matala osuus sekä se, että kirkkaasti suurin osa infarkteista sijaitsi takakierron alueella <sup>135</sup>. Edellä referoituun artikkeliin verraten melko samankaltaisia löydöksiä tehtiin myös meidän tutkimuksessamme. Toki IHS-kriteeristön täyttävän migreeni-infarktin sairasteiden potilaiden (n=4) määrä oli merkittävästi pienempi tutkimuksessa.

Tutkimuksen heikkouksiksi voidaan lukea retrospektiivinen tutkimusasetelma sekä single-center-asetelma. Vahvuuksiksi taas nimetään tutkimuksen suuri joukko nuoria iskeemisen aivoinfarktin sairastaneita potilaita ja laaja-alainen tieto kliinisistä-, laboratorio-, kuvantamis- jne. ominaisuuksista.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että migreeni on iskeemisen aivoinfarktin riskitekijä. Riskiprofiilissa oli eroja migreenipotilaiden ja migreeniä sairastamattomien potilaiden välillä, ja niin kutsutut perinteiset infarktin riskitekijät olivat vähemmän yleisiä migreenipotilailla. Suurimmassa osassa tapauksista, infarkti sijaitsi aivojen takakierron alueella.



## LÄHDELUETTELO

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edition. *Cephalgia* 2004;24 suppl 1: 9-160
2. Sumelahti M-L, Huhtala H, Maunu P, Naisilla ja miehillä erilainen migreeniprofiili, Suomen Lääkärilehti 2008;63(39):3173-3177
3. Honkasalo M-L, Kaprio J, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. A population-based survey of headache and migraine in 22809 adults. *Headache* 1993;33:403-12
4. Brandes JL, The Influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006;19:1824-30
5. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouve MN, ym. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutation in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-52
6. Wessman M, Kallela M, Oswell G, Kaunisto M, Hartiala J, Broas P, Hämäläinen E, Marttila P, Hiekkalinna T, Joslyn G, Papp J, Leal S, Cantor R, Sobel E, Ott J, Havanka H, Färkkilä M, Peltonen L, Palotie A. A genome wide scan identifies a genetic locus for migraine with aura. *Am J Hum Genet* 2002;70:652-662
7. Weiller C, May A, Limmroth V, ym. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60
8. Bahra A Matharu MS, Buchel C, Francowiach RSJ, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine. *Lancet* 2001;357:1016-7
9. Welch KMA, MRI of the occipital cortex, red nucleus, substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology* 1998;51:1465-9
10. Cohen AS, Goadsby PJ, Functional Neuroimaging of primary headache disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:105-10.
11. Bowyer S, Aurora SK, Moran JE, Tepley N, Welch KMA. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001;50:582-7
12. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, ym. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *PNAS* 2001;98:4687-92
13. Kallela M. Mitä uutta migreenin patofysiologiasta ja genetiikasta? *Duodecim* 2005;121(6):665-74
14. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-91
15. Durham PL. CGRP-receptor antagonists – a fresh approach to migraine therapy. *N Engl J Med* 2004;350:1073-5
16. Bahra A, Goadsby J. Diagnostic delays and mismanagement in cluster headache. *Acta Neurologica* 2004;109: 175-179
17. Schurcks D, Diener H.C. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache: The Journal of Head and Pain* 2006; 46:8:1246-54
18. MacGregor EA, Vohrah C, Wilkinson M. Analgesic use: a study of treatments used by patients for migraine prior to attending the City of London Migraine Clinic. *Headache* 1990;30:571-4
19. Chabriet H, Joire JE, Danchot J ym, Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine; a multicentre double-blind placebo controlled study. *Cephalgia* 1994;1

20. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ ym. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-6
21. Tokola RA, The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. *Cephalgia* 1988;8:139-47
22. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, placebo controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995;26:541
23. Landy S, DeRossett SE, Rapoport A ym. Two double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, single-dose studies of sumatriptan/naproxen sodium in the acute treatment of migraine: function, productivity, and satisfaction outcomes. *Med Gen Med* 2007;9:53
24. McGregor EA, Brandes J, Gendolla A ym. Migraine treatment strategies: the global Migraine And Zolmitriptan Evaluation (MAZE) survey—phase IV. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1777-83
25. Peikert A, Becker WJ, Ashford EA, ym. Sumatriptan nasal spray: a dose-ranging study in the acute treatment of migraine. *Eur J Neurol* 1999;6:43-9
26. The treatment of migraine, Current Care Guideline, Duodecim
27. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML, Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999;159:813
28. Martikainen J, Färkkilä M, Kallela M. Migreenin aiheuttama haitta ja lääkehoidon kustannukset Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 2003;58(4):379-383
29. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Cause of Death. 9<sup>th</sup> rev Geneva, Switzerland: WHO;1977:vol1
30. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saper JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack – proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21;347(21):1713-6.
31. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR Wolf PA. Infarcts of undetermined cause; the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-390
32. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-1092
33. Adams HP, Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3<sup>rd</sup>. Classification of subtype of acute ischemic stroke, Definitions for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
34. Murray GJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276
35. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-344
36. Lehtonen A, Salomaa V, Immonen-Räihä P, Sarti C, Mähönen M, Torppa J, Sivenius J. FINSTROKE-tutkimus: Aivohalvauksen ilmaantuvuus ja aivokuolleisuus ovat vähentyneet myös yli 74-

- vuotiaassa väestössä. Suomen Lääkärilehti 2005;60:2291-6
37. Berlin L, Tumarkin B, Martin HL. Cerebral thrombosis in young adults. *N Engl J Med.* 1955;252:162-166.
38. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001;32:2559-2566
39. Feigin VL, Lawes CM, Bennet DA, Barker-Collo SL, Parag . Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56-population based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8:355-369
40. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Balsdassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila Registry: incidence and prognosis. *Stroke* 2001;32:52-56
41. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL, American Heart Association, American Stroke Association Stroke council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing council, Clinical Cardiology Council, nutrition, physical activity, and Metabolism Council: and the quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 2006;113:e873-923
42. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3<sup>rd</sup>, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillezen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke prevention by Aggressive reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High dose atorvastatin after stroke or TIA. *N Engl J Med* 2006;355:549-559
43. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, Stegmayer, Eliasson M, Jousilahti P, Tuomilehto J. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to the risk of developing stroke and coronary heart disease in Finnish and Swedish cohorts. *Stroke*, 2009 Feb;40(2):337-43.
44. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke* 2004;35:736-741
45. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, Sloan MA, Shervin R, Proce TR, Macko RF, Johnson CJ, Earley CJ, Buckholz DW, Hebel JR, Kittner SJ. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002;33:2396-2400
46. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosedaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischemic stroke in young women in the RATIO study: case control study. *Lancet Neurol.* 2009;8:998-1005
47. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls. *Arch Neurol.* 2004;61:1652-1661
48. Voetsch B, Jin RC, Bierl C, Benke KS, Kenet G, Simioni P, Ottaviano F, Damasceno Bp, Annichino-Bizacchi JM, Handy DE, Loscalzo J.

- Promoter polymorphism in the plasma glutathione peroxidase (GPx-3) gene: a novel risk factor for arterial ischemic stroke among young adults and children. *Stroke*. 2007;38:41-49
49. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI, Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001;32:1793-1799
50. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischemic stroke and infection: Recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008;7:341-353
51. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:2518-2532
52. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A White IR, Marcovina SM, Danesh J, Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-423
53. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC, Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-78
54. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J, Alcohol consumption and risk of stroke: meta-analysis *JAMA* 2003;289:579-588
55. Kaku DA Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med* 1990;113:821-827
56. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A, Risk of ischemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63
57. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-2041
58. Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke* 1997;28:26-30
59. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997;28:1913-1918
60. Albucher JF, Ferrieres J, Ruidavets JB, Guiraud-Chaumeil B, Perret BP, Chollet F, Serum lipids in young patients with ischemic stroke: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:29-33
61. Nightingale AL, Farmer RD. Ischemic stroke in young women: a nested case-control study using the UK general practice research database. *Stroke* 2004;35:1574-1578
62. Phillips MC, Leyden JM, Chong WK, Kleiniq T, Czapran P, Lee A, Koblar SA, Jannes J. Ischaemic stroke among young people aged 15 to 50 years in Adelaide, South Australia. *Med J Aust* 2011Nov 21; 195(10):610-4
63. Savic D, Savic L, Cerebellar infarction in vascular territory of arteria cerebelli superior, *Med Pregl*, 2010 63(1-2):27-32
64. Kase CS, Norrving B, Levine SR, Babikian VL, Chodosh EH, Wolf PA, Welch KM. Cerebellar infarction. Clinical and anatomic observations in 66 cases. *Stroke* 1993 Jan;24(1):76-83
65. Bogousslavsky J, Pierre P, Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992;10:113-124
66. Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J, Cantu C, Cerebral infarction in people under 40

