Migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn etiologia

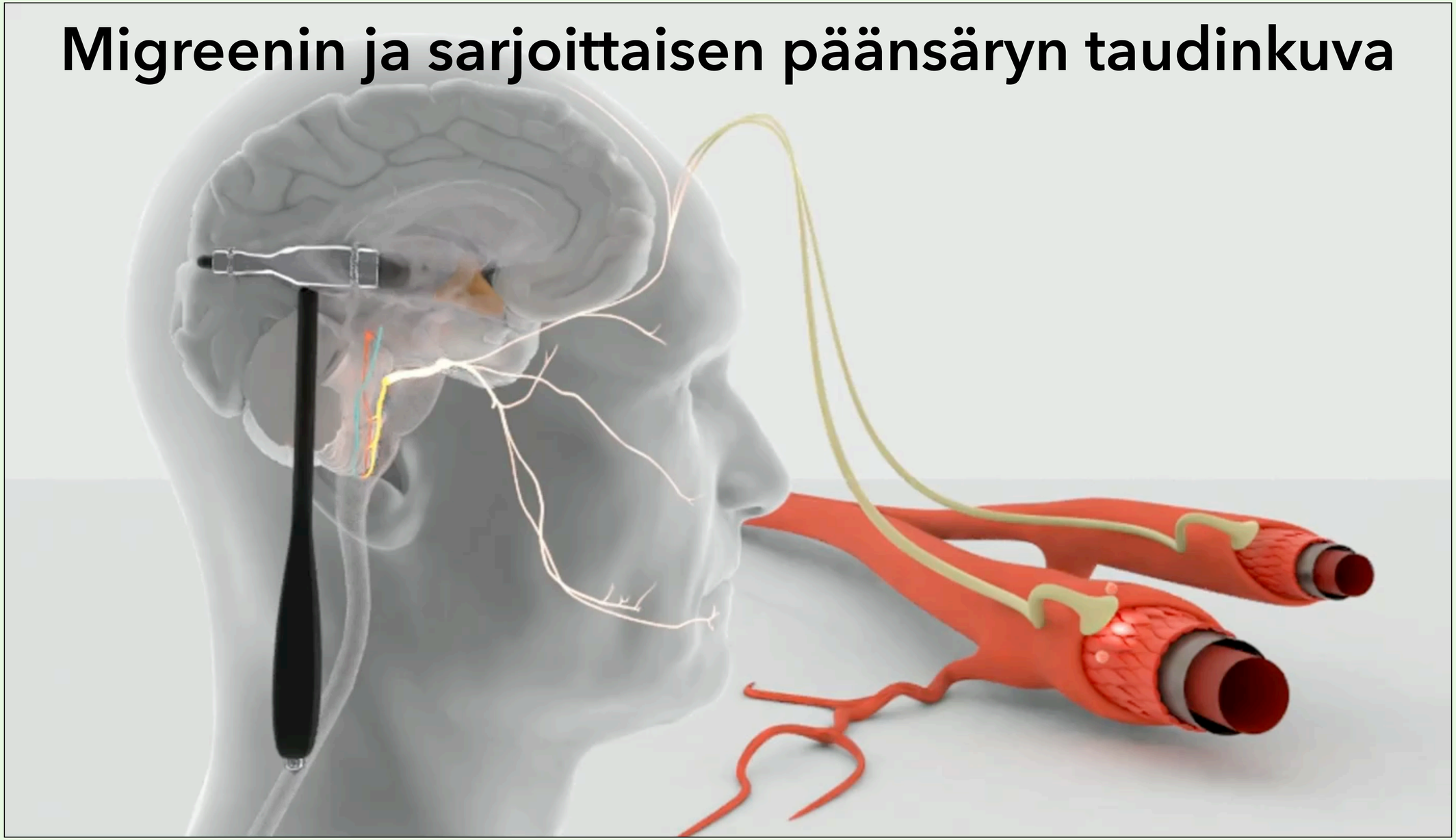


1. Migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn kliininen kuva
2. Päänsärkymekanismit
3. Päänsäryn genetiikasta
4. Mitä lääkevaste kertoo päänsärkymekanismeista
5. Yhteenveto

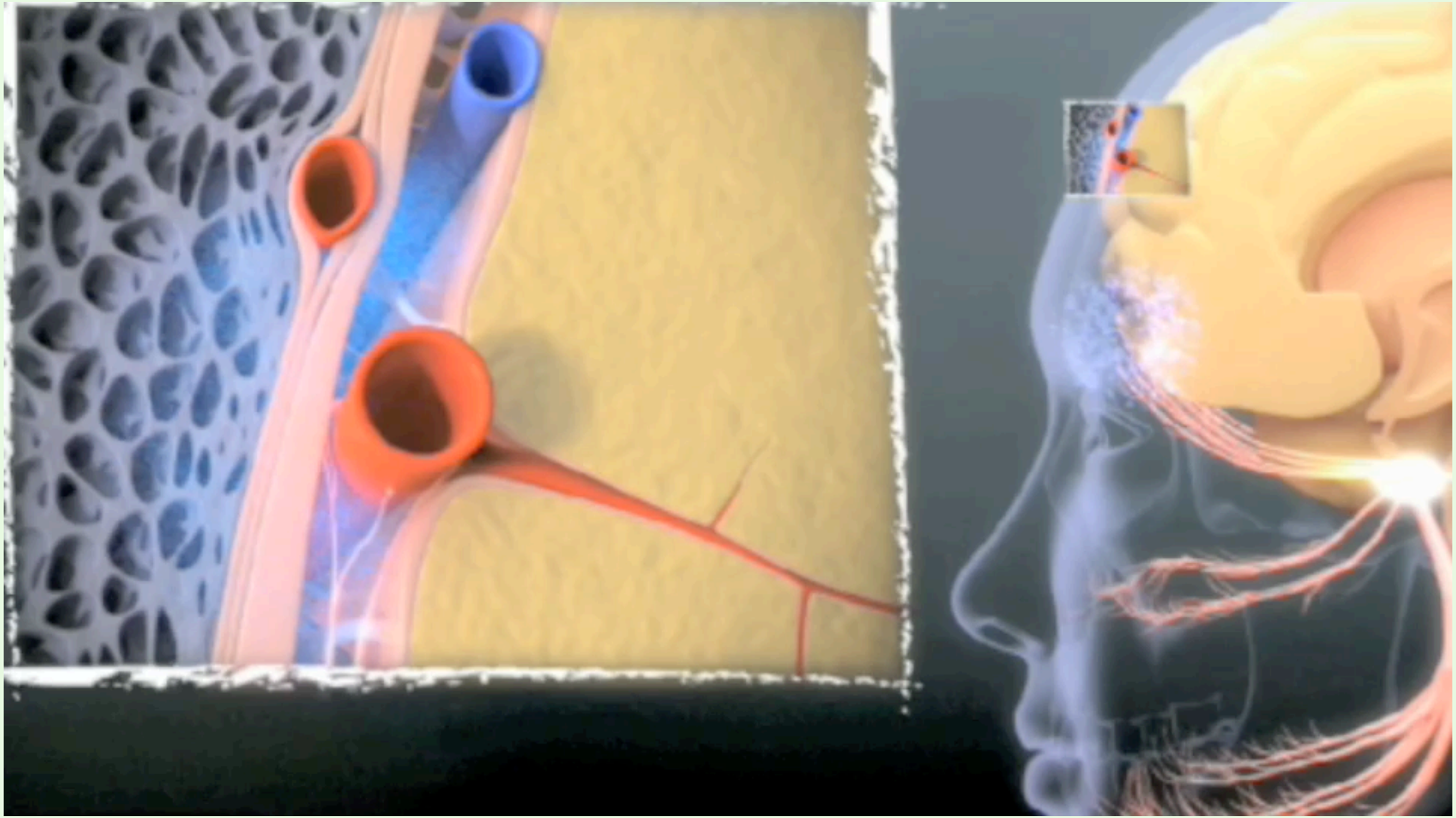


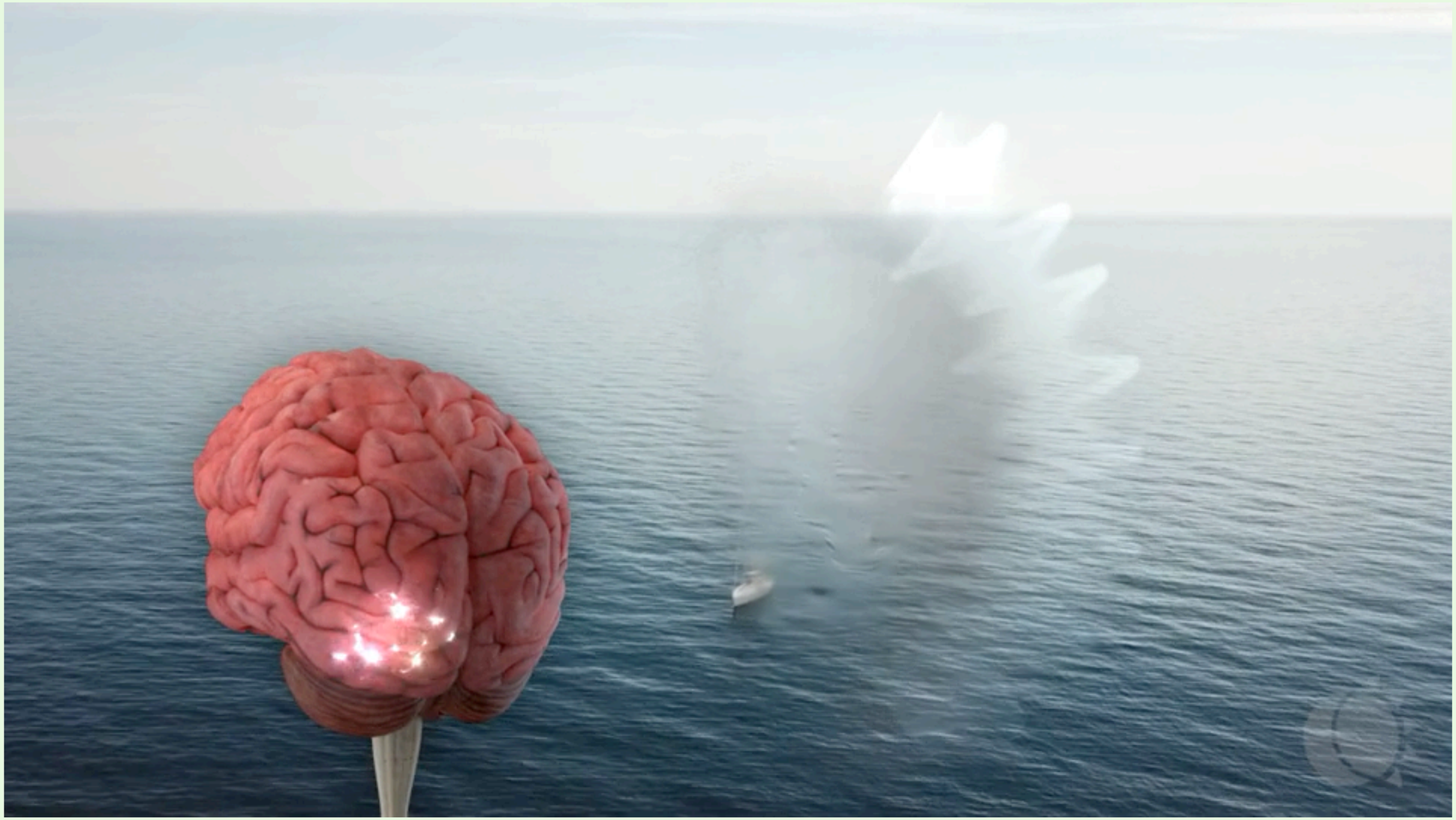


Migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn taudinkuva



Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache. 2011; 51: 752-78.



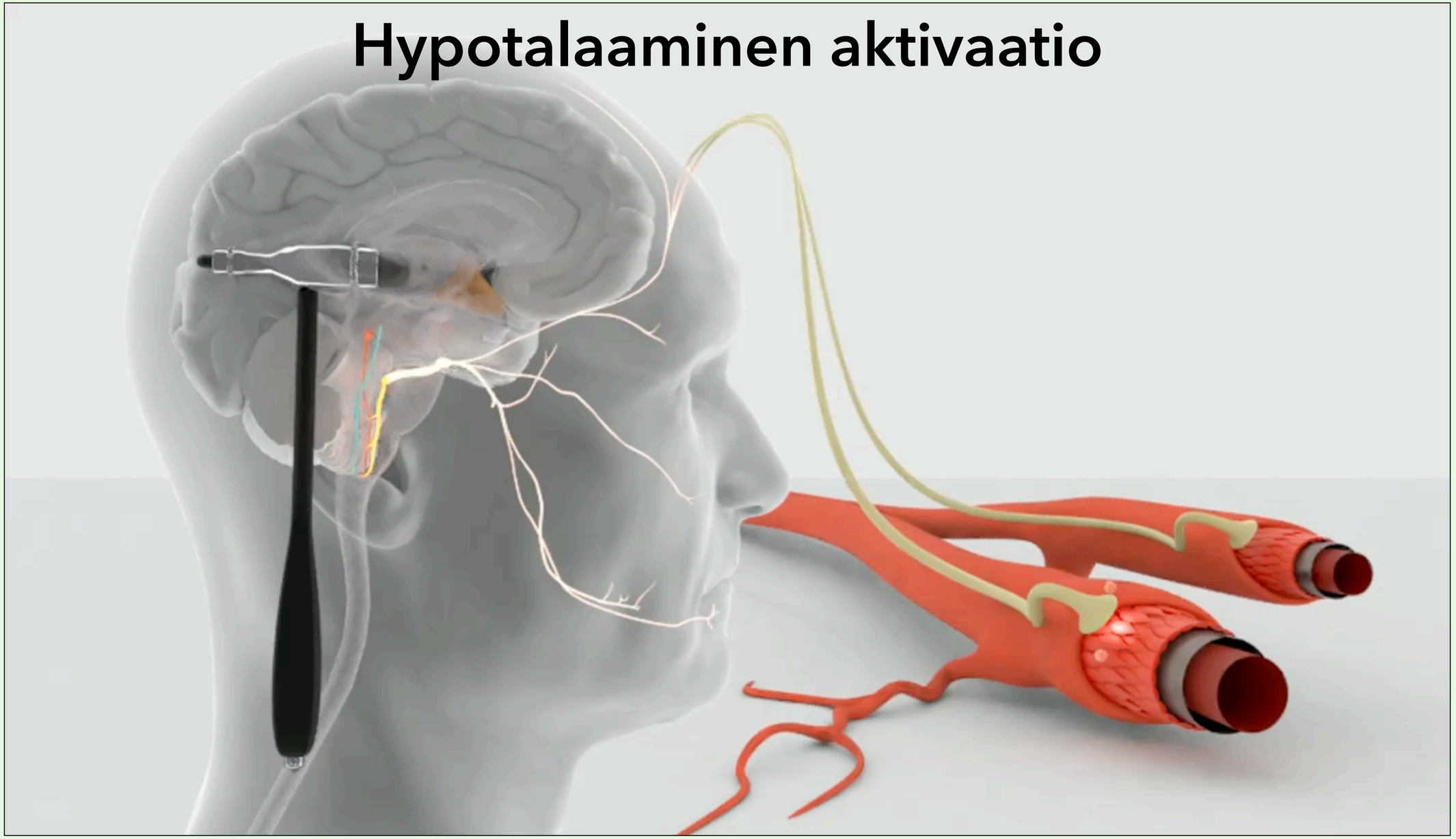




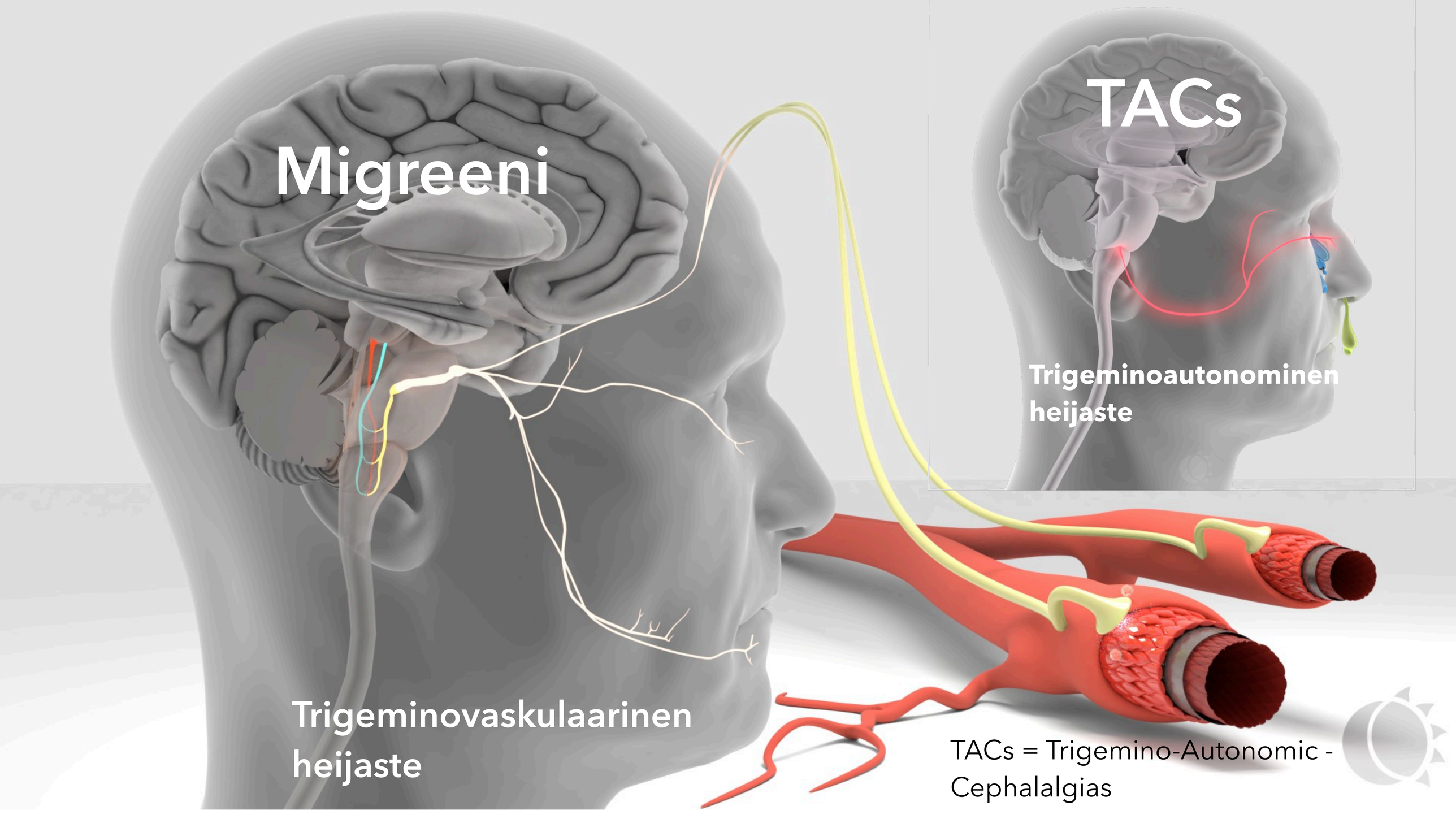
Päänsärkymekanismit

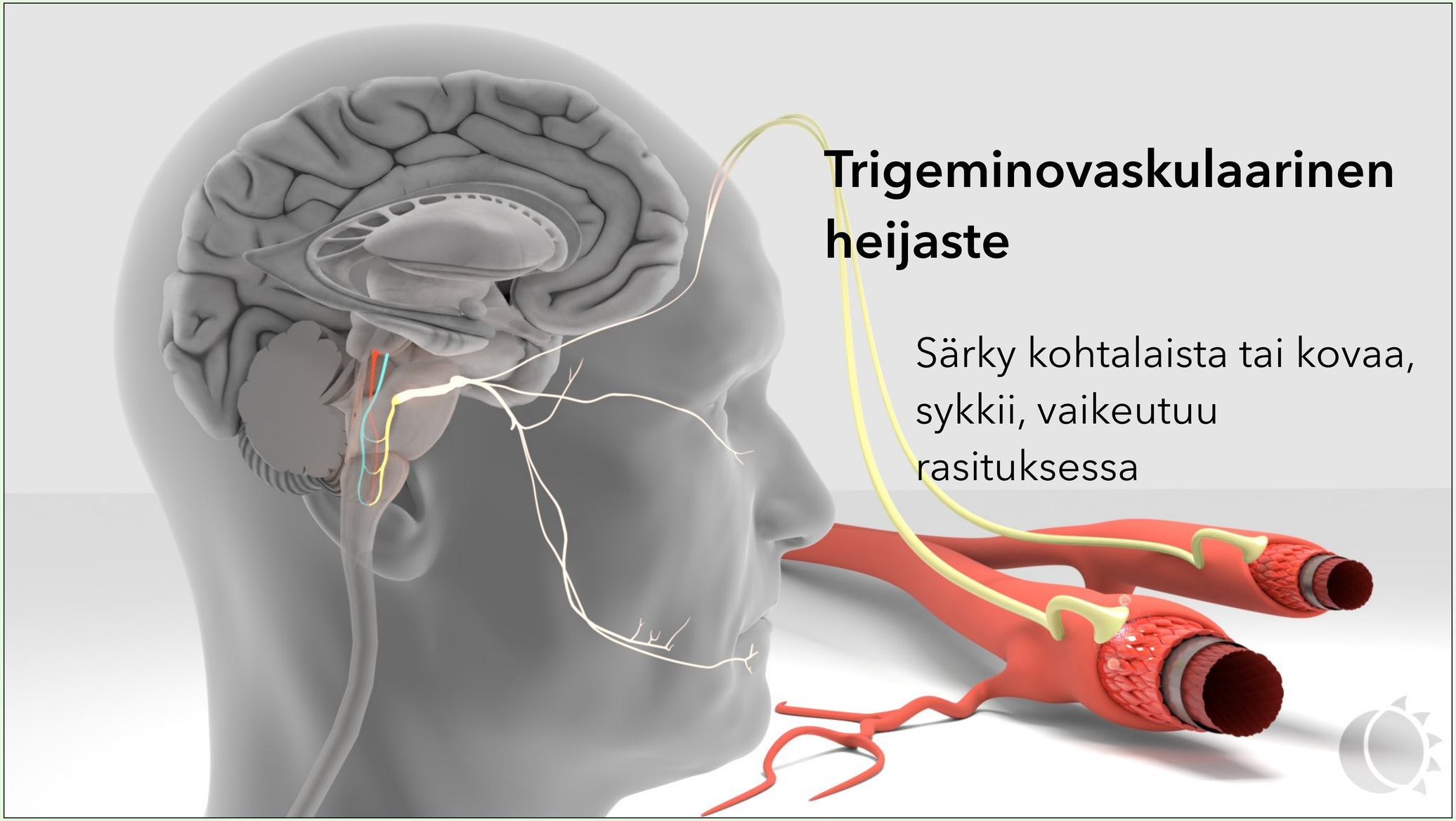


Hypotalaaminen aktivaatio



Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache. 2011; 51: 752-78.


Migreeni
TACs
Trigeminoautonominen heijaste
Trigeminovaskulaarinen heijaste
TACs = Trigemino-Autonomic - Cephalalgias

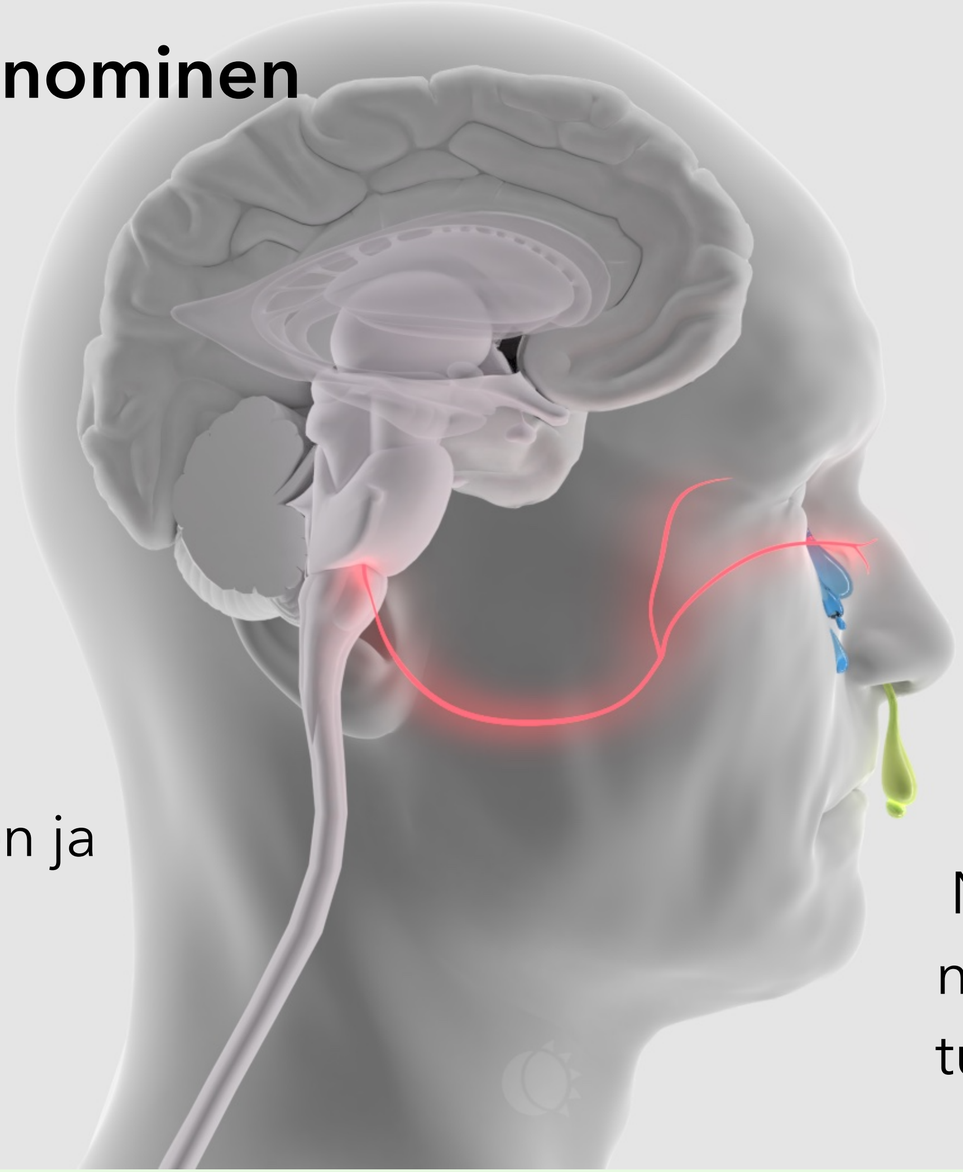


Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. Lancet Neurol. 2019;18(8):795-804.

Trigeminoautonominen heijaste

Verisuonien laajentuminen

Kivun lisääntyminen ja pitkittyminen



Kyynelvuoto, silmän punoitus

Nenän tukkoisuus, nenän limakalvojen turvotus

May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18006.



Sirkadiaaninen rytmi = noin yhden vuorokauden kestävä

Biannuaalinen rytmi = 2 kertaa vuodessa toistuva



Kohtauksia joka toinen päivä - 8 kertaa vuorokaudessa

1 - 2 tunnin kestoisia kipuepisodeja
1 - 2 kipuepisodia päivässä

Särky alkaa klo 01 - 02 aamuyöllä

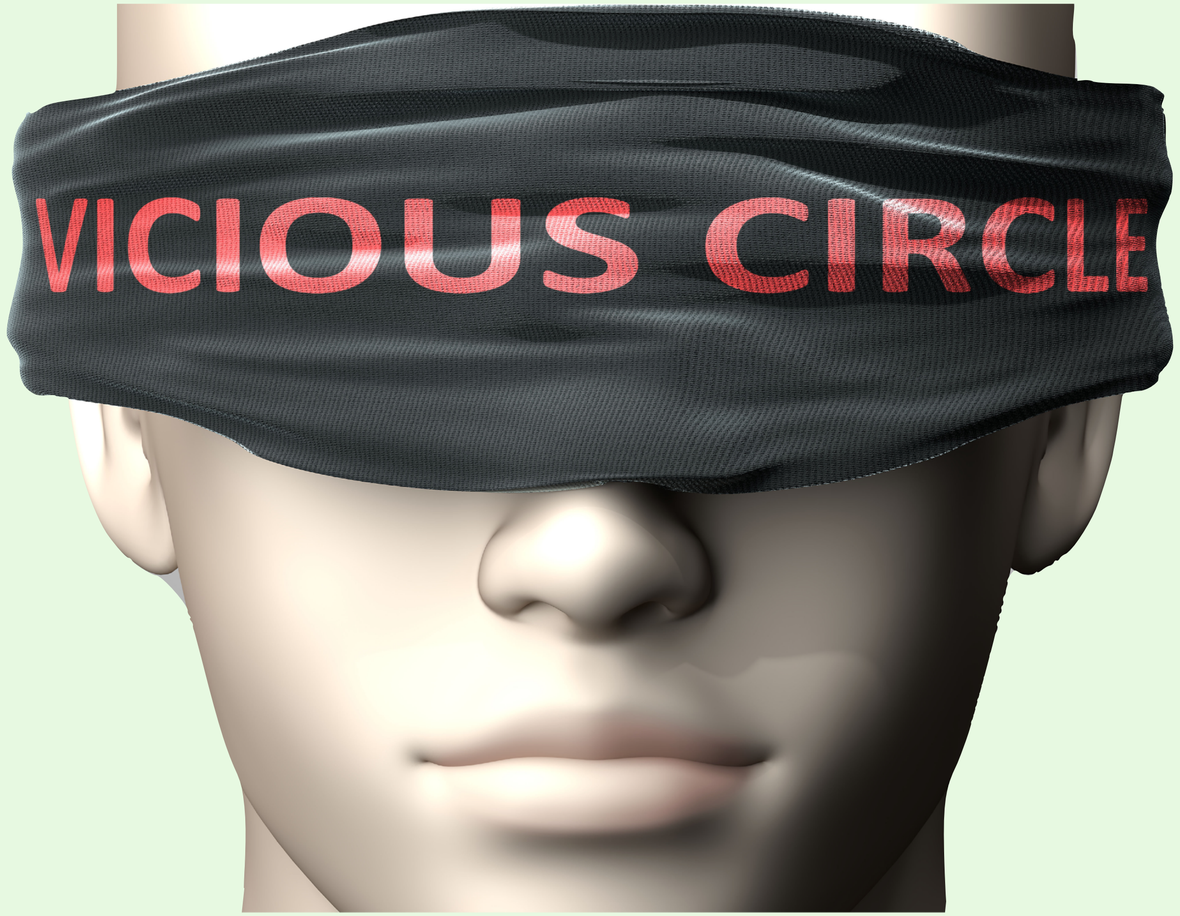
1 - 2 kuukauden kestoisia sarjoja
1 - 2 sarjaa vuodessa

Horton, Cluster
Itsemurhapäänsärky



Kyynelvuotoa
Nenä tukossa

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



Kivun noidankehä

Aivokalvojen verisuoni

Hypotalamus

Kipurata talamukseen

Aivorunko

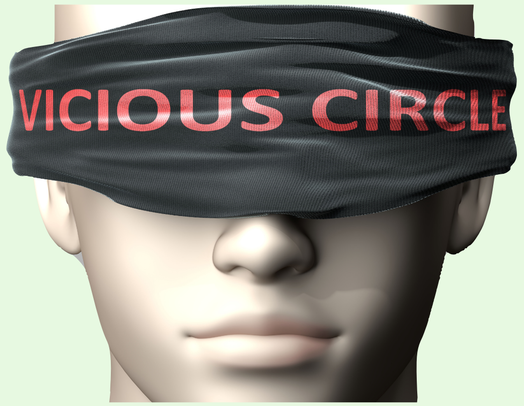
Parasympaatinen tumake

Parasympaatinen säie

Sfenopalatiiniganglio

Verisuonen seinämän
C- ja A-delta-säikeet

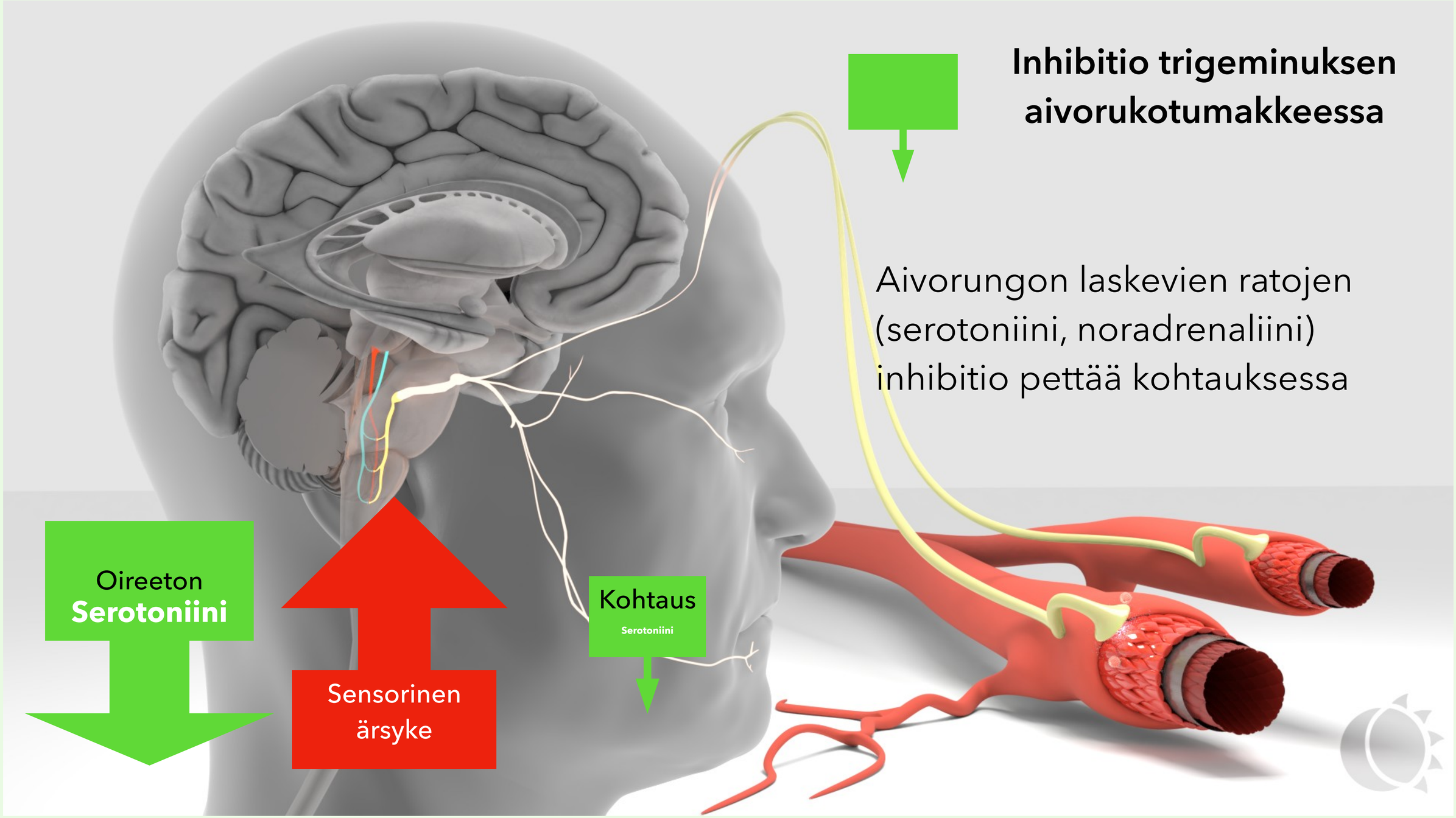
Trigeminusganglio



Trigeminuksen aivorunkotumake

Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. Brain. 1997;120 (Pt 1):193-209.

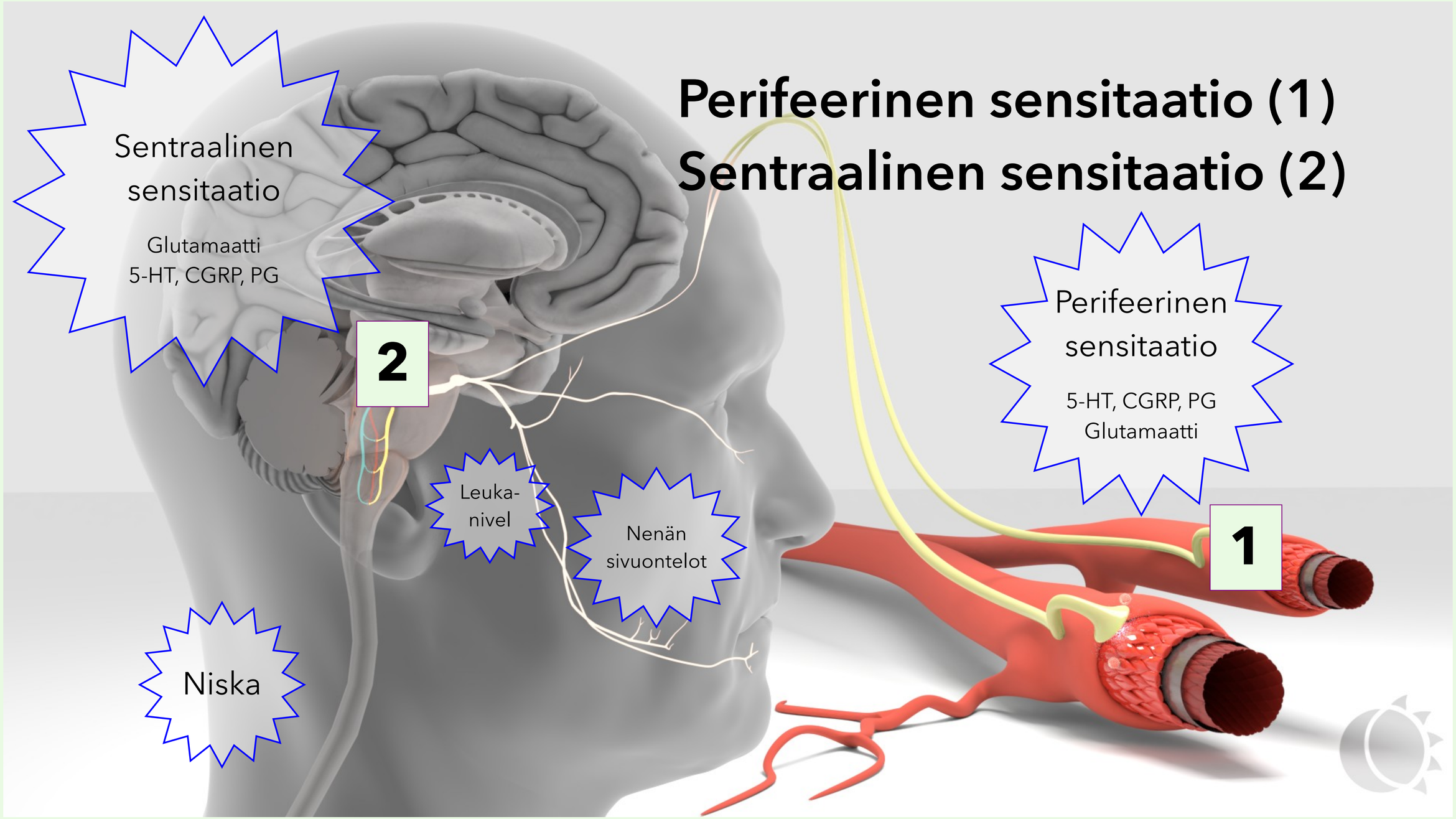

Aivorunkovaimennus pettää



Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache. 2011; 51: 752-78.

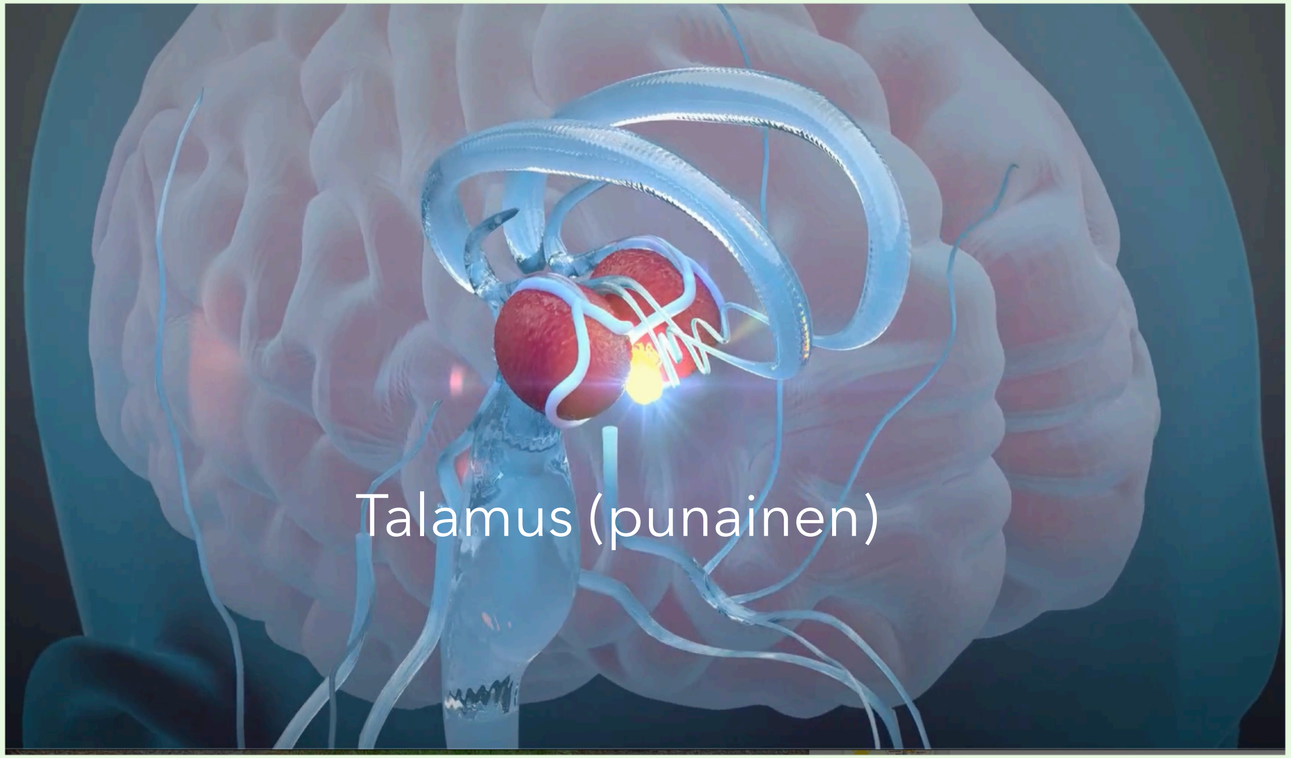
Kivulle herkistyminen



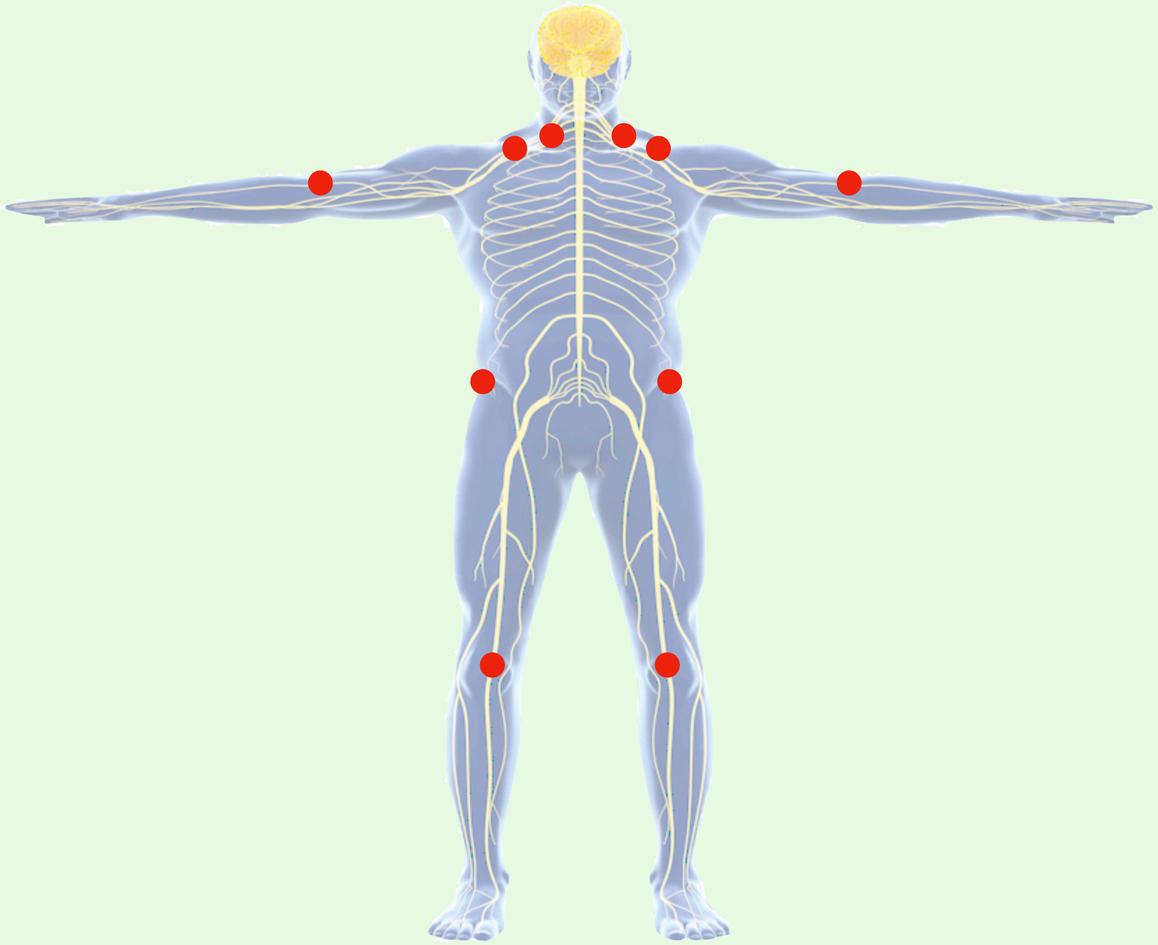


5-HT = serotoniini, CGRP = calcitonin gene-related peptide PG = prostaglandiinit

Sentraalinen sensitaatio ja laaja-alainen kipu



Allodynia = kivuton
ärsyke on kivulias



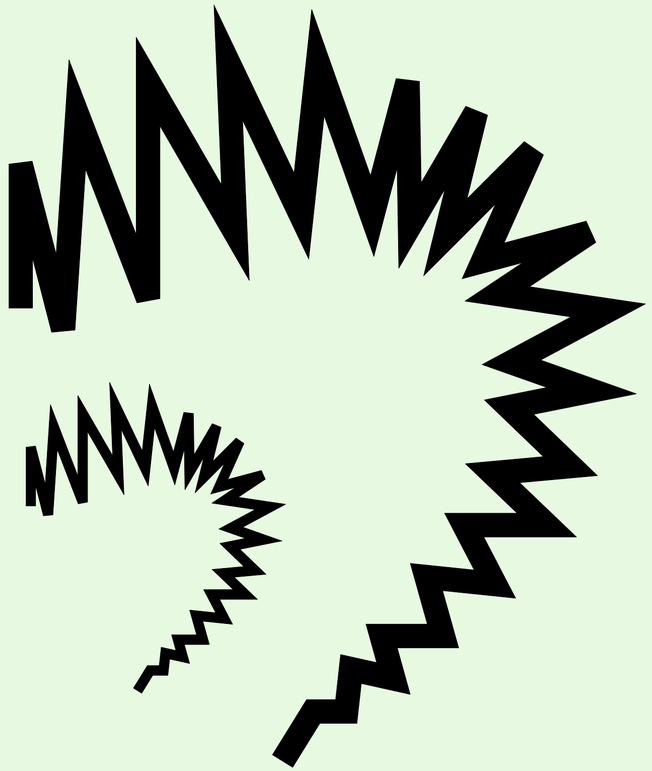
Fibromyalgia - yhteensä
16 kipupistettä

Migreeniaura

Aurallinen Migreeni

1.2	Aurallinen migreeni - ICHD-3 kriteerit	Huomio
A	Ainakin 2 kohtausta, joissa kriteerit B-C täyttyvät	Kolmasosalla migreenipotilaista on sekä aurattomia kohtauksia
B	Aura muodostuu yhdestä tai useammasta täysin palautuvasta auraoireesta, joka on	
	1. Näköoire	Yli 90% potilaista aura on näköhäiriö aina kohtauksista
	2. Tunto-oire	
	tai muu kielellinen oire	Puhehäiriön suhteen on toisinaan vaikea kaikki kriteerit (kts. C1)
	n oire	Kun aura on motorinen käytetään diagno hemipleginen migreeni, tai joku sen alary
	ko-oire	Aivorunkoperäisiksi oireiksi lasketaan yh puheen puuromaisuus (dysartria), kiertoh korvien soiminen (tinnitus), kuulonalenem kaksoiskuvat (diplopia), liikkeiden hapuilu tajunnantason lasku





Laajenee hitaasti

Kestää 5 - 60 min

On toispuoleinen

Päänsärky seuraa 60 min sisällä

TIA on suljettu pois

CSD - Cortical Spreading Depression

Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache. 2011; 51: 752-78.


Mitä genetiikka on
opettanut päänsäryn
taustasta?

CACNA1A, ATP1A2,
SCN1A, and PRRT2

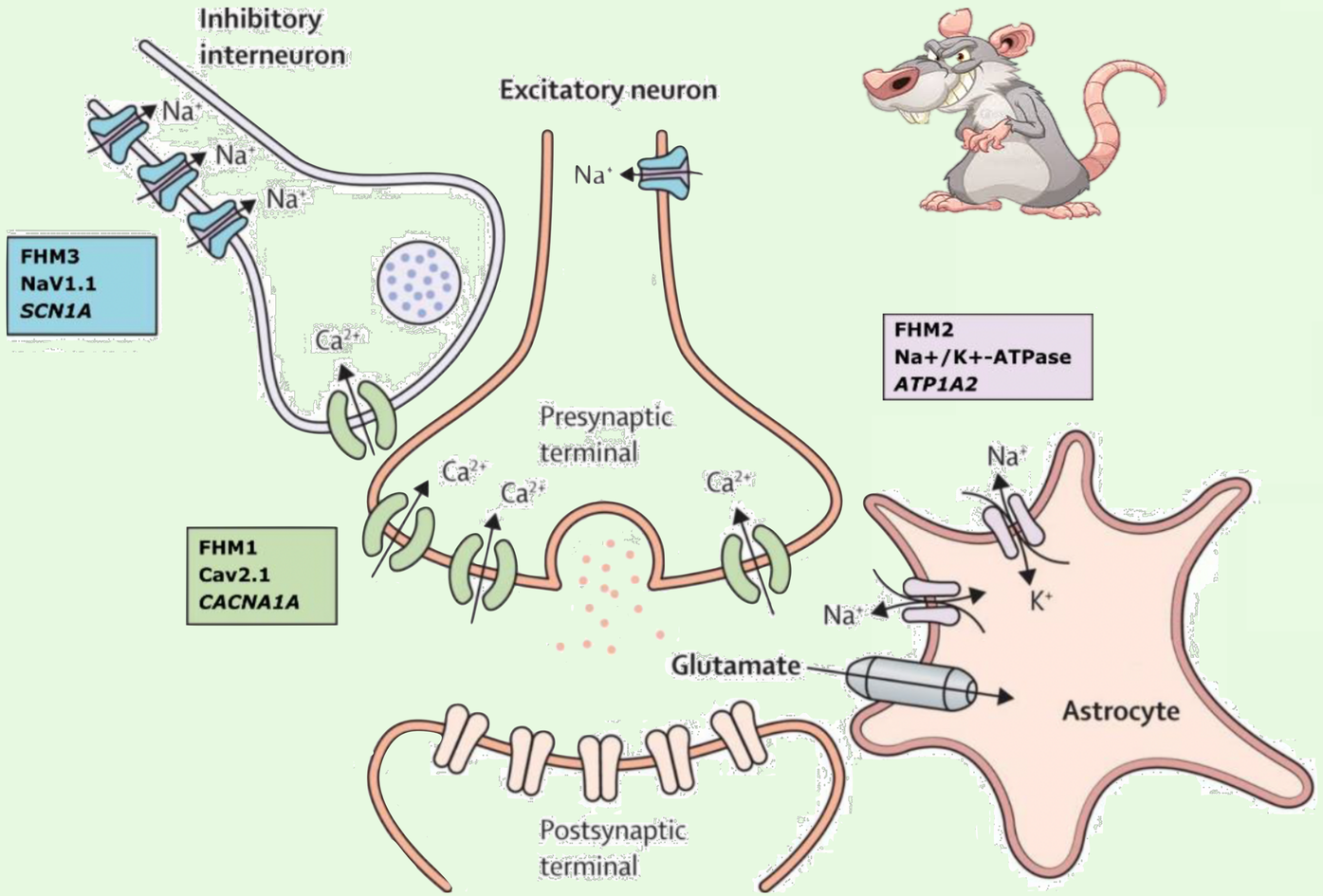
Epilepsia
Ataksia
Liikehäiriö



Migreenisuvun
alttiusgeenit

Migreenin
alttiusgeenit
väestössä

Hemiplegisen migreenin perusongelma on hermosolujen välisessä synapsissa - ehkä migreeni voi laajemminkin olla ionikanavasairaus



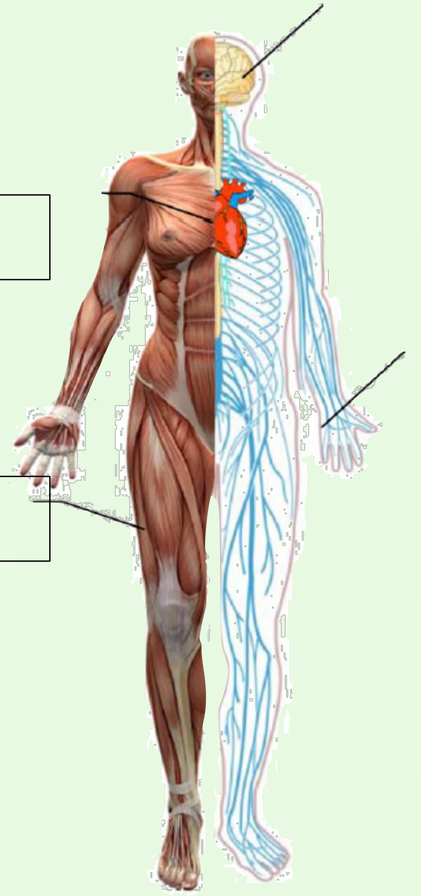
Natruiumkanavien taudinkuvaa

Sydämen rytmihäiriöt

Nav1.5

Nav1.4

Myotonia, Paralyysi



Epilepsia

Nav1.1
Nav1.2
Nav1.3
Nav1.6

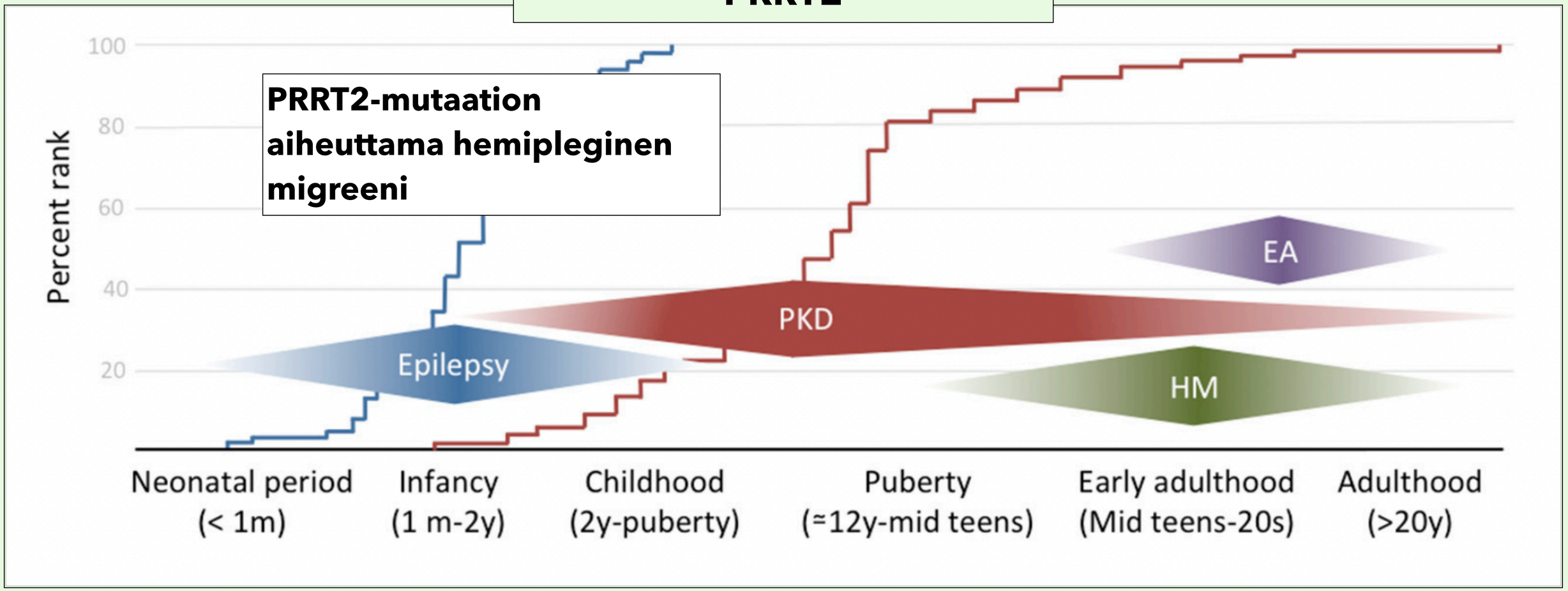
Nav1.6
Nav1.7
Nav1.8
Nav1.9

Kipu, kivun puuttuminen

Russell MB and Ducros A, Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. The Lancet Neurology 2011

Ghovanloo MR, Ruben PC. Cannabidiol and Sodium Channel Pharmacology: General Overview, Mechanism, and Clinical Implications. Neuroscientist. 2022;28(4):318-34.

PRRT2



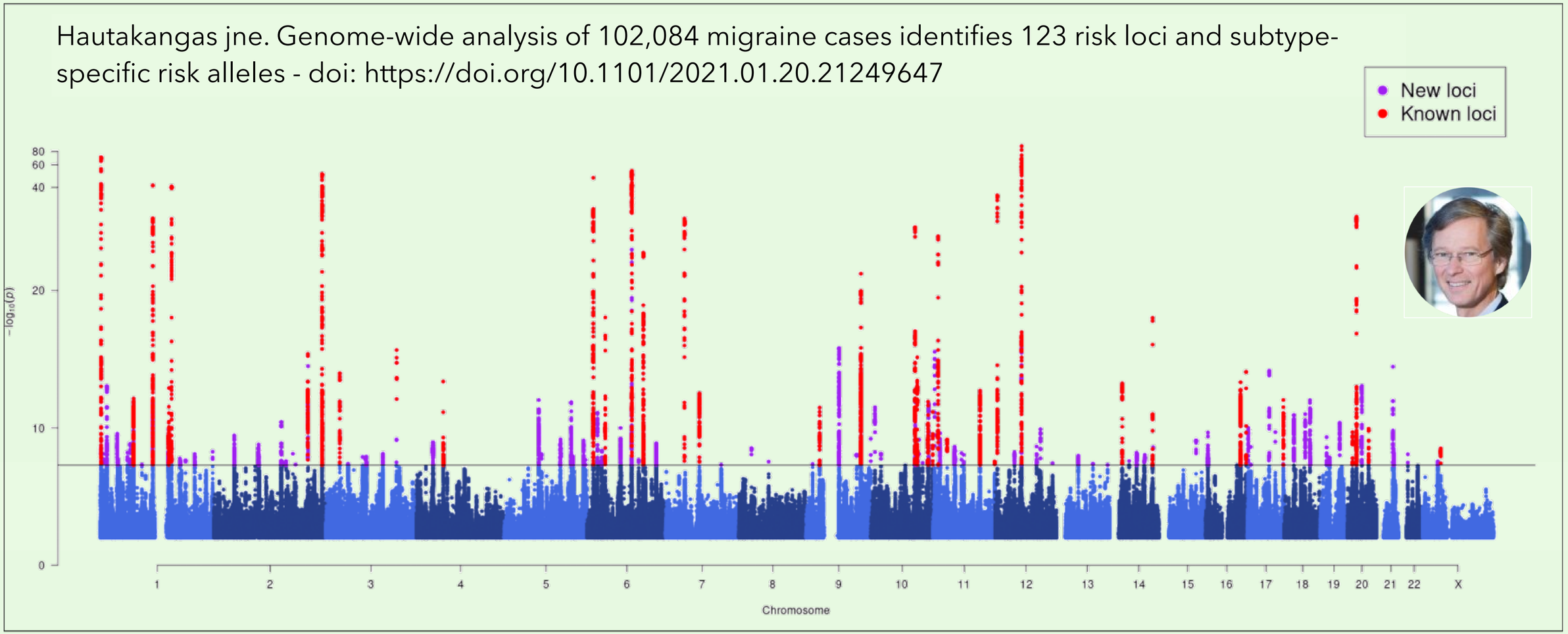
Hemipleginen migreeni (HM), lapsuuden epilepsia, erinomainen karbamatsepiinivaste

The PRRT2 = Proline-Rich Transmembrane protein 2 (PRRT2), PKD = Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia

Landolfi A, Barone P, Erro R. The Spectrum of PRRT2-Associated Disorders: Update on Clinical Features and Pathophysiology. Front Neurol. 2021;12:629747.

Tavallisen migreenin geenit

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

Migreeni on neurovaskulaarinen sairaus



Anttila V, Wessman M, Kallela M, Palotie A. Genetics of migraine. Handb Clin Neurol 2018;148:493–503. 2. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. Nat Genet 2016;48(8):856–66. 3. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. Nat Genet 2013;45(8):912–7



Sarjoittaisen päänsäryn molekyyligenetiikkaa

Samanmunaisilla kaksosilla on todettu Horton molemmilla

Horton sukuja tunnetaan

1° asteen sukulaisilla 14 - 39 kertainen riski

Suurin osa potilaista tupakoi

Alttiusgeenit vielä löytymättä

Aarne May. Cluster headache: Epidemiology, clinical features, and diagnosis, UpToDate.com - 27.6.2020



Lääkevaste ja päänsäryn perusmekanismit



Helmikuu 2020						
Ma	Ti	Ke	To	Pe	La	Su
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	

Kohtauksia ad 8 / vrk, sarjan kesto 2 kk



100% happi

Sumatriptaani 6 mg ihon alle

Kortikosteroidi
esim. prednisolon alkaen 60-80 mg päivässä

Oksipitaalihermon puudute-steroidipistokset

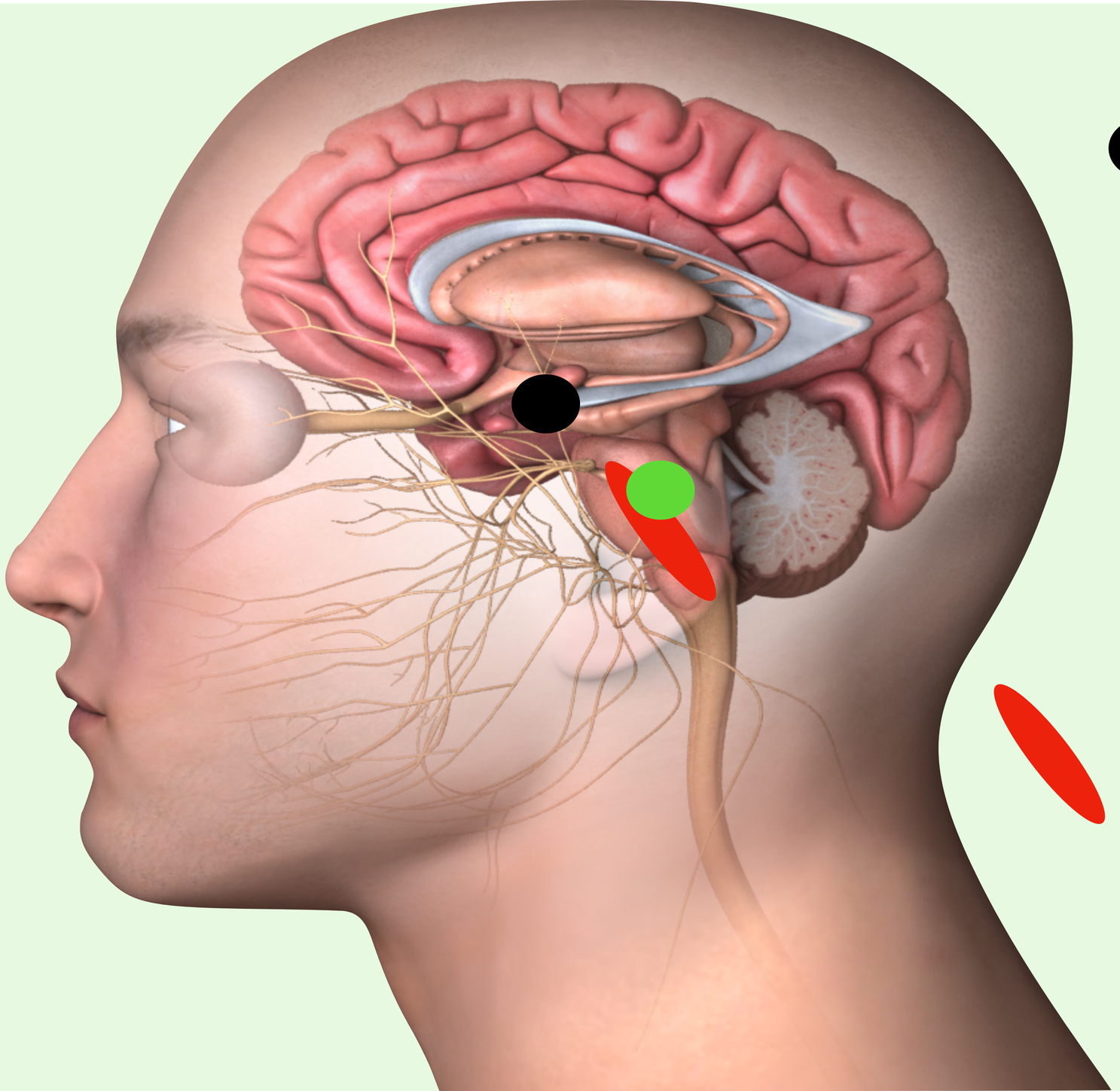
Verapamiili

Litium
Topiramatti valproaatti, gabapentiini, melatoniini

Kohtauksen hoito

Siltahoito - siirtymävaihe

Sarjan lyhentäminen ja estäminen



Hypotalamus
Verapamiili

Ylempi syljeneritystumake
(superior salivatory nucleus)
VIP (Vasointestinal Peptide)
Happi

Kolmoishermon (nervus trigeminus)
aivorunkotumake
CGRP
(Calcitonin Gene-Related Peptide)
Sumatriptaani

Burish M. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(4, Headache):1137-56

Tryptamiini on aineenvaihduntatuote jota esiintyy pieninä pitoisuuksina eläimissä, kasveissa ja elintarvikkeissa. Tryptamiini on biogeeninen amiini, jollaisia voi muodostua elintarvikkeisiin pilaantumisen yhteydessä. Muiden muassa aivojen välittäjäaine **serotoniini** kuuluu tryptamiineihin.

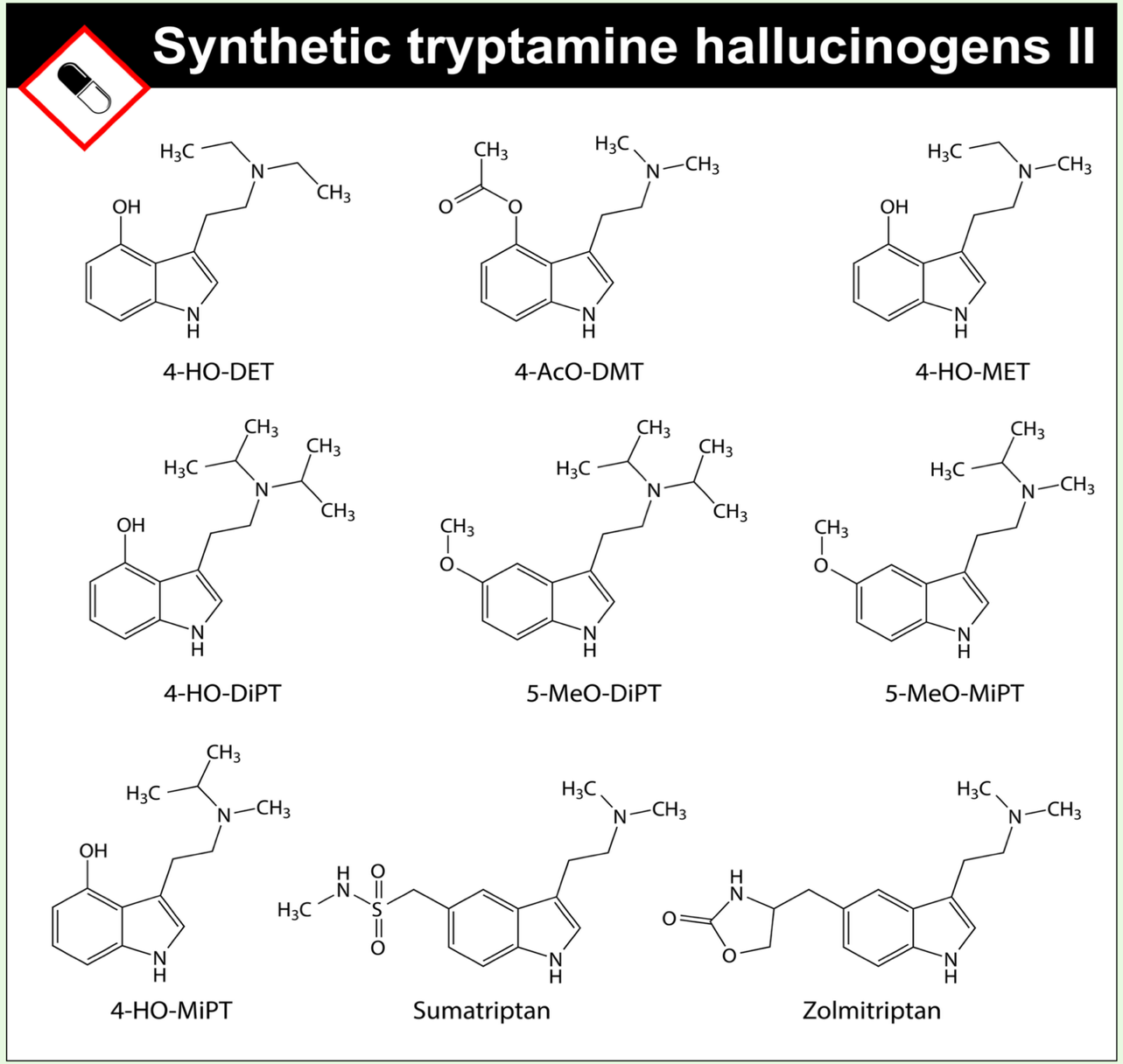
Tryptamiