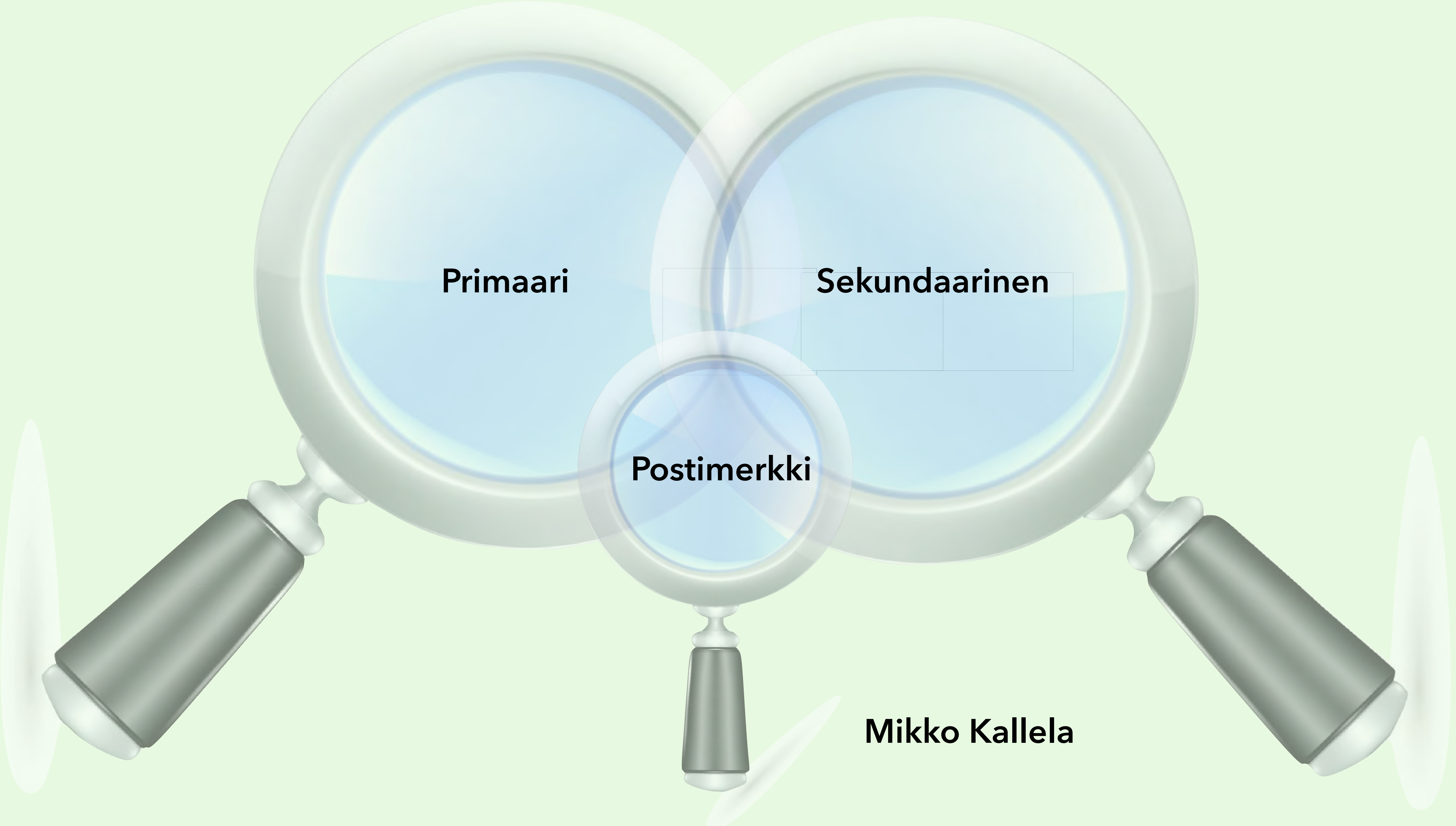




Primaari

Sekundaarinen

Postimerkki

Mikko Kallela

Sidonnaisuudet

Klininen opettaja, tutkija Helsingin Yliopisto
Yksityislääkäri, tutkija Helsingin Päänsärkykeskus Oy

Johtokunnan tms. jäsenyys (Helsingin Päänsärkykeskus Oy), työsuhde (HPK), asiantuntijapalkkio (Allergan, GlaxoSmithKline), Advisory Boardin jäsen (Allergan, Leiras, **Teva**, MSD, Eli Lilly), luentopalkkio (AGA, Allergan, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Genzyme, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Leiras, MSD, Meda, Menarini, Novartis, Orion, Pfizer, Sandoz, **Teva**), osakeomistus (Helsingin Päänsärkykeskus Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Allergan, Biogen, Genzyme, Novartis, **Teva**)

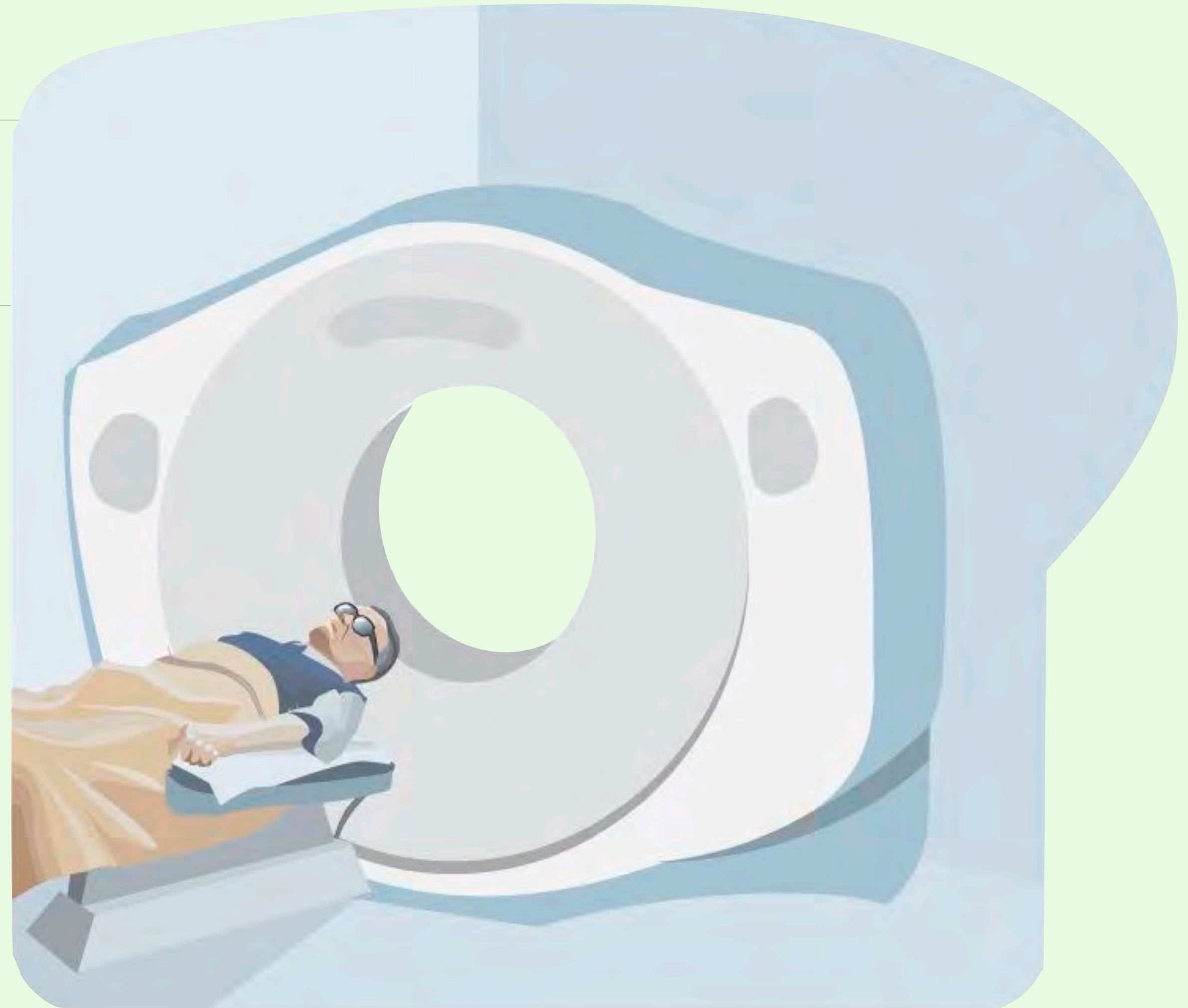


Postimerkki

Primaari

Sekundaarinen

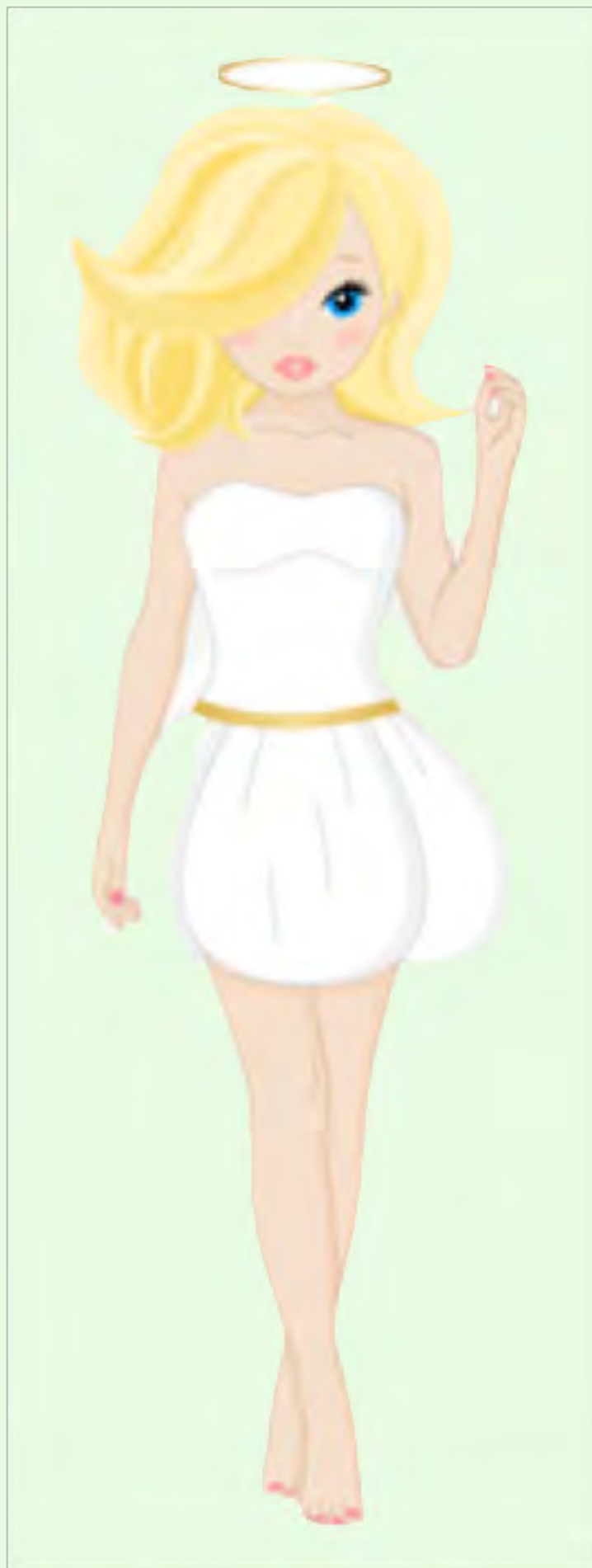
Mikä on hyvän ja pahan ero?



S ² NOOP ⁴	Käy vaaran merkit läpi systemaattisesti jokaisen päänsärkypotilaan kohdalla	Oire tai statuslöydös
S	Yleisoireet ja löydökset (Systemic Symptoms and Signs)	Kuumeilu
		Vilunväristykset
	Yleissairaus (Systemic Disease)	Yöhikoilu, lihaskivut, laihtuminen
		Syöpä, Alentunut vastustuskyky (immuunipuutos), Human Immunodeficiency Virus-infektio (HIV)
N	Neurologiset oireet tai löydökset	Neurologinen yleisoire (kuten kouristuskohtaus, muutos käytöksessä tai persoonallisuudessa)
		Neurologinen paikallisoire (kuten toispuolihalvaus, mustuaispuoliero, kaksoiskuvat, näön tarkkuuden heikkeneminen, sykkivä tinnitus)
O	O1. Äkillinen alku (Onset Sudden)	Päänsärky on maksimissa hetkessä (alle minuutissa)
O	O2. Alku yli 50-vuotiaana (Old Age)	Vanhemmalla iällä alkava uusi päänsärky (jota ei ole aiemmin esiintynyt) (Onset after age 50)
P	P1. Muutos päänsäryn luonteessa (Progressive)	Jatkuvasti vaikeutuva ja jatkuvaksi muuttuva päänsärky
	P2. Ponnistus (Precipitated by Valsalva)	Päänsärky vaikeutuu yskiessä, ponnistaessa
	P3. Asento (Postural aggravation)	Päänsärky on asentoriippuvaista
	P4. Raskaus (Pregnancy)	Päänsärky raskauden aikana



David Dodick, Mayo - klinikka,
Phoenix/ScottsdaleArizona, USA



I. Primaari päänsärky

The background of the slide features a 3D molecular model of a large, complex protein structure, possibly a viral capsid or a large enzyme complex, rendered in a cyan and magenta color scheme. Scattered around this central structure are several smaller, Y-shaped molecules, which are characteristic of antibodies, also rendered in the same color scheme. The overall aesthetic is scientific and high-tech, with a dark blue background.

mAbs = monoklonaaliset vasta-aineet
Tilanne lääketutkimusten jälkeen

Mitä potilaat voivat odottaa tulevaisuuden mAb-lääkitykseltä



42 - 66% saa hyvän responssin 6 kuukaudessa - vaikka muut lääkkeet eivät ole toimineet
Teho lisääntyy hoidon jatkuessa
mAbit voidaan kombinoida muihin lääkkeisiin, botuliinitoksiini mukaan lukien

Mitä potilaat voivat odottaa tulevaisuuden mAb-lääkitykseltä



Haittavaikutuksia tulee enemmän kuin lääketutkimuksissa - ummetus, huimaus, väsymys, lihaskrampit, nivelkipu, päänsärky, pahoinvointi, hiusten harveneminen, allergia, Raynaud's oire, teho voi hiipua

mAb = monoklonaalinen vasta-aine

Kannattaako mAb-hoito tauottaa kerran vuodessa?

Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2021;33:31024211046617.



Esiintyykö mAb:eilla tehon vaihtelua, tehon hiipumista (wearing off)?

**Yleensä ei - ei kuten
beetasalpaajilla ...**

**Huom! Migreenin
perusluonteeseen
kuuluu hyvien ja
huonojen jaksojen
vaihtelu**

**... mutta "wearing off" -
ilmiötä todetaan sekä
ennen seuraavaa pistosta
että pidemmällä
aikavälillä**

**Osalla (15 - 25%) mAbit
eivät tehoa ollenkaan**



Two Sheltie dogs are shown side-by-side. The dog on the left has its mouth open, showing its tongue and teeth. The dog on the right has its mouth closed. Both dogs have long, flowing, light brown and white fur. The background is dark and out of focus.

Kannattaako vaihtaa?

**Reseptori-
vasta-aine**

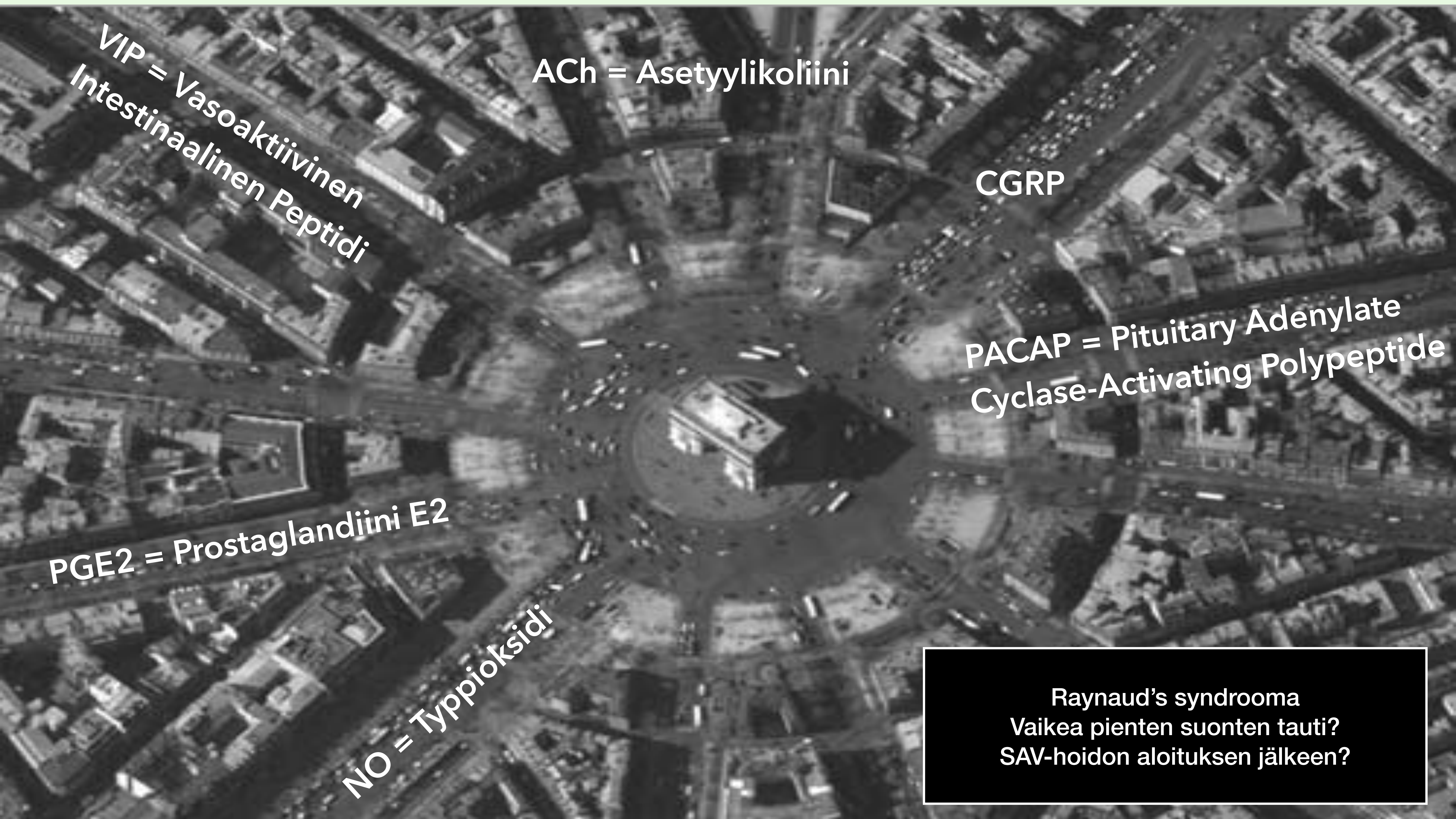
**Peptidi (ligandi)-
vasta-aine**

Ziegeler C, May A. Non-Responders to Treatment With Antibodies to the CGRP-Receptor May Profit From a Switch of Antibody Class. Headache. 2020;60(2):469-70.

Miksi mAbit eivät ole vaarallisia verenkierrolle?

mAbit eivät supista - mutta laajentuminen estyy





ACh = Asetyylikoliini

CGRP

PACAP = Pituitary Adenylate
Cyclase-Activating Polypeptide

PGE2 = Prostaglandiini E2

NO = Typpioksidi

Raynaud's syndrooma
Vaikea pienten suonten tauti?
SAV-hoidon aloituksen jälkeen?



**Voiko hyvän tai huonon
vasteen ennustaa etukäteen?**

**Monoklonaaliset vasta-aineet
(mAbs) migreenissä**

**Positiivinen vaikutus alkaa päivissä
- ei kaikilla**

1/2 saa 50% vasteen 3 kk:ssa

**1/3 saa 75% vasteen 3 kk:ssa
2/3 saa 50% vasteen 6 kk:ssa**

**1/5 ei reagoi - tätä ennakoivat
korkea kohtaushäiriö,
lääkepäänsärky, katastrofeja
näkevä elämän asenne**



Toistuvat kohtaukset
Kohtauslääkkeet

Montako migreenipäivää kuukaudessa tarvitaan kroonistumiseen?

Krooninen migreeni
Sentraalinen sensitaatio

Lääkepäänsärky kehittyy kun kuukaudessa on yli 10 - 15 lääkepäivää

Kuukauden migreenipäivät

0 - 7

8 - 15

16 - 25

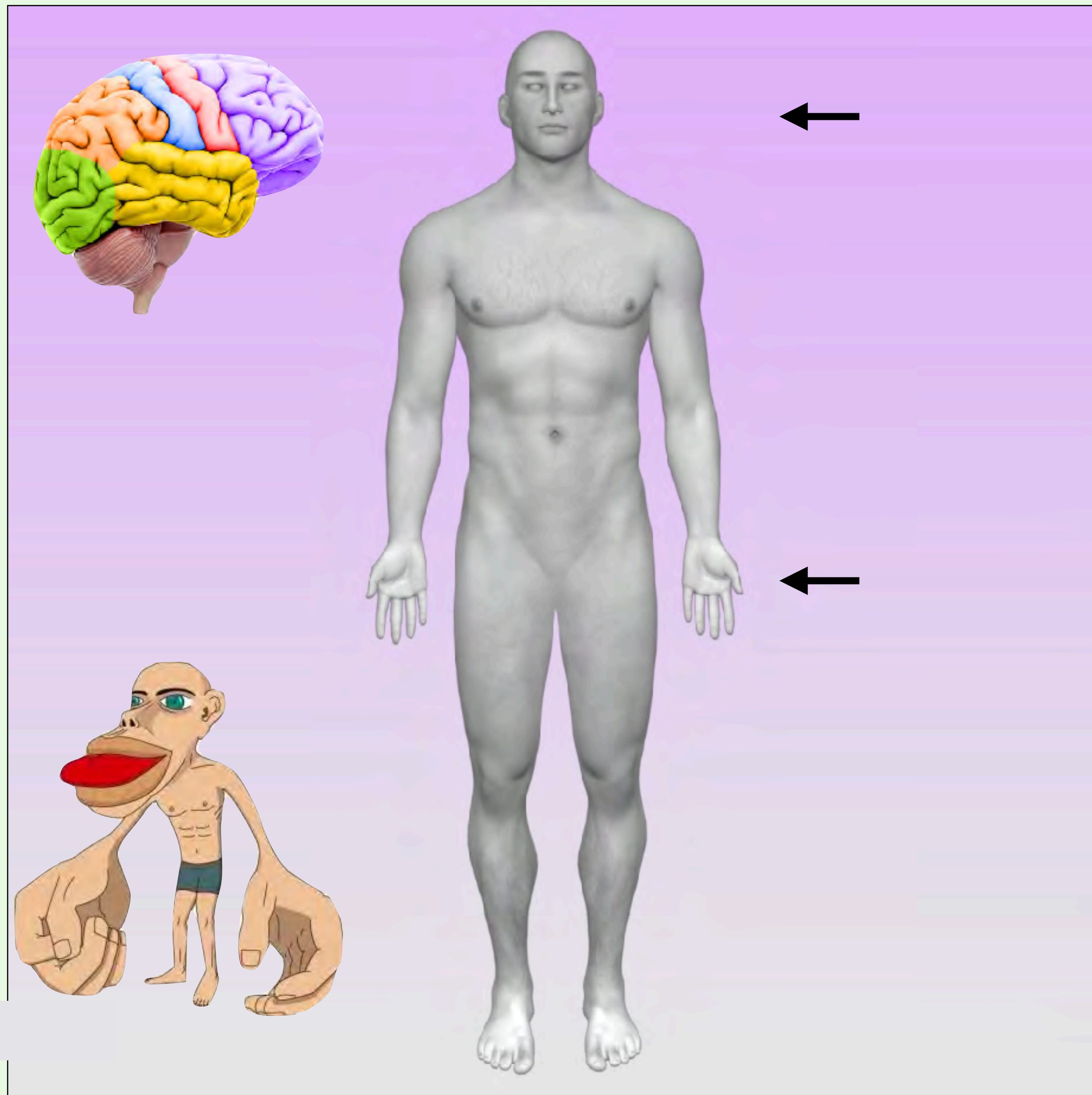
Yli 25

4

Migreenin estolääkitys on tarpeen yleensä kun kohtauksia on kerran viikossa tai ainakin 4 päivänä kuukaudessa

15

Kun migreeniä on ainakin 15 päivänä kuukaudessa yli 3 kuukauden ajan, se on kroonistunut ja muuttunut vaikeahoitoiseksi. Estolääkkeillä tämä kehitys pyritään estämään



Migreeniaura ($\geq 2/6$)

Laajenee

Aurat seuraavat toisiaan

Kesto 5 - 60 minuuttia

Positiivinen

Toispuoleinen

Päänsärky seuraa 60 minuutissa



Migreeniauran 6 keskeistä piirrettä

Laajenee

Aurat seuraavat toisiaan

Kesto 5 - 60 minuuttia

Positiivinen

Toispuoleinen

Päänsärky seuraa 60 minuutissa



Galkanetsumabi (?)
Vagusstimulaattori

Sarjoittainen päänsärky, Cluster, Horton

Kohtauksen kesto **1 - 2** tuntia

Kohtauksia **1 - 2** päivässä

Kohtaussarjan kesto **1 - 2** kuukautta

Kohtausarjoja **1 - 2** vuodessa

Geneettinen alttius - Horton potilaan
suvussa usealla on muu primaari
päänsärky - usein migreeni

Happi
Sumatriptani ihon alle
Suma- tai tsolmitriptaani nenään

Kortikosteroidikuuri

Oksipitaalihermon puudutus

Verapamiili
Litium

Galkane-
tsumabi



Robbins MS. Clinic-based Procedures for Headache.
Continuum (Minneap Minn). 2021;27(3):732-45.



II. Sekundaarinen päänsärky

Elämän kovin päänsärky (thunderclap)

Maksimi <60 sekuntia



SAV

**Aivoverisuonen dissekoituma
Aivojen laskimotukos
RCVS (aivojen korjaantuva
vasokonstriktio-oireyhtymä)**

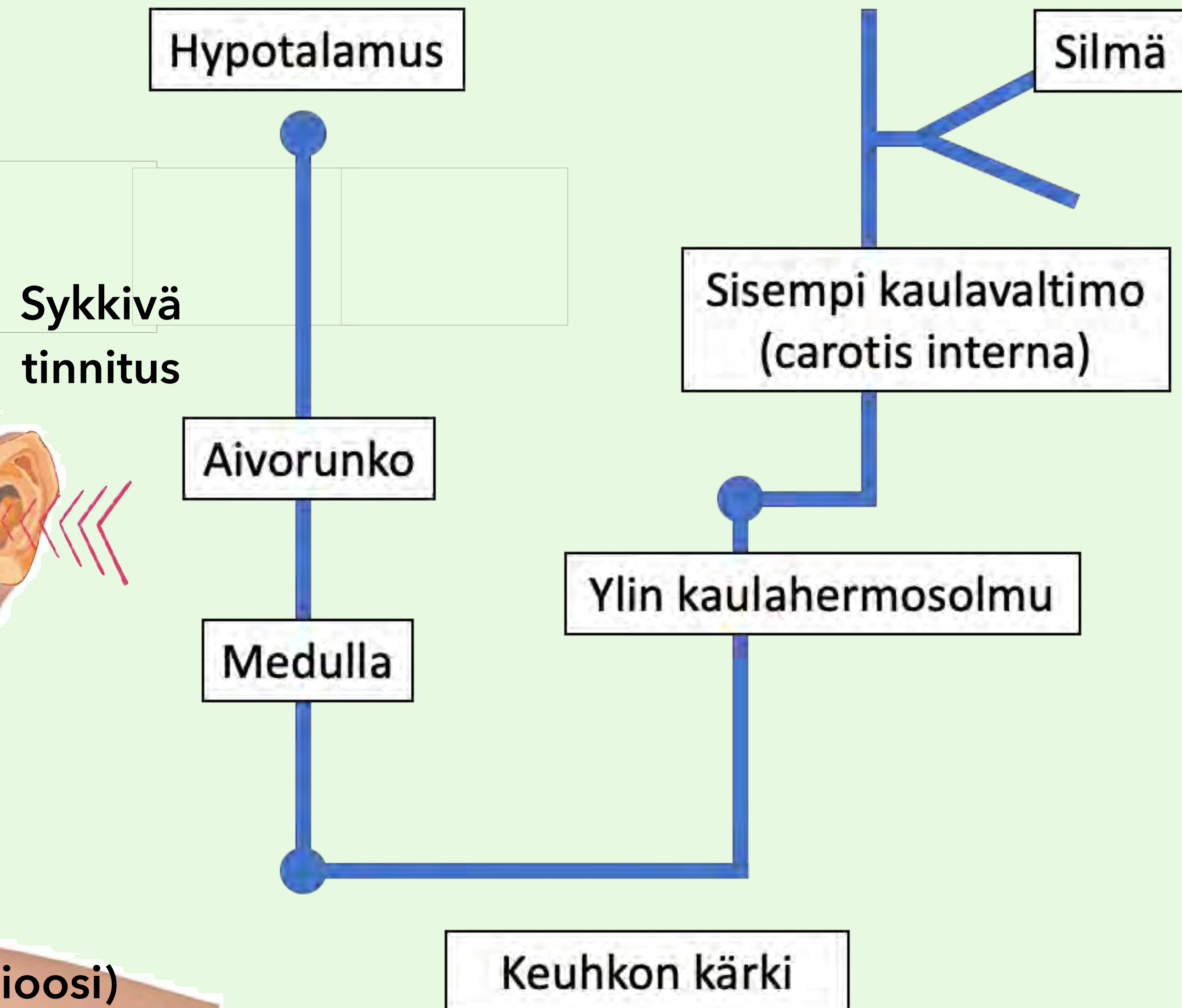
**TT, likvori, TT-angio,
MK, MK-angio**

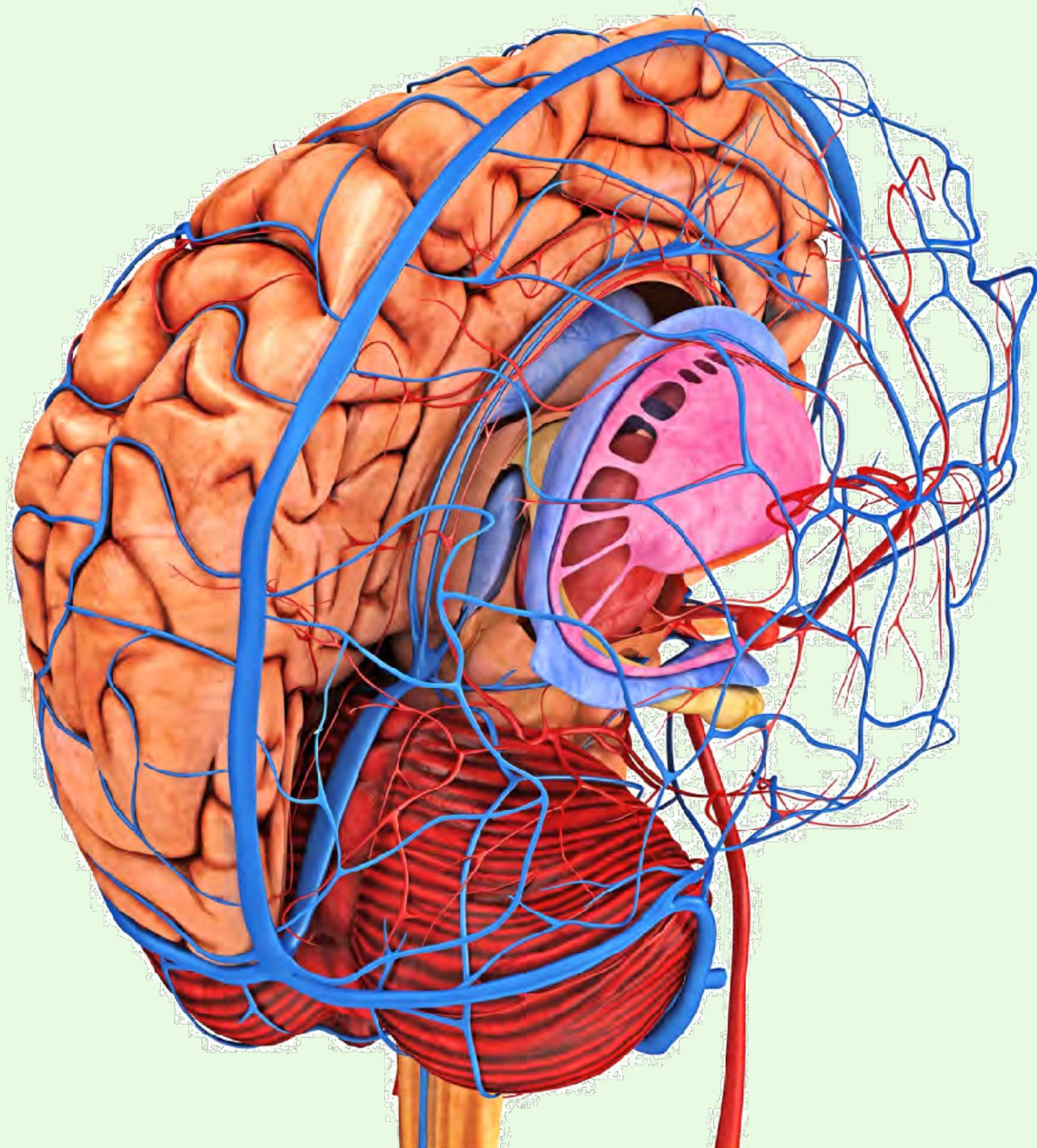
**Spontaani kallonsisäinen matalapaine
Aivolisäkkeen adenoomaan äkillinen
verenvuoto tai infarkti (pituitaarinen
apopleksia)
Kolmannen ventrikelin kolloidi kysta
Hypertensiivinen kriisi
($\geq 180 - 200 / 120$ mmHg)**

**Päänsärky maksimi <60 sek.
(intensiteetti 0 - 100)**

Kaulaverisuonen dissekoituma

Mustuaisen sympaattinen hermotus





Aivojen laskimotukokseen liittyvä päänsärky

70 - 90%:lla on päänsärky

Progressiivista, muuttuu kovaksi

Koko päässä, ohimoilla, pälaella

Toispuoleista (1/3), paikallista (1/5)

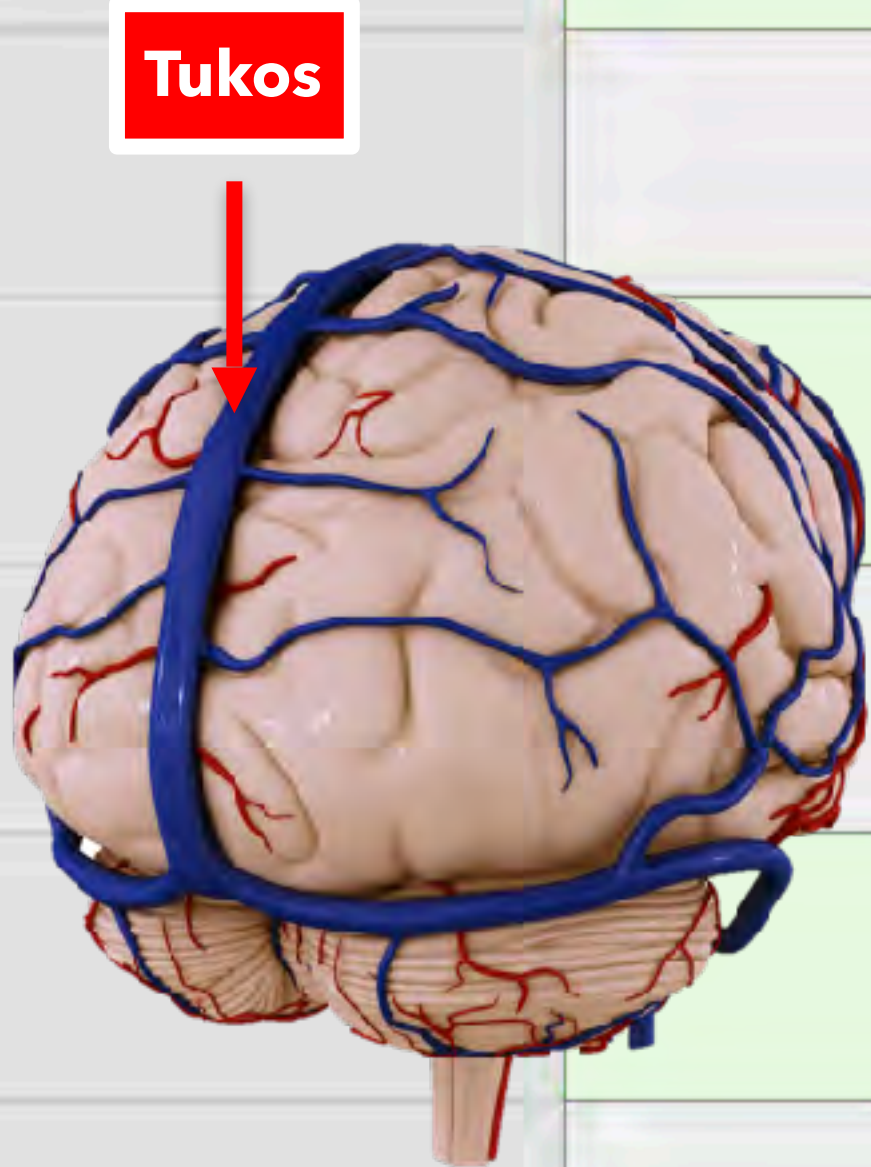
Yskiminen, kumartuminen pahentaa

Sykkivää tai tasaista

Voi alkaa tai pahentua äkisti (thunderclap)

Status voi olla normaali, voi kehittyä staasipapilla

Muut oireet: kouristuskohtaus, neurologiset paikallisoireet (alaraajapainotteinen para- tai hemipareesi), tajunnantason lasku (talamusvaurio, kohonnut aivopaine)

Aivojen laskimotukosriskin (sinus tromboosi) arviointi		Riskipisteet
Epileptinen tajuttomuus-kouristuskohtaus		6
Tukostaipumus tiedossa		4
Ehkäisytabletit käytössä		2
Oireiston kesto yli 6 päivää		2
Elämän pahin päänsärky		1
Neurologinen puutosoire		1

Heldner MR, Zurbier SM, Li B, Von Martial R, Meijers JCM, Zimmermann R, et al. Prediction of Cerebral Venous Thrombosis with a new clinical score and D-dimer levels. Neurology. 2020

Sinus cavernosuksen (lokeroveriviemäri) tukos

Päänsärky - otsa, silmän seutu

Silmän sidekalvon turvotus (chemosis)

Silmän pullistuminen ulospäin (proptosis)

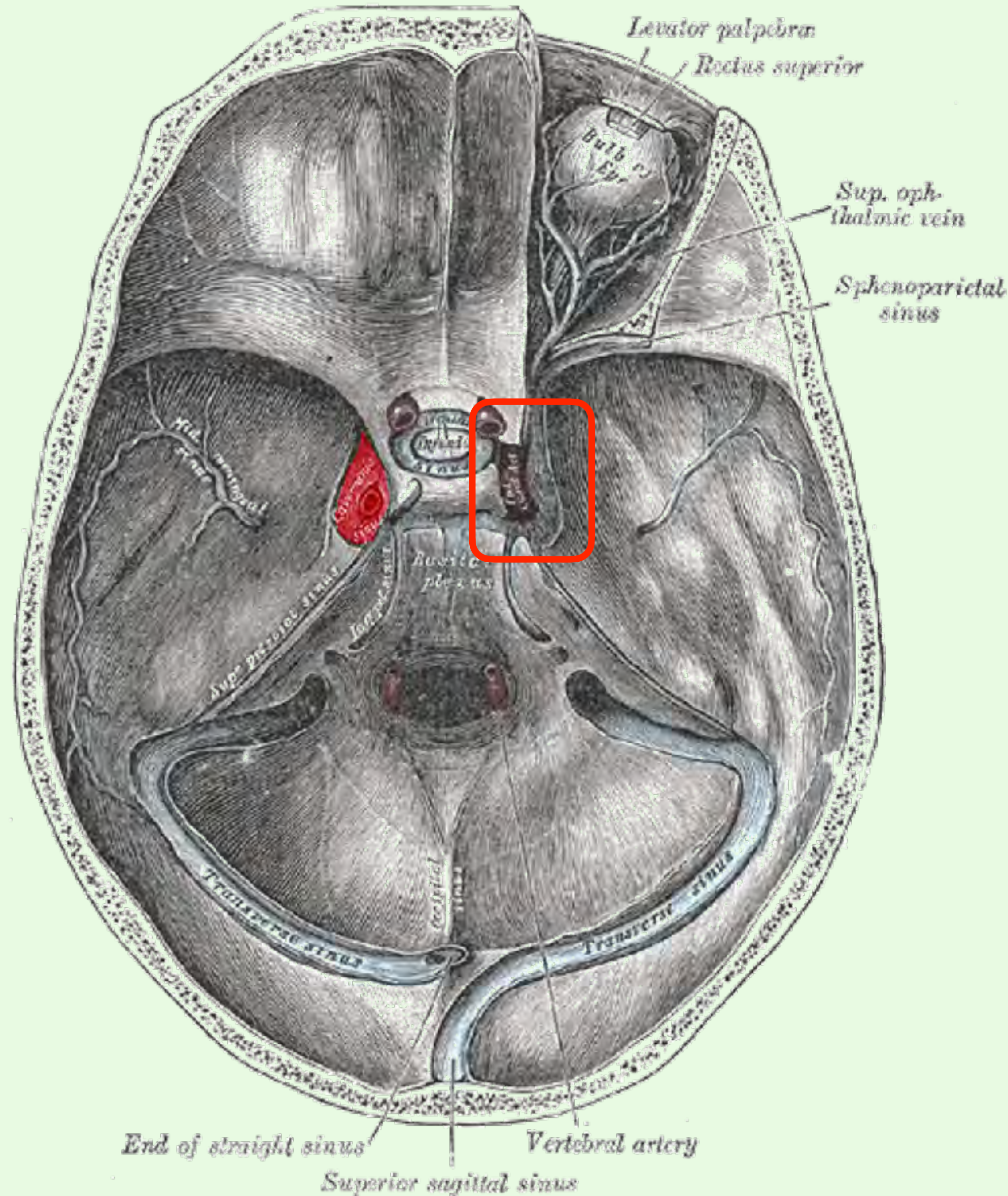
Kaksoiskuvat (AH III, IV, VI)
Laaja mustuainen (AH III)

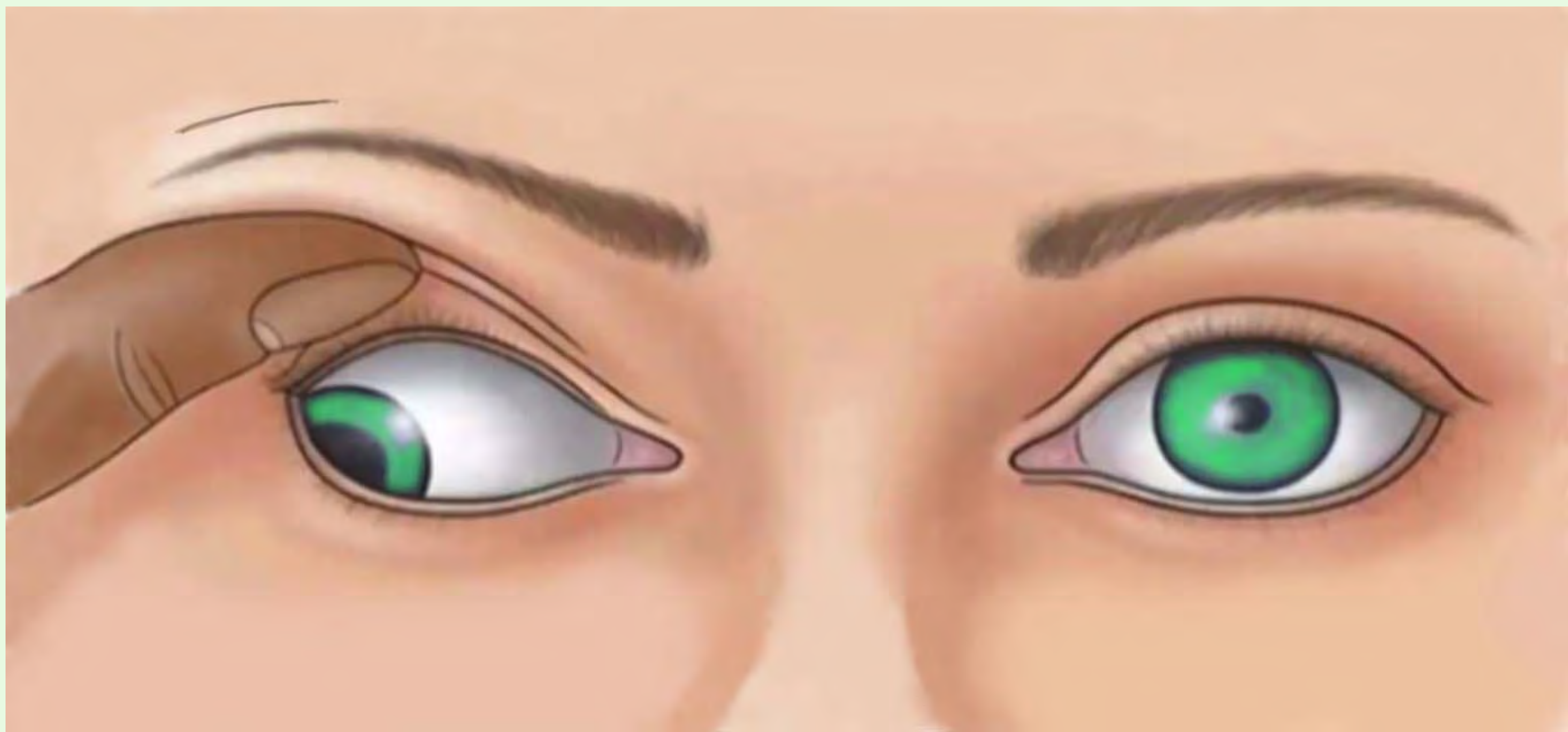
Kasvokipu (kolmoishermon haara V2)

Hornerin oireyhtymä



Luomi roikkuu, mustuainen pieni





RCVS

RCVS = Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome
Aivojen korjaantuva vasokonstriktio-oireyhtymä

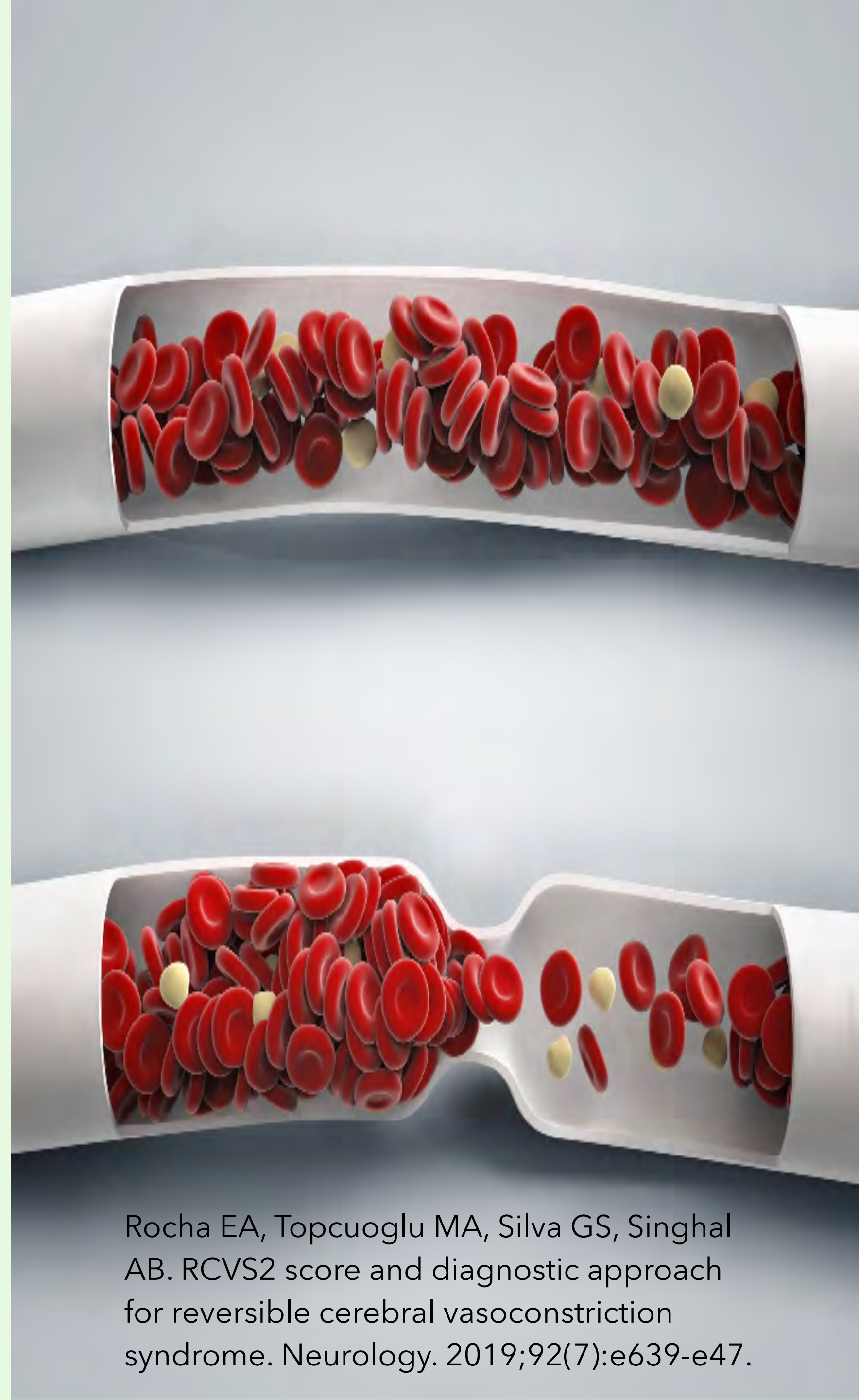
Thunderclap päänsärky –
yksittäinen tai toistuva

Triggeri - lääke, synnytys,
yhdyntä

Naissukupuoli

Konveksiteetin SAV

Takaverenkierron suonet
(AICA - PICA - SCA)



Rocha EA, Topcuoglu MA, Silva GS, Singhal AB. RCVS2 score and diagnostic approach for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Neurology. 2019;92(7):e639-e47.

PACNS

PANCS = Primary Angiitis of the Central Nervous System.
keskushermoston primaarinen angiitti

Hitaasti alkava päänsärky tai
ei päänsärkyä ollenkaan
alussa

Neurologinen puutosoire

Kallonsisäinen karotis (ICA)

Hoito erilainen kuin RCVS:n

Ennuste huonompi kuin
RCVS:n

TCH = Thunderclap Headache

RCVS2 score

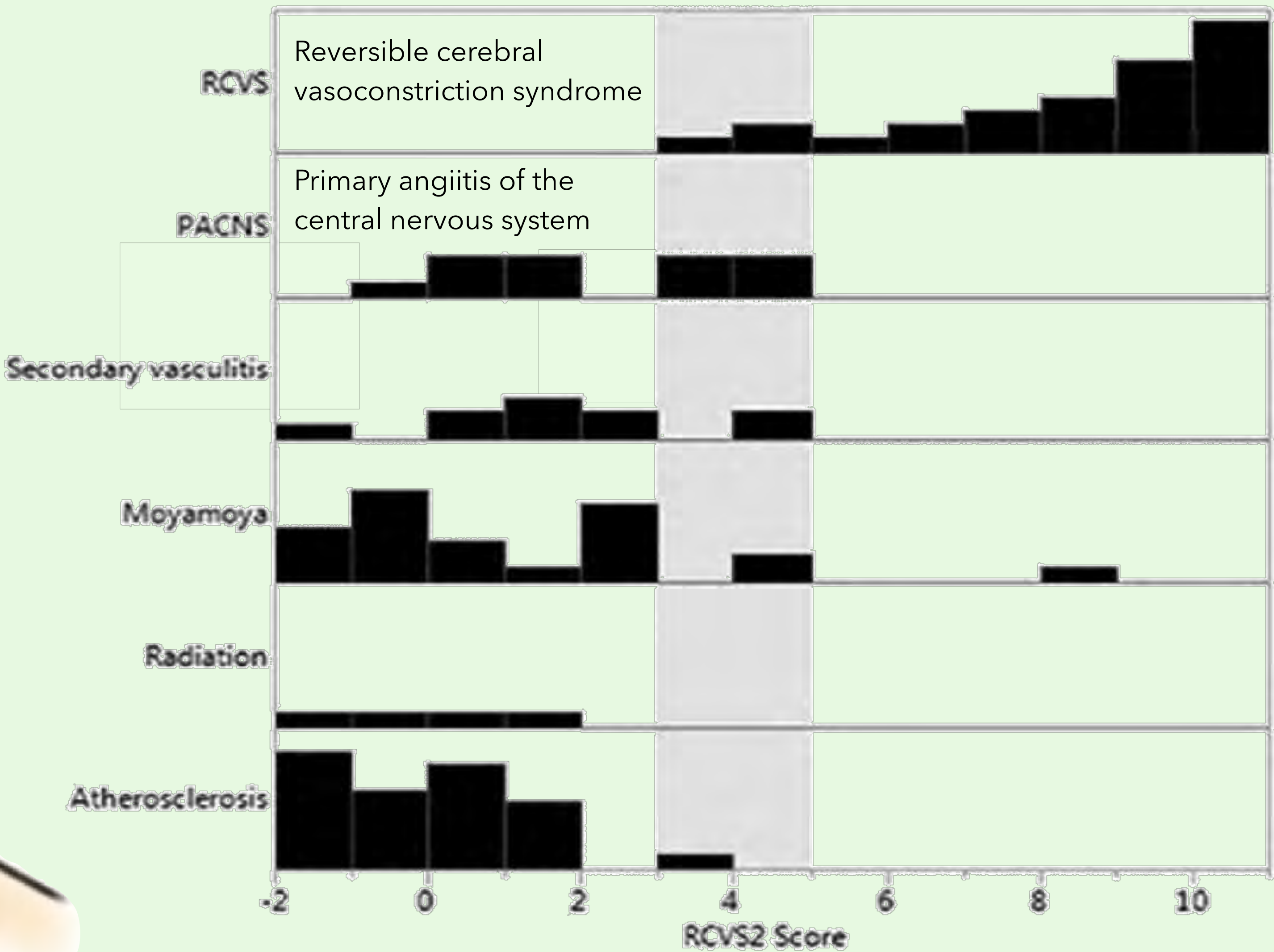
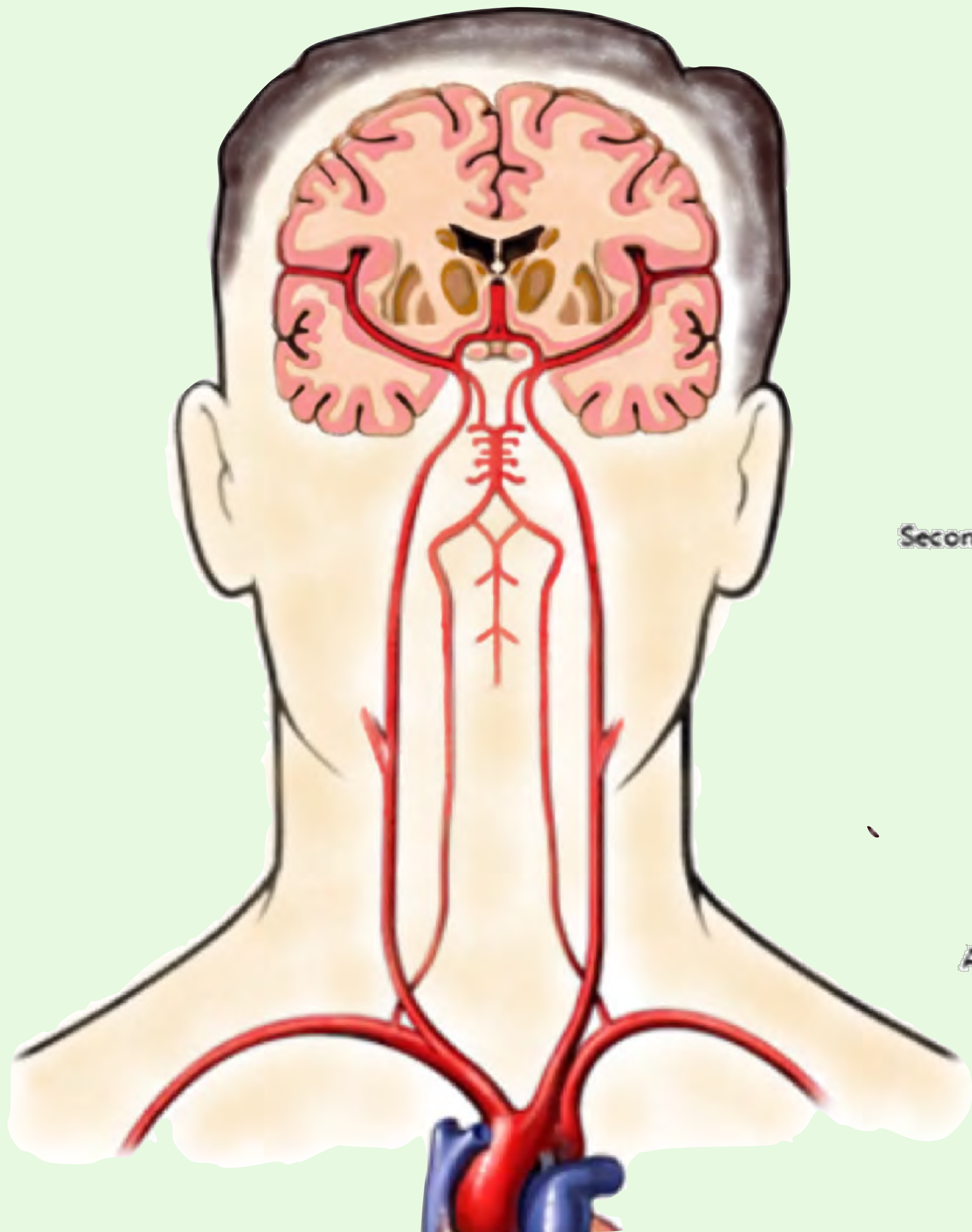
**Recurrent or
single TCH = +5**

**Carotid artery
(intracranial) = -2**

**Sex, SAH (convexity)
= +1 ja +1**

Vasoconstrictive trigger = +3

RCVS2 score



Singhal AB. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome as Syndromes of Cerebrovascular Dysregulation. Continuum (Minneap Minn). 2021;27(5):1301-20.

Matalapainepäänsärky (ortostaattinen päänsärky)

Päänsärky alkaa ylös noustessa
Häviää makuulla



Aivojen magneettikuva (MK)

Spinaalikanavan MK

CT - myelografia

DSA - myelografia

Isotooppi kisternografia

Nesteytys

Florinef

Veripaikka

Leikkaushoito



CT - myelografia kylkiasennossa

Kim DK, Carr CM, Benson JC, Diehn FE, Lehman VT, Liebo GB, et al.
Diagnostic Yield of Lateral Decubitus Digital Subtraction Myelogram Stratified by Brain MRI
Findings. Neurology. 2021;96(9):e1312-e8.

A

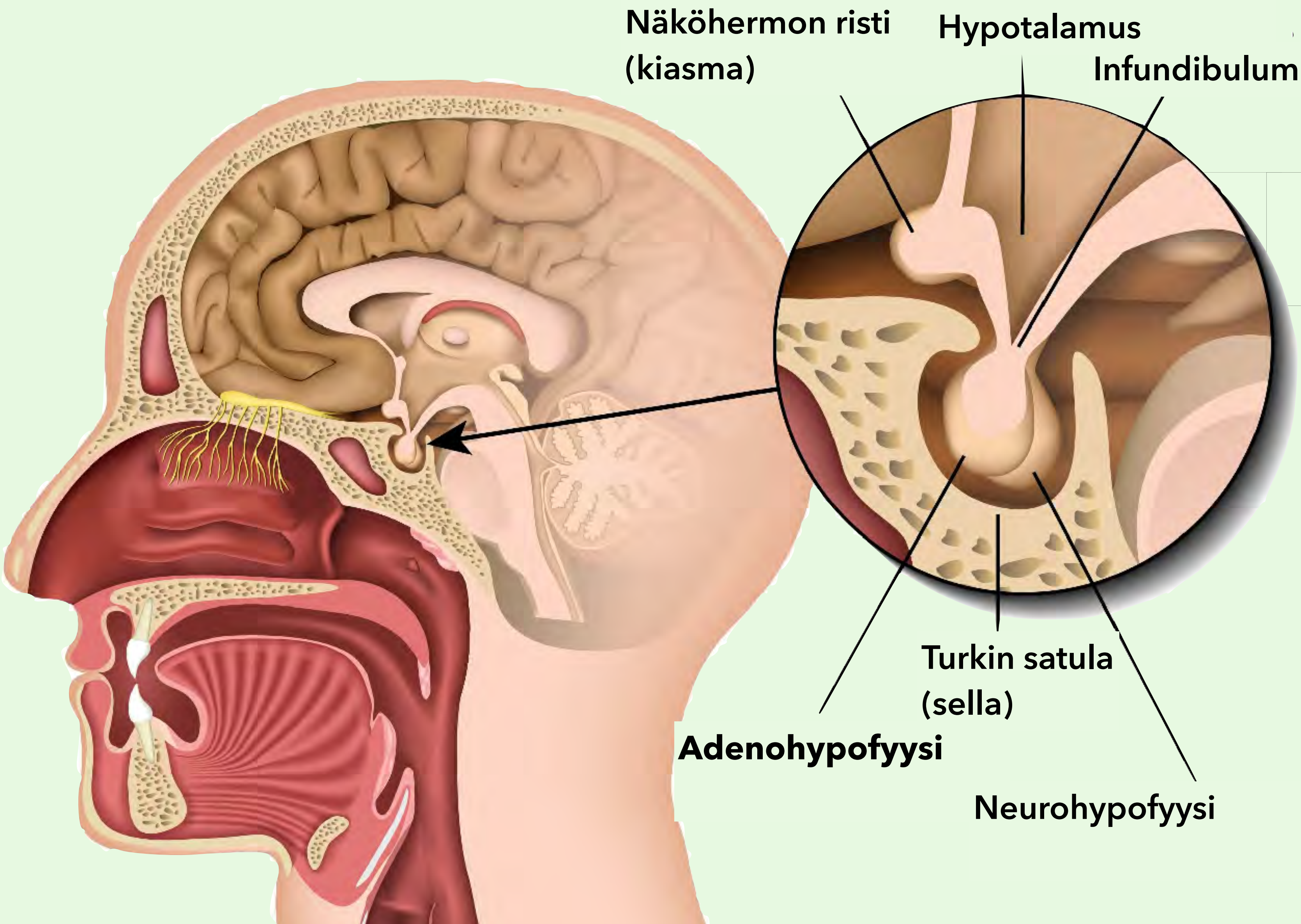
Aivokalvojen
latautuminen
varjoaineella

B

Aivolisäkkeen latautuminen,
aivosillan litistyminen



Aivolisäkkeen adenoomaan äkillinen verenvuoto tai infarkti (pituitaarinen apopleksia)



Thunderclap - päänsärky

Neurologiset oireet

Näön hämärtäminen
Kaksoiskuvat
Tajunnantason lasku

**Joskus kuume ja
niskajäykkyys**

Hypokortisolismi

Matala verenpaine
Hyponatremia
Hyperkalemia

Kolmannen ventrikkelin kolloidikysta



Thunderclap-päänsärky

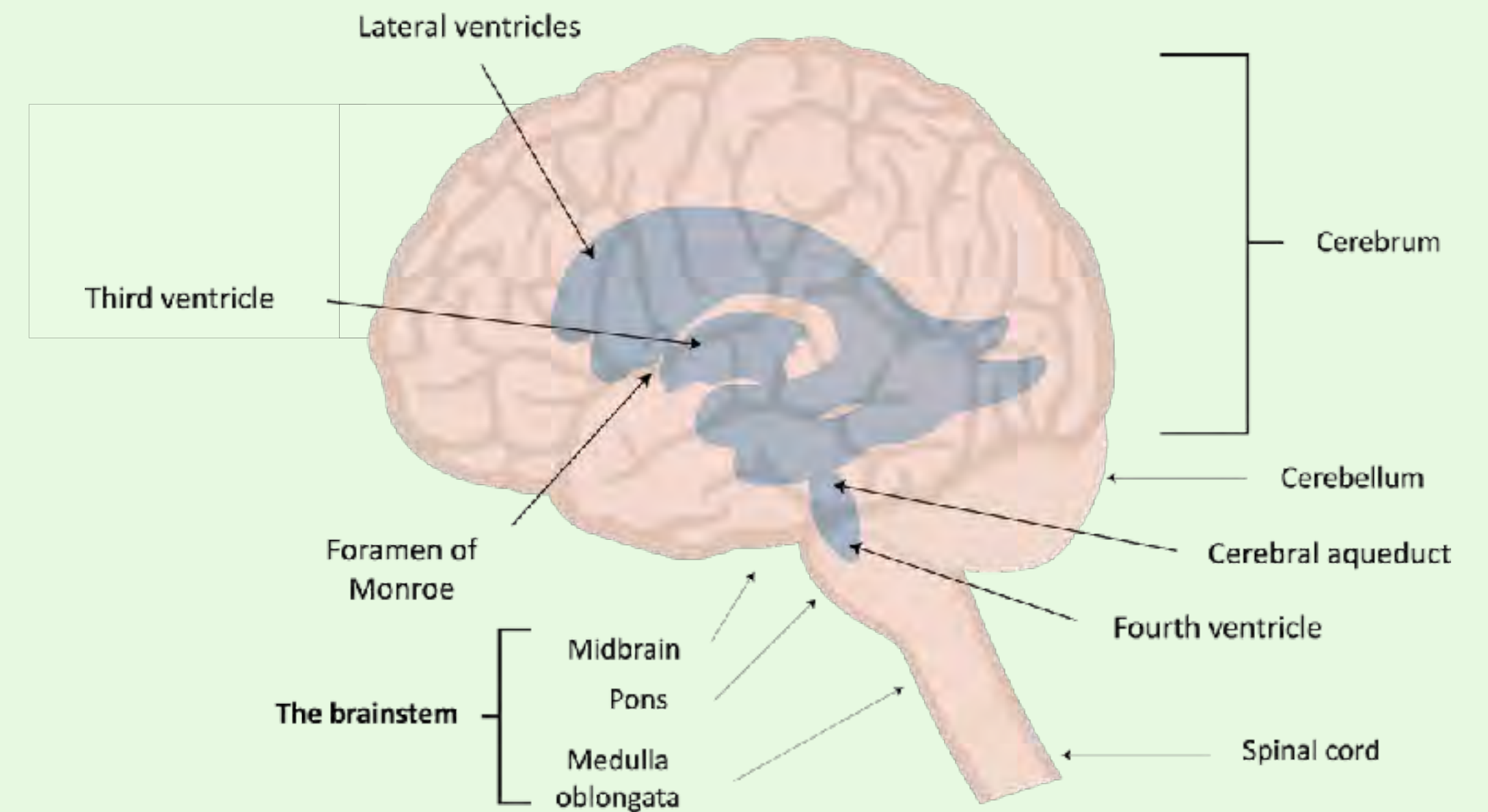
Kollapsi

Ponnistuksen aiheuttama
päänsärky



Huom! Erottele rasituksen aiheuttama ja
rasituksen pahentama päänsärky

Ventricles in the Brain



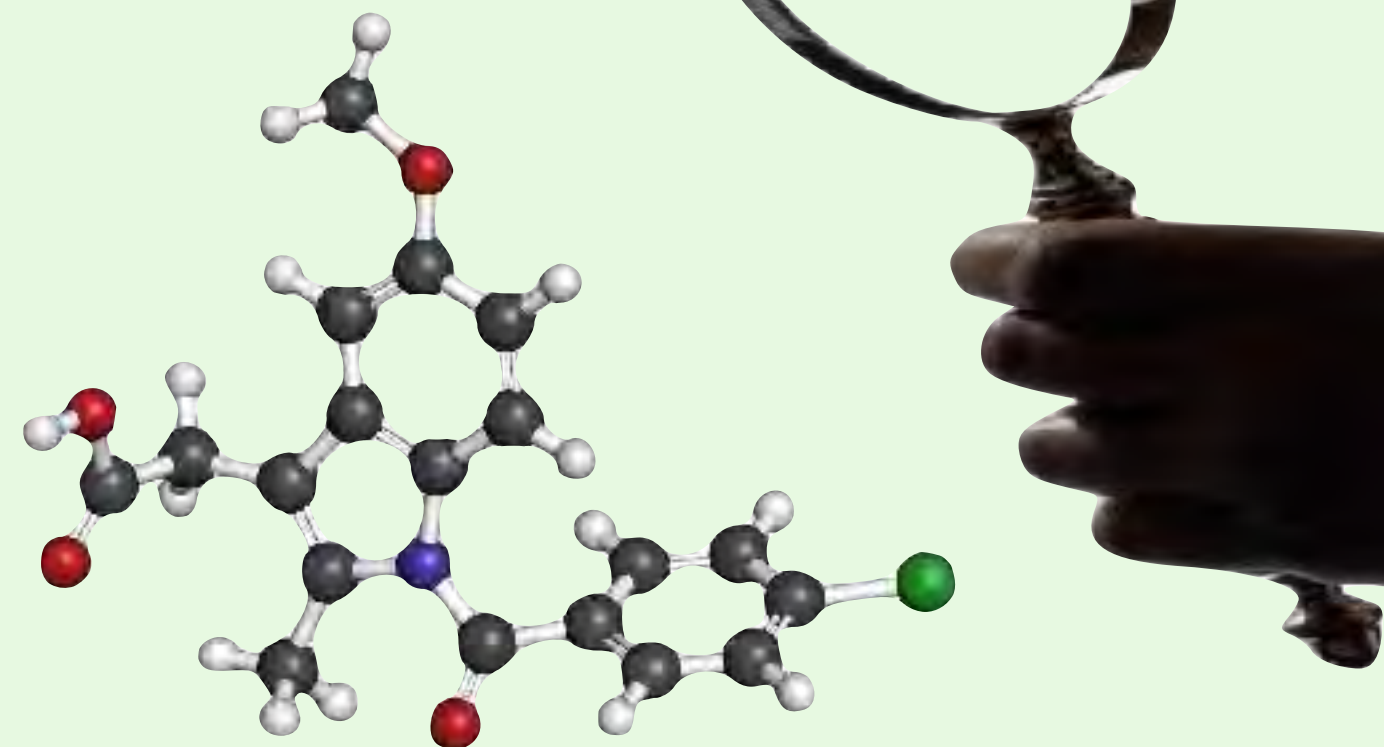
Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 57780

Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, [Radiopaedia.org](https://radiopaedia.org/). From the case [rID: 57780](https://radiopaedia.org/cases/57780)

III. Postimerkit

Indometasiini

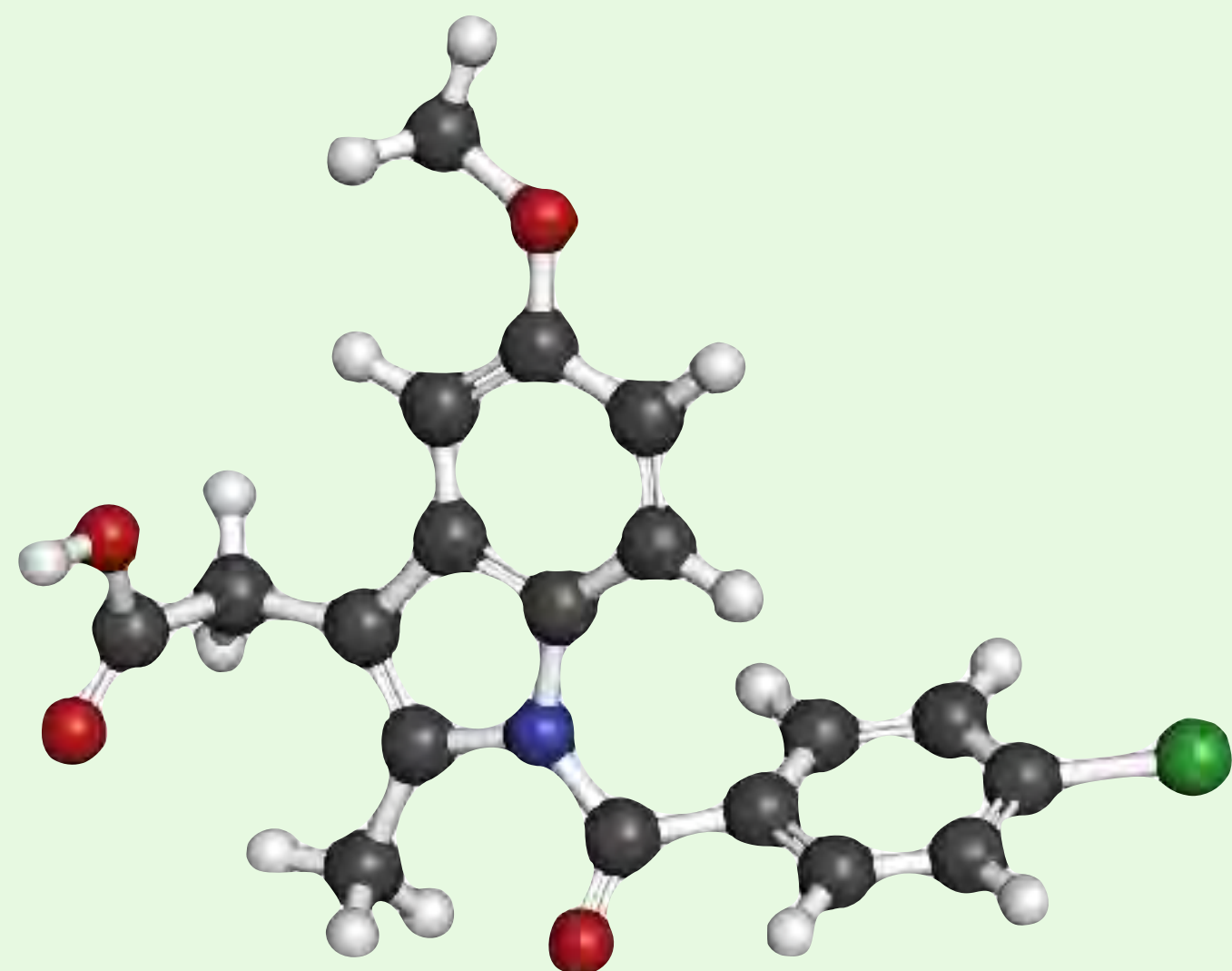
Tehoaa postimerkkeihin



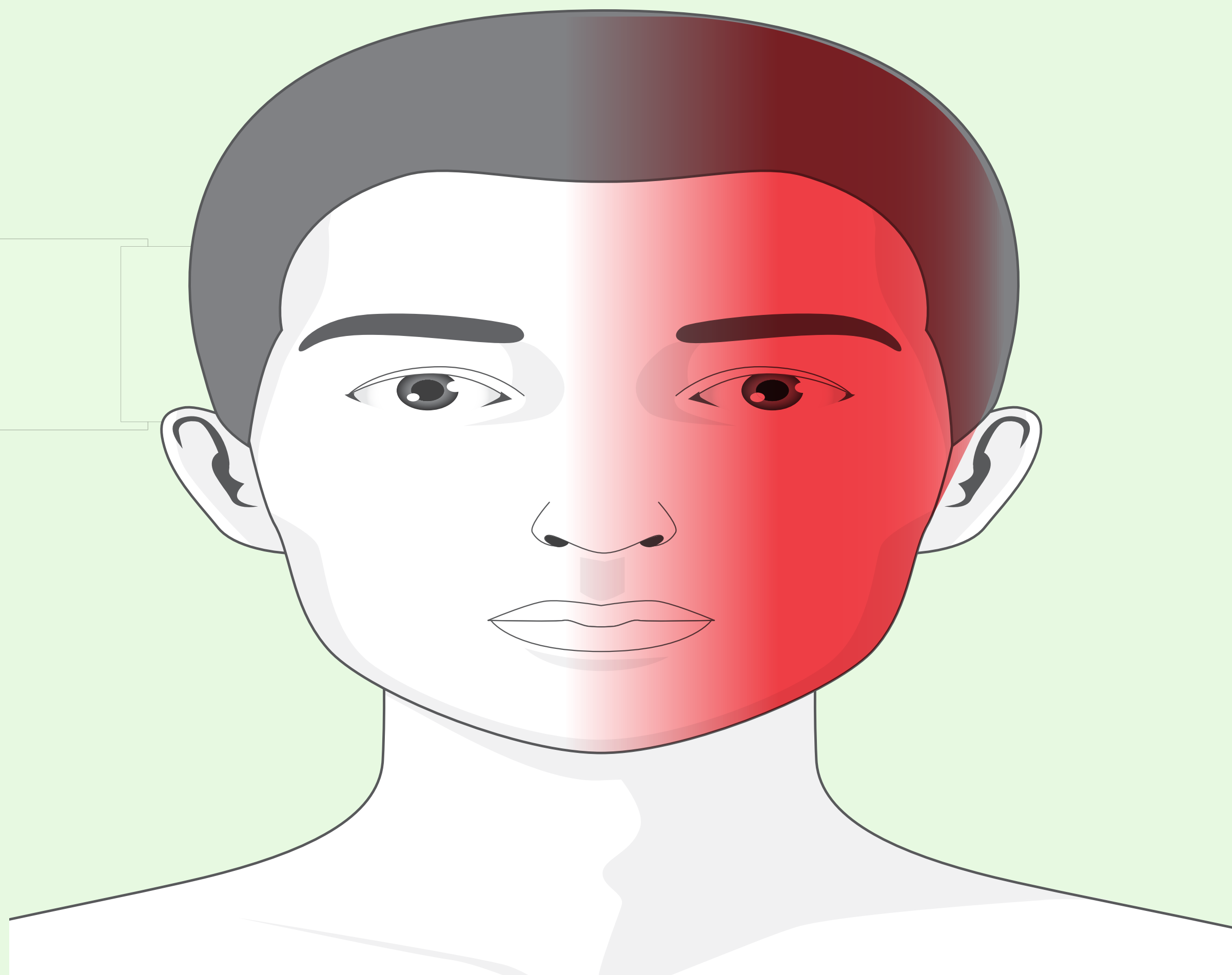
Miksi?

100% vaste
hemikrania continuassa
ja paroksysmaalisessa
hemikraniassa

Indometasiini - teho hemikranioissa on tuntematon



- Prostaglandiinien synnyn esto
- Veriaivoesteen läpäisy
- Aivopaineen alentaminen
- Aivoverenkierron vähentäminen

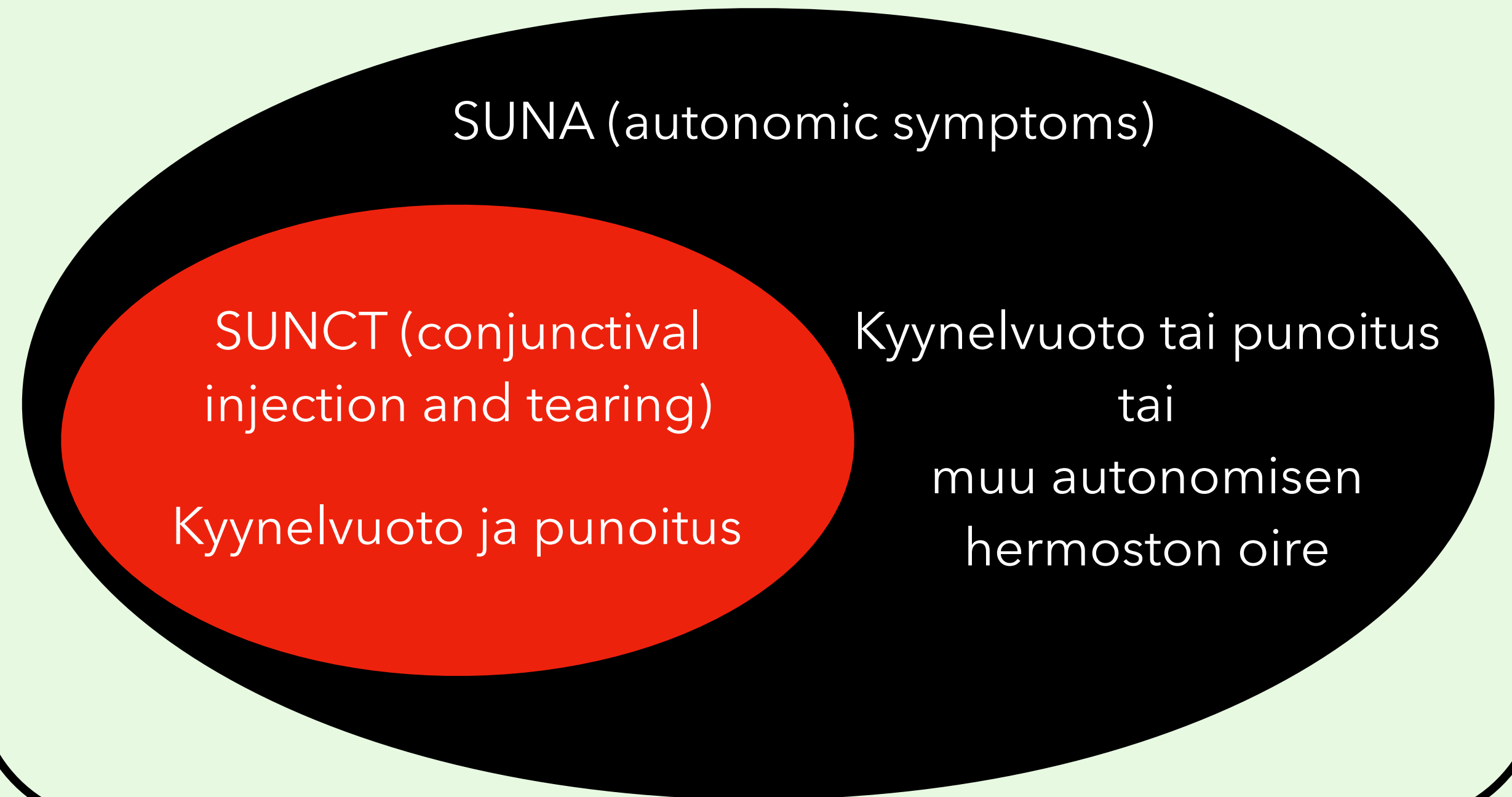




Toispuoleinen
Kesto sekunteja (1-600 sek.)
Autonomisen hermoston oireet
(silmät, nenä)
Triggerit (liipaisinalueet)

Sekundaariset syyt: aivolisäke, takakuoppa,
pikkuaivovaltimo (AICA, SCA)
Lamotrigiini, lidokaiini laskimoon, kirurgia

SUNHA (Short-lasting Neuralgiform Headache Attacks)



SUNHA = SUNCT + SUNA

SUNCT= Short-lasting Unilateral Neuralgiform headaches with Conjunctival injection and Tearing

SUNA = Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache with Autonomic Symptoms



TAC - muistisääntö = $2 - 2 * 10 - 10 * 60 - 60$

2 tuntia - 2 kohtausta $\approx$ Cluster = Horton

10 min (2 - 30) - 10 kohtausta (päivässä) $\approx$
CPH = Chronic Paroxysmal Hemicrania

60 sekuntia (10 - 240) - 60 kohtausta $\approx$
SUNCT

TAC = Trigemino-Autonomic Cephalalgia

**Aina toispuoleinen
päänsärky**

**Kohtausoire, kohtauksen kesto
ja käytös kohtauksen aikana**

Indometasiini

Minuutteja

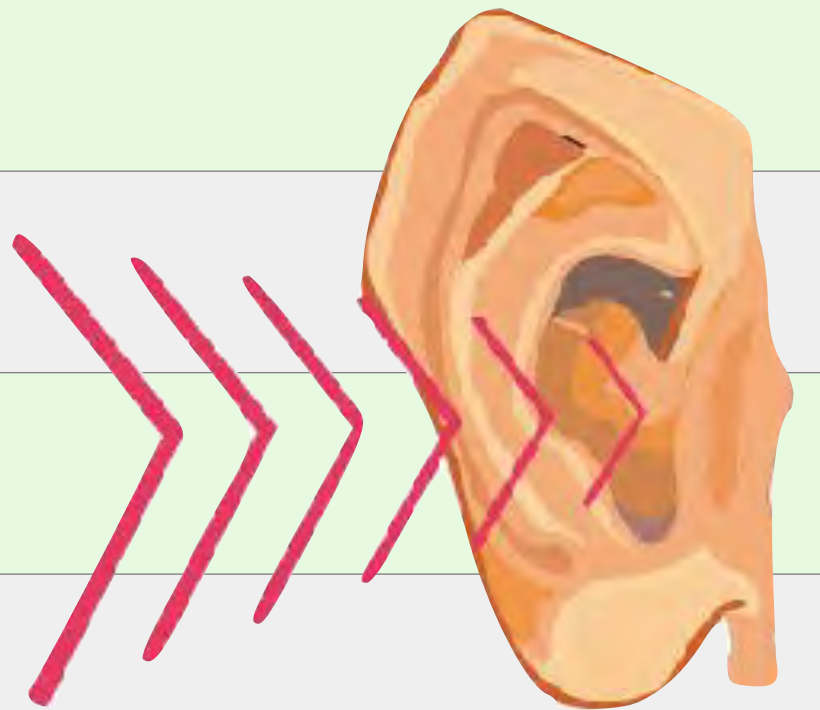


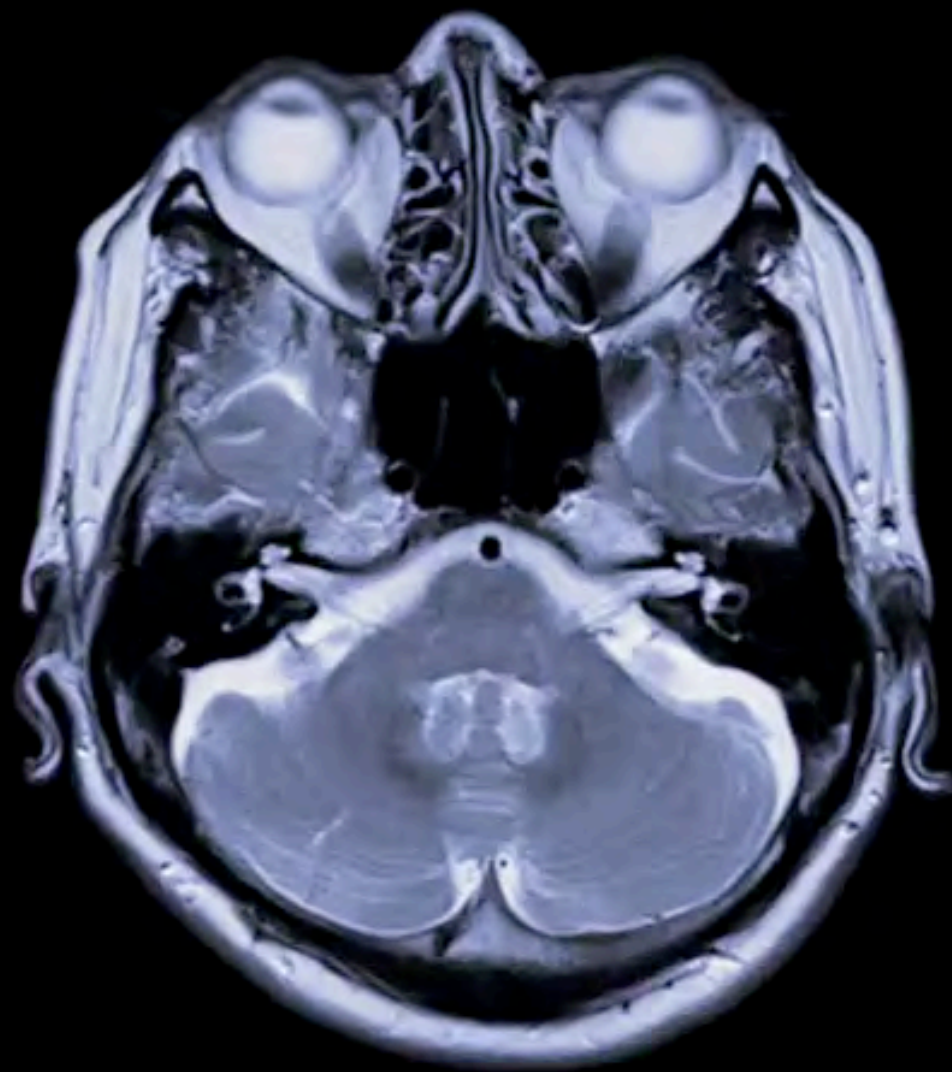
**Toispuoleiset silmä-, nenäoireet
(parasympaattinen hermosto)**

**Liipaisinalueet -
triggerit**

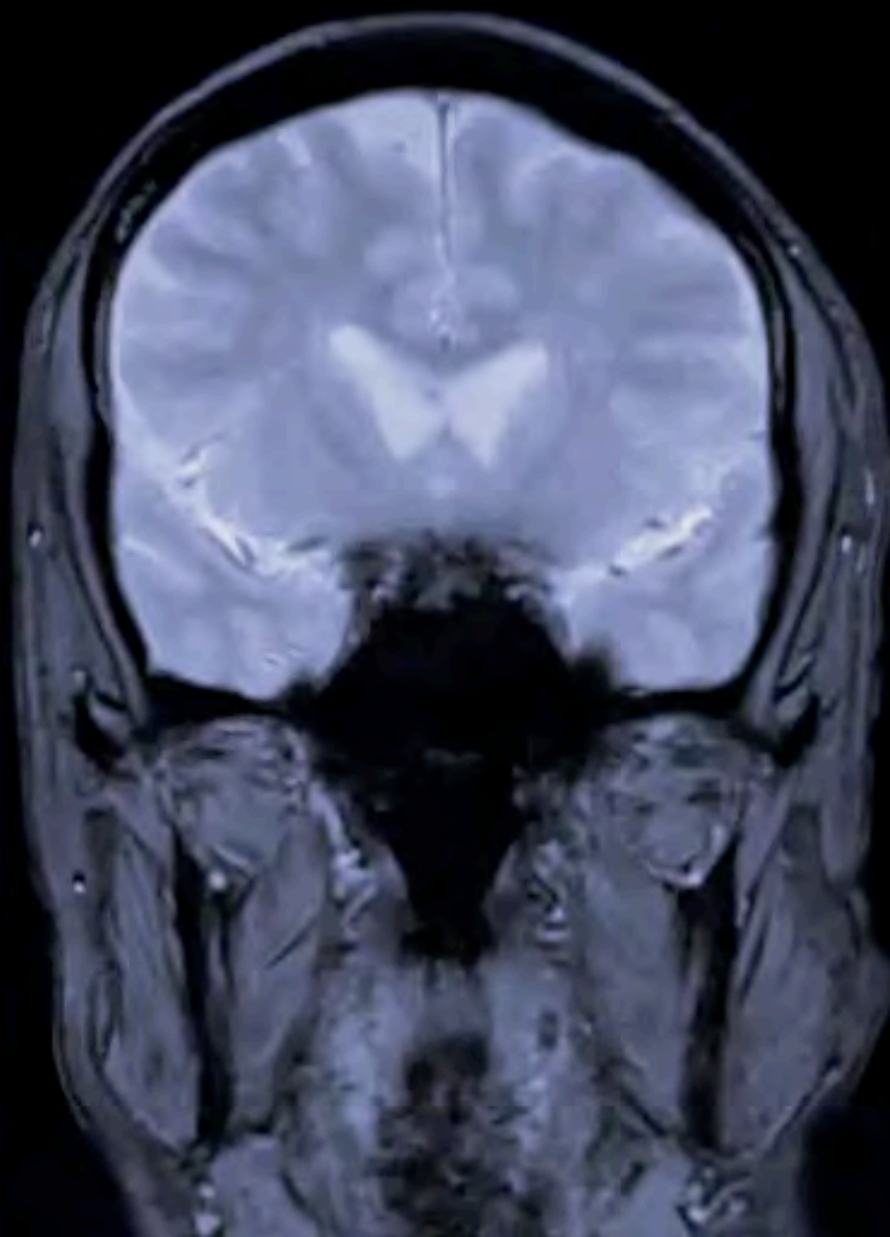


IIH - ICHD-3 kriteerit A - D IIH = Idiopathic Intracranial Hypertension = Pseudotumor Cerebri = aivojen valekasvain ICHD-3 = The International Classification of Headache Disorders 3rd edition	
A	Uudentyyppinen päänsärky tai aiemman päänsäryn selvä vaikeutuminen - pääsärky täyttää kriteerin C:
B	Molemmat seuraavista piirteistä täyttyvät:
	1. IIH on todettu jo aiemmin
	2. Likvoripaine on >200 mmHg tai >280 mmHg ylipainoisilla lapsilla
C	Ainakin toinen seuraavista piirteistä täyttyy:
	1. Päänsärky on ilmaantunut tai selvästi vaikeutunut samaan aikaan kuin IIH todettiin, tai päänsärky on johtanut IIH-diagnoosiin
	2. Päänsärykyyn liittyy ainakin toinen seuraavista piirteistä
	a. Esiintyy sykkivää tinnitusta
	b. Todetaan silmänpohjassa salpausnysty (staasipapilla)
D	Mikään muu ICHD-3 diagnoosi ei selitä potilaan oireita paremmin

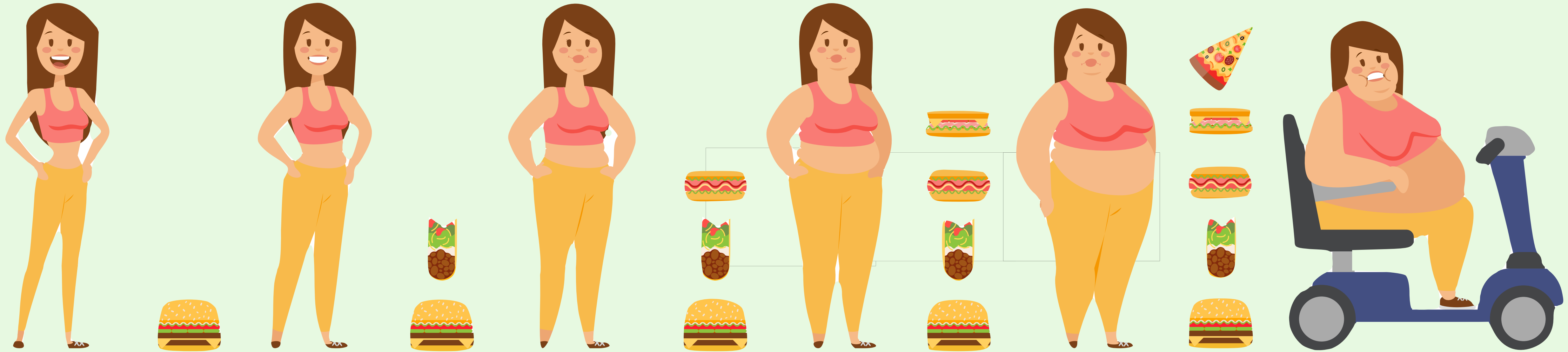




Salpausnysty
Normaali MK



Idiopaattisen Intrakraniellin Hypertension (IIH) hoito



Nopea painonnousu
Raskaus

Asetatsoliamidi
Topiramaatti

Leikkaushoito
Shuntti, fenestraatio
Lihavuusleikkaus

Hoitotavoite on näkökyvyn säilyminen - silmälääkäri mukana hoidossa



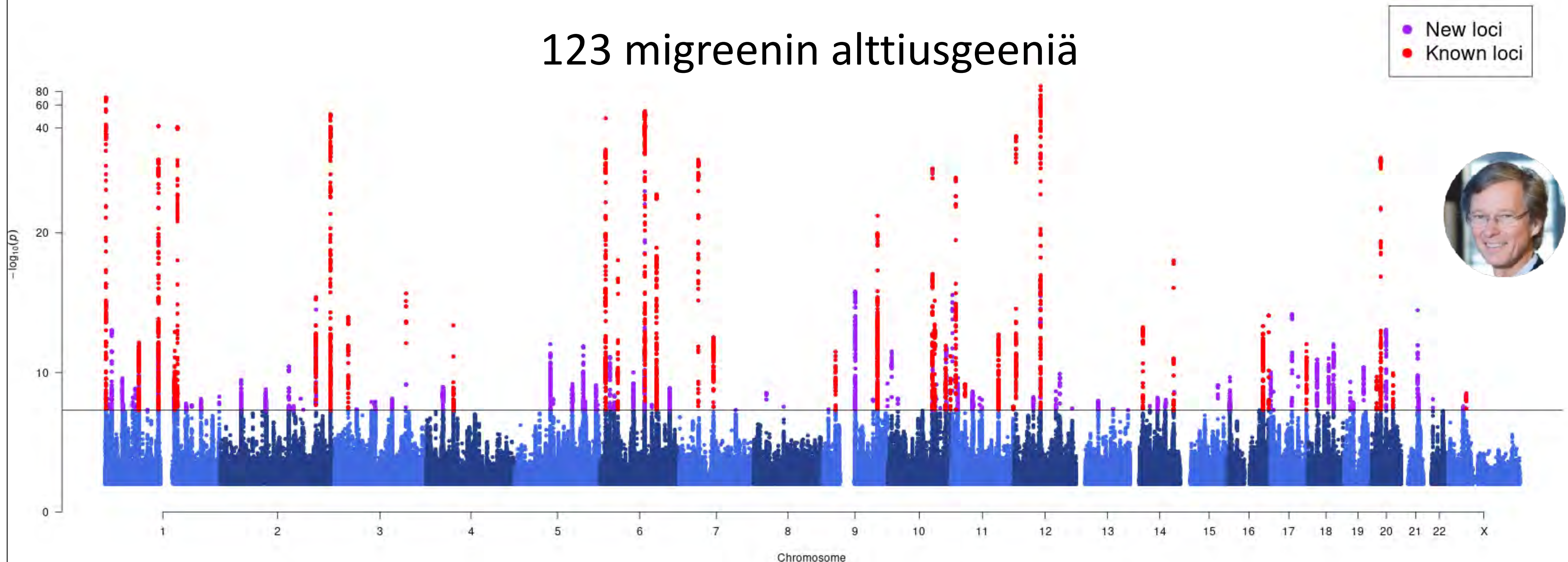
Migreenin genetiikka

Primaari, sekundaarinen, postimerkki

Tavallisen migreenin geeni(t)

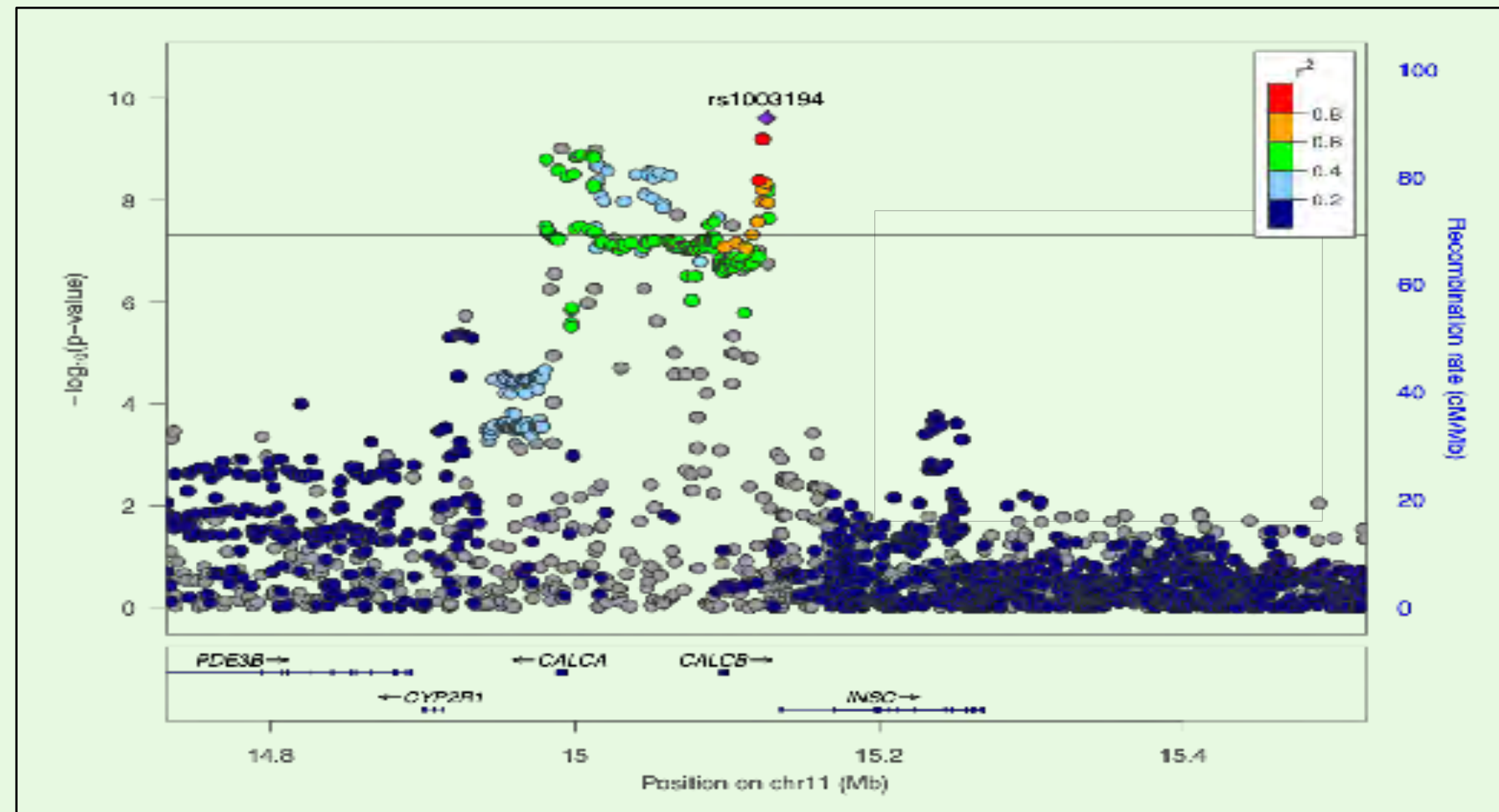
Hautakangas jne. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles - doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.20.21249647>

123 migreenin alttiusgeeniä



CACNA1A, ATP1A, SCN1A eivät löydy tällä metodilla

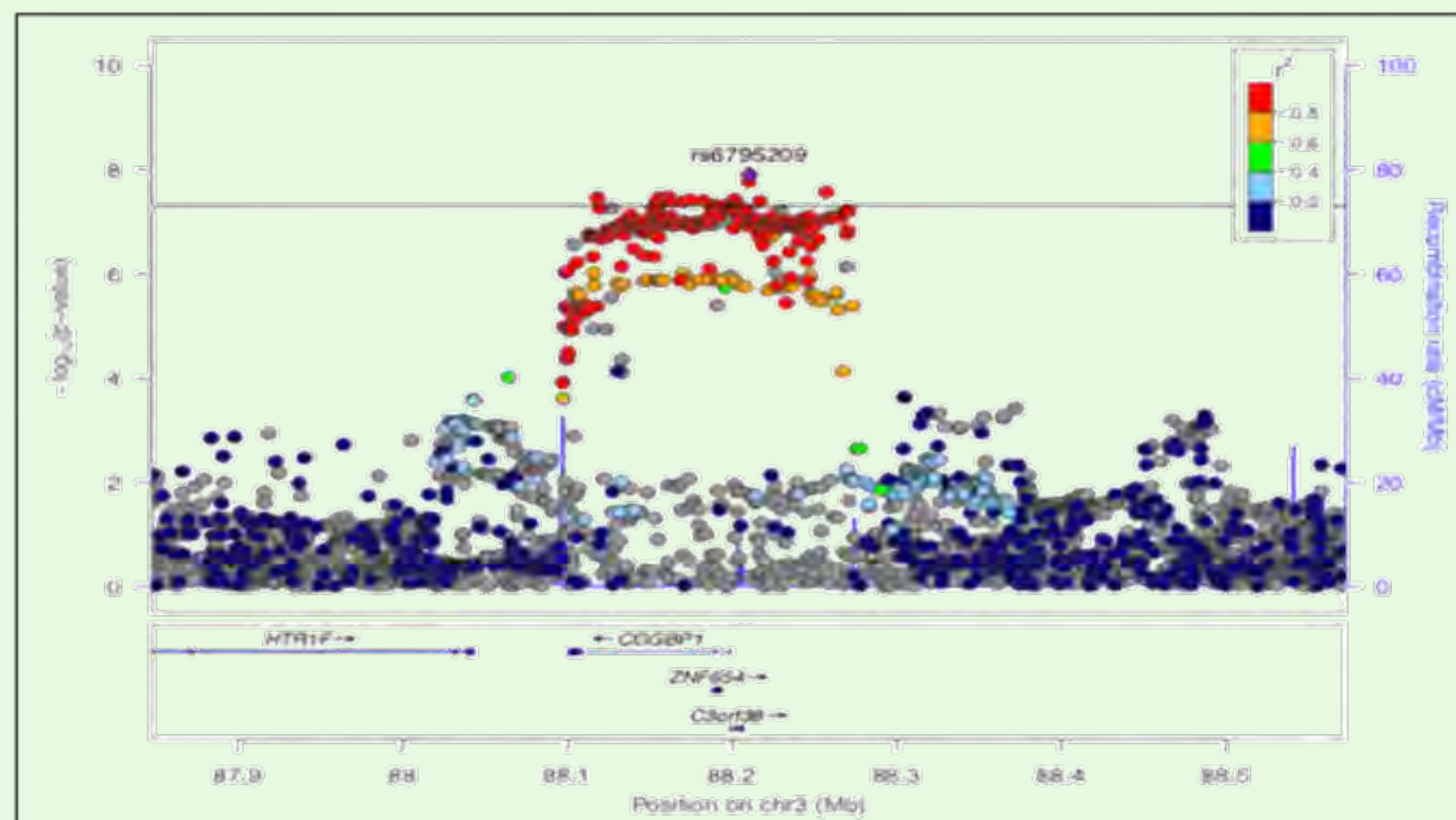
Hot Topics - genetiikkaa ja lääkevastetta



CALCA
CALCB

CGRP
Gepantit

Kromosomi 11

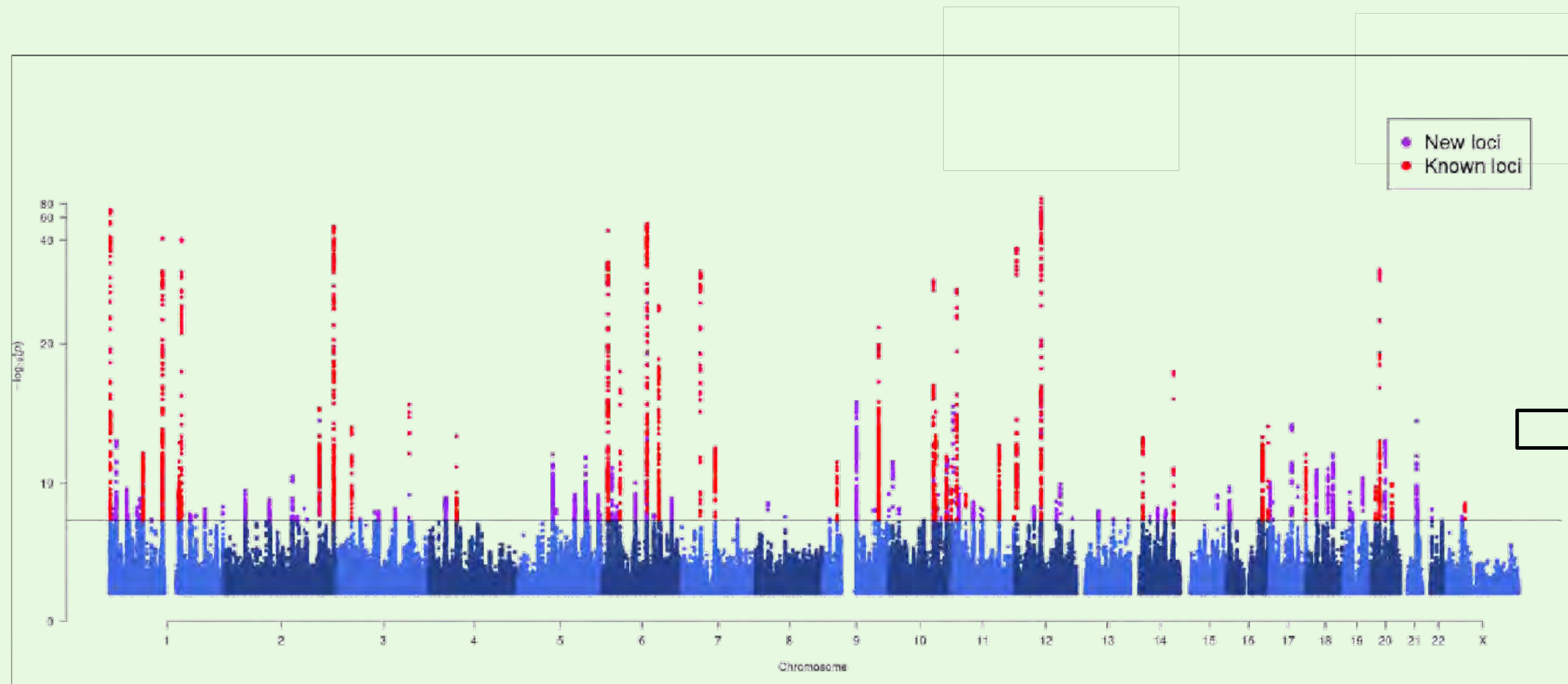


5-HT-1F

Lasmiditaani

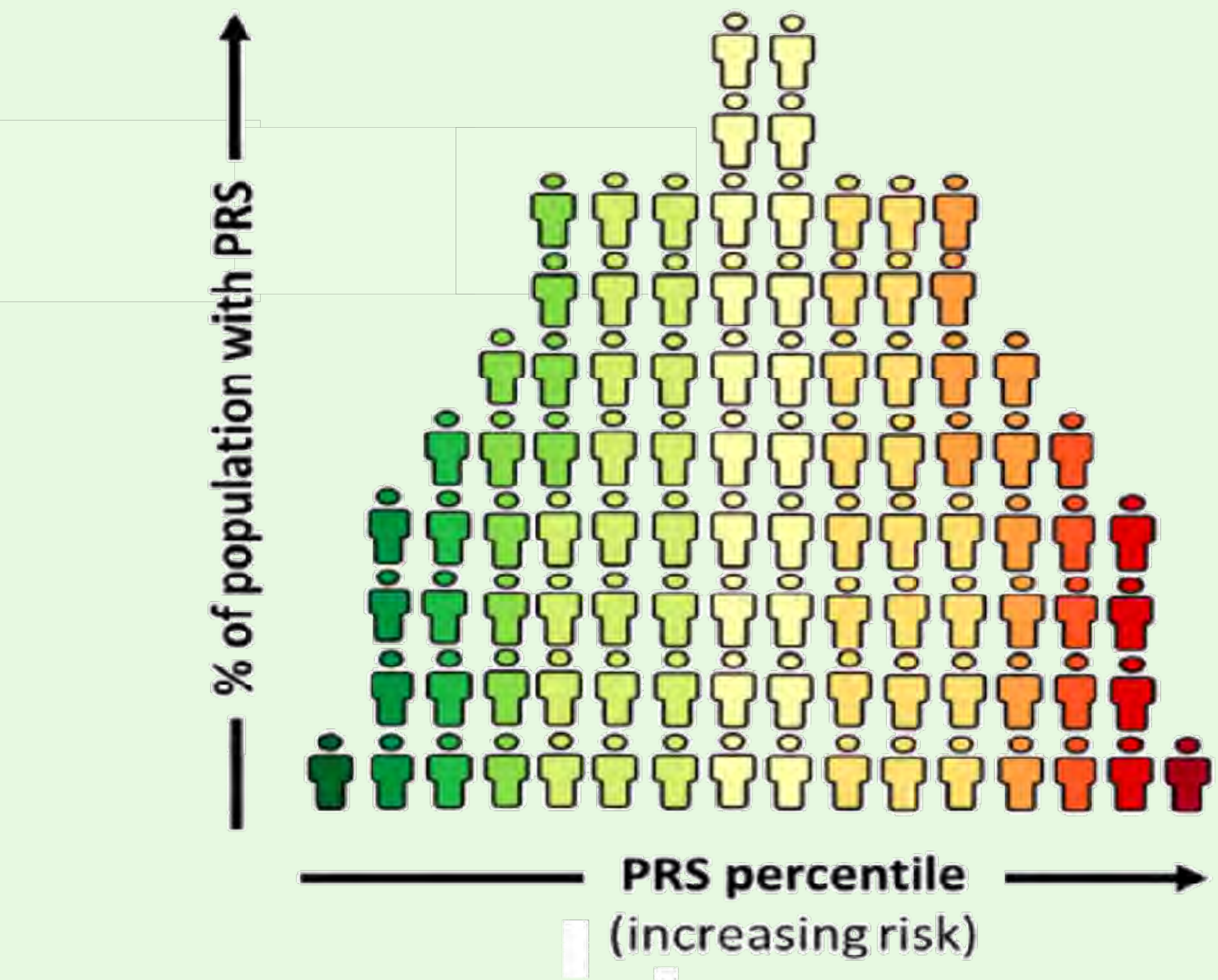
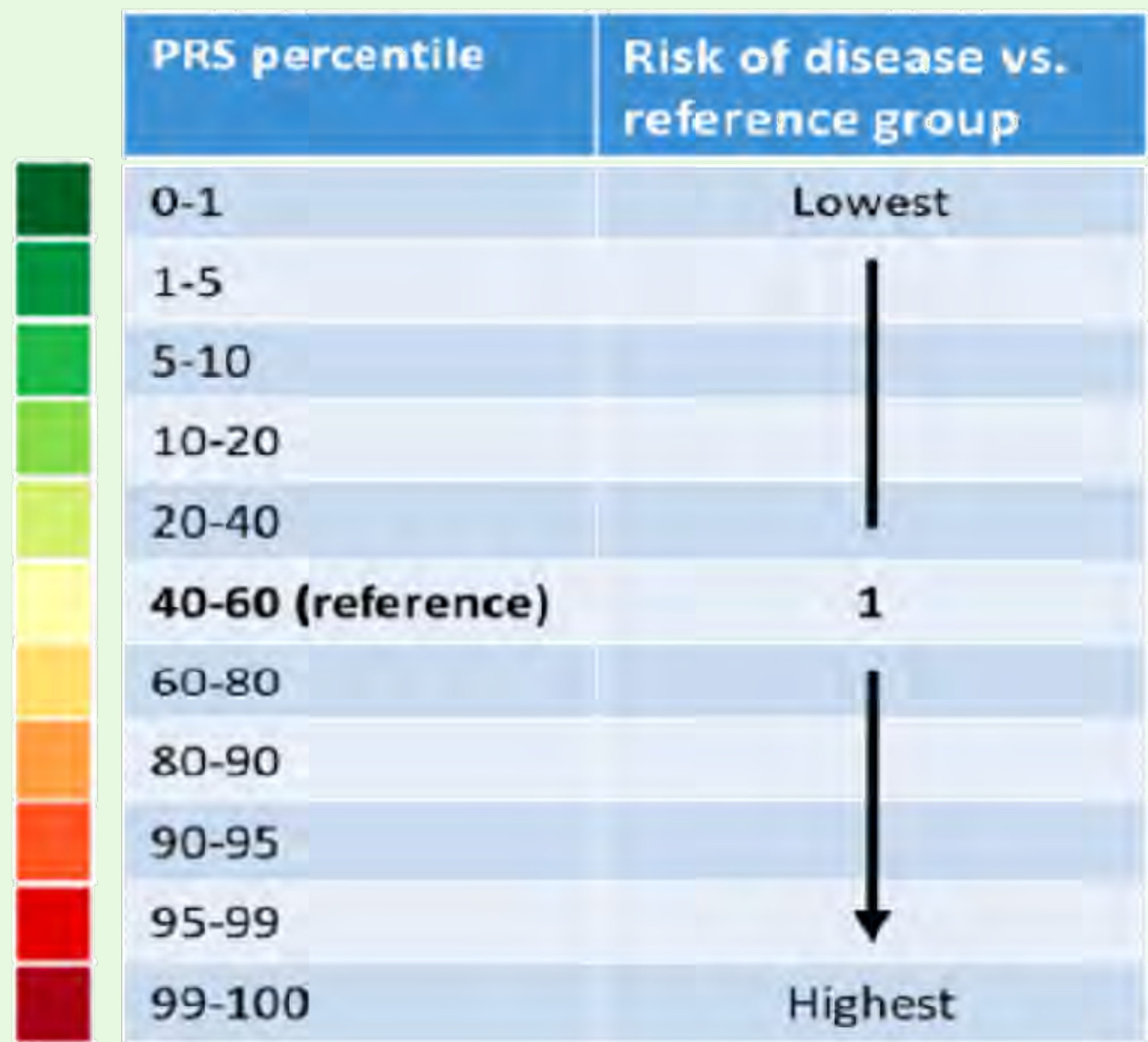
Kromosomi 3

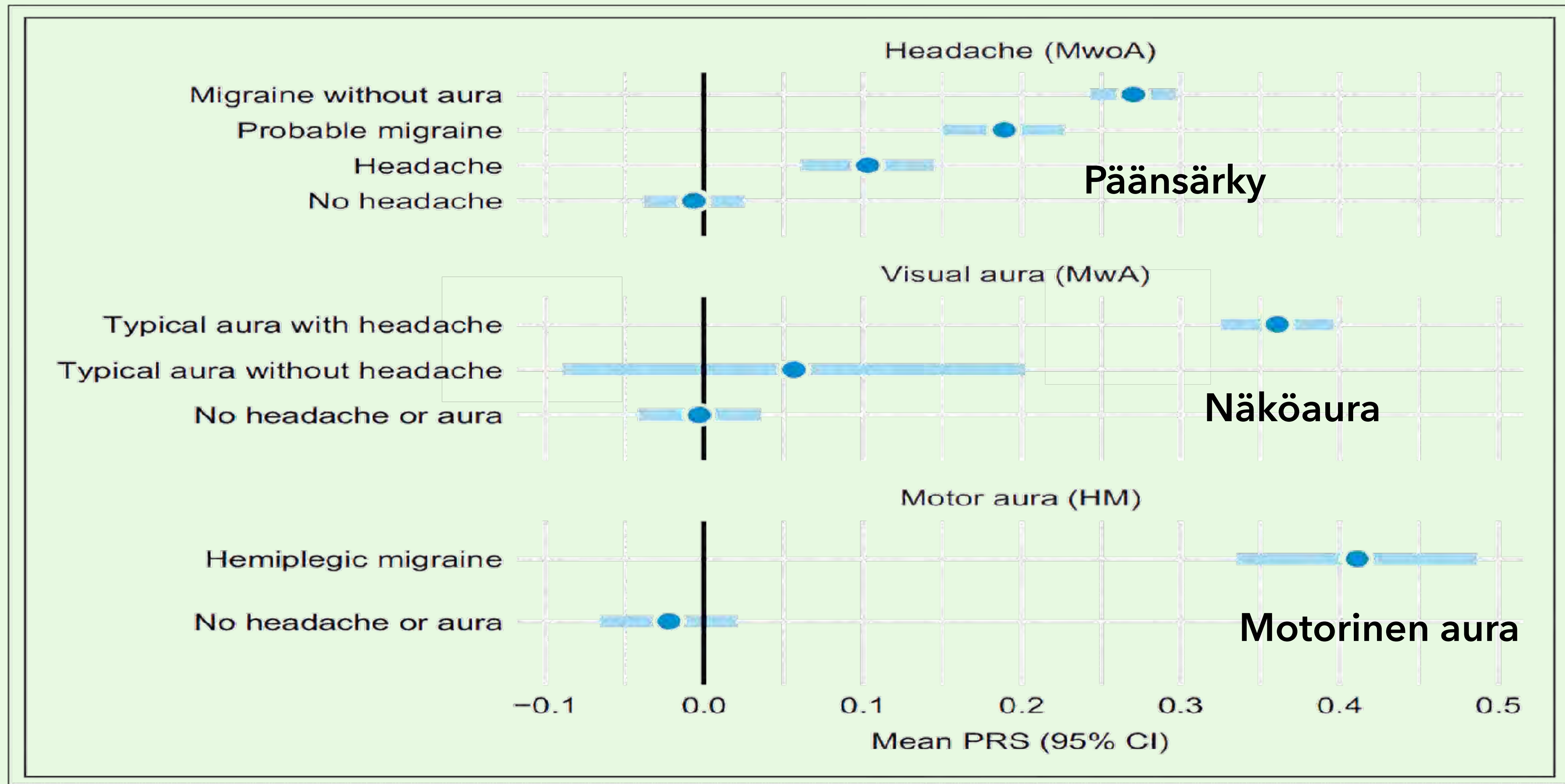
PRS = Polygenic Risk Score = geneettinen riskipistemäärä



Migreeni-
alttius
yhtenä
numerona

Geneettinen riskipistemäärä = Polygenic Risk Score (PRS)





Migreenin polygeeninen riski (PRS)



CACNA1A, ATP1A, SCN1A

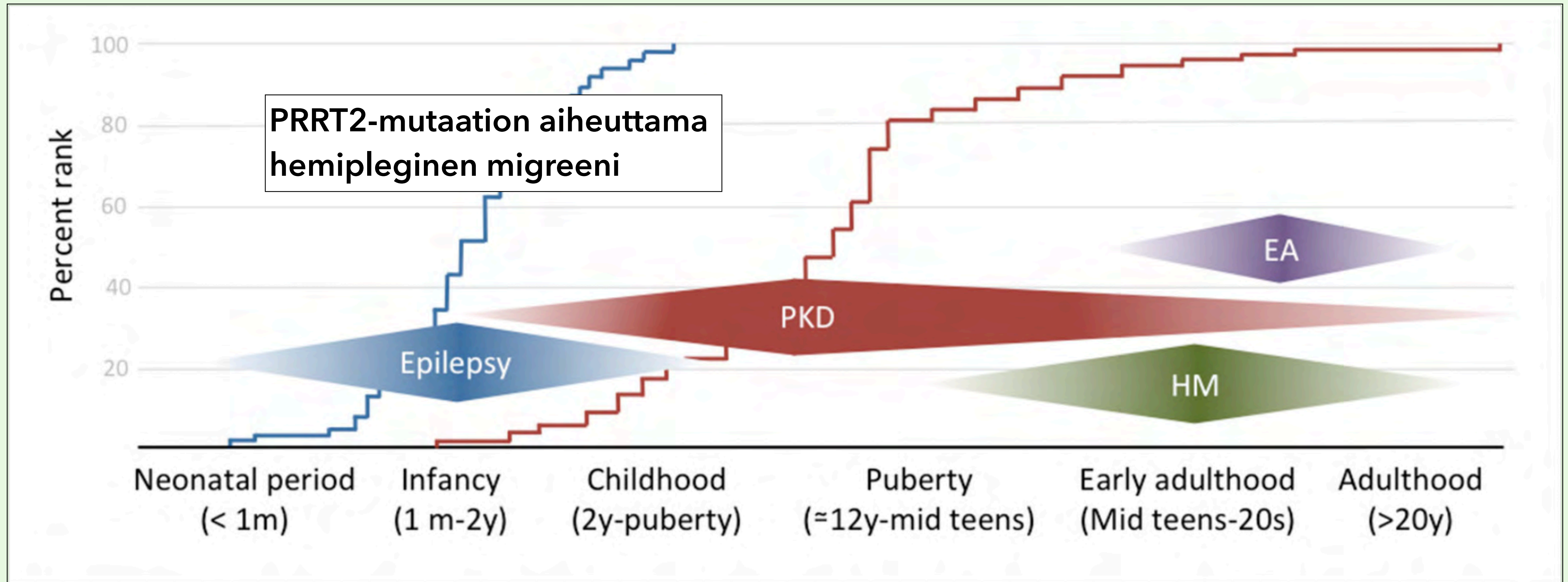


Outoja oireita, ei diagnoosia, ei hoitoa, ei toivoa, "opi elämään sen kanssa"

Oudot oireet, asianmukainen diagnoosi, hoito (hyöty vs riski) ja ennustearvio

Hemipleginen migreeni, migreeni, jossa aivorunkoaura

Ei yli- eikä alidiagnostiikkaa



Hemipleginen migreeni (HM), lapsuuden epilepsia, erinomainen karbamatsepiinivaste
The PRRT2 = Proline-Rich Transmembrane protein 2 (PRRT2), PKD = Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia

Triptaanit, CGRP-reitin antagonistit



CALGA, CALGB
5 HT_{1F}

Erinomaisesti ja huonosti
reagoivien potilaiden
kliininen ja molekyylogeneettinen
vertailu



Päänsärkyhoitaja Marja Hassinen
marja.tutkimushoitaja@gmail.com



Diagnoosi - primaari,
sekundaarinen, postimerkki

Kohtauslääke
Vara- ja hätälääke

Estolääke

Lasmiditaani, gepantit