- years. Etiologic analysis of 300 cases prospectively evaluated. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:75-79
67. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayer B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T, Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-1709
68. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aerseth J, Nyland G, Myhr KM, Incidence and short term outcome of cerebral infarction in young adults in western Norway. *Stroke* 2002;33:2105-2108
69. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima Cm, Giraud M, Rizzuto A, Azzarro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopatogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:154-159
70. Musolino R, La Spina P, Granata A, Gallitto G, Leggiadro N, Carerj S, Manganaro A, Tripodi F, Epifanio A, Gangerni S, Di Perri R, Ischemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:121-128
71. Neau JP, Ingrand P, Mouille Brachet C, Rosier MP, Couderq C, Alvarez A, Gil R, Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. *Cerebrovasc Dis*. 1998;296-302
72. Lisvoski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:576-579
73. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. *Arch Neurol* 1987;44:479-482
74. Hindfelt B, Nilsson O. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults, *Acta Neurol Scand*. 1992;86:440-445
75. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Myhr KM. High incidence of infarction in the left cerebral hemisphere among young adults, *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:241-244
76. Adams HP, Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Guerishi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdics EF, American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council, American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology, and Intervention Council, Atheroclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group, Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke; a guideline from the American Heart association/American Stroke Association Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of cares outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of the guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115:e478-534
77. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587

78. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grind M, Hacker W, Generic MG, Caste M, Kielce's S, Laruen V, Lees KR, Roane RO, Soiqné L, Toni D, Anchormen G. SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282
79. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rtPA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS ECAS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*.2004;363:768-774
80. Hacke W, Kaste M, Blumkhi E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machning T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329
81. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR, SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4,5 hours after acute ischemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-1309
82. Working group appointed by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Neurological Society, Cerebral infarction (stroke), Current Care guideline 18.1.2011.
83. Toni D, Ahmed N, Anzini A, Lorenzano S, Brozman M, Kaste M, Mikulik R, Putaala J, Wahlgren N; SITS Investigators. Intravenous thrombolysis in young stroke patients: Results from the SITS-ISTR. *Neurology* 2012 Mar 20;78(12):880-887. Epub 2012 Mar 7
84. Sacco RL, Adams R, Albers MJ, Benevante O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T, American Heart Association, American Stroke Association Council of Stroke, Council on Cardiovascular radiology and Intervention, American Academy of Neurology,. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or TIA: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association (American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the council in Cardiovascular Radiology and Intervention; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617
85. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-484
86. Rankin J, Cerebral Vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2:200-215
87. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607
88. Uyttenboogaart M, Stewart RE, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ, Optimizing cutoff scores for the Barthel Index and the modified Ranking scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke* 2005;36:1984-1987

89. Mahoney FI, Barthel DW, Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State J* 1965;14:61-65
90. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, Tolppanen H, Kaste M, Tatlisumak T. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009Aug;40(8):2698-703
91. Putaala J, Haapaniemi E, Metso A, Metso T, Artto V, Kaste M, Tatlisumak T. Recurrent ischemic events in young adults after first ever ischemic stroke. *Annals of Neurology* 2010;Nov 68(5):661-71
92. Bousser 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
93. Buring JE, Hebert P, Romero J ym. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physician's Health study. *Arch Neurol* 1995;52(2):129-34
94. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54(4):362-8
95. Nightingale AL, Farmer RD. Ischemic stroke in young women: a nested case-control study using the UK General Practice Research Database. *Stroke* 2004;35:1574-8
96. Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989;42:773-80
97. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA* 1975;231:718-62
98. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, et al. Migraine and risk of ischemic stroke: a case-control study. *BMJ* 1993;307:289-92.
99. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830-33
100. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy, and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine, and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:153-59
101. Carolei A, Marini C, de Matteis G, The Italian National Research Council Study Group of Stroke in the Young. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. *Lancet* 1996;347:1503-06
102. Chang CL, Donaghy M, Poulter N, World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception. Migraine and stroke in young women: case control study. *BMJ* 1999;318:13-18.
103. Mosek A, Marom R, Korczyn AD, Bornstein N. A history of migraine is not a risk factor to develop an ischemic stroke in the elderly. *Headache* 2001;4:399-401
104. Schwaag S, Nabavi DG, Frese A, Husstedt IW, Evers S. The association between migraine and juvenile stroke: a case control study. *Headache* 2003;43:90-95
105. Ville Artto. Onko migreeni aivoinfarktin riskitekijä? *Suomen Lääkärilehti* 2008;63(39):3202-3205
106. Artto V, Wessman M, Nissila M ym. Comorbidity in Finnish migraine families. *J Headache Pain* 2006;7:324-30.

107. 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
108. De Benedittis D, Lorenzetti A, Sina C, Bernasconi V. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995;36:264-68
109. Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalgia* 1991;11:69-74
110. Pavese N, Canapicchi R, Nuti A, et al. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalgia* 1994;14:312-45
111. Robbins L, Friedman II. MRI in migraineurs. *Headache* 1992;32:507-08
112. Cooney BS, Grossman RI, Farber RE, Goin JE, Galetta SL. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache* 1996;36:616-21
113. Osborn RE, Alder DG, Mitchell CS. MR imaging of the brain in patients with migraine headaches. *Am J Neuroradiol* 2003;12:521-24
114. Ziegler D, Batnitzky S, Barter R, McMillian JH. Magnetic resonance imaging abnormalities in migraine with aura. *Cephalgia* 1991;11:147-50
115. Swartz R, Kern R. Migraine is associated with MRI white matter abnormalities in meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366-68
116. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PAM. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-34
117. Bousser MG, Welch K. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005;4:533-42
118. D'Angelejan Chatillon J, Ribeiro V, Mas JL, Youl BD, Bousser MG. Migraine – a risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989;29:560-61
119. Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, et al. Migraine and the risk of cervical artery dissections: a case control study. *Neurology* 2002;59:435-37
120. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case control studies. *Neurology* 2000;55:1172-79
121. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt of transcranial Doppler: a case control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:327-30
122. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla VG. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;52:1622-25
123. Schwerzmann M, Wiher S, Nedelchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004;62:1399-401
124. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA study. *Stroke* 2002;33:706-11
125. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:102-06
126. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci* 2001;100:215-20
127. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts W. Closure of a patent foramen ovale is associated with a



- decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004;62:1439-40
128. Bousser MG, Estrogens, migraine and stroke. *Stroke* 2004;35:2652-56
129. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, et al. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population based study. *Neurology* 2005;64:614-20
130. Tzourio C, Gagnere B, El Amrani M, et al. Relation between migraine blood pressure and carotid thickness: A population based study in the elderly. *Cephalgia* 2003;23:914-20
131. Wiche M, Fuchs SC, Moreire LB. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure a population based study. *J Hypertens* 2002;20:1303-06
132. Marini C, Carolei A, Roberts RS, ym. Focal cerebral ischemia in young adults: a collaborative case control study. The National Research Council Study Group. *Neuroepidemiology* 1993;12:70-81
133. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:747-50
134. Agostoni E, Aliprandi A. The Complications of migraine with aura. *Neurol Sci.* (2006) 27:s91-S95.
135. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Mayer EL, Putaala J, Tronvik E, Zwart JA, Linde M. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. *Eur J Neurol* 2011 Oct;18(10):1220-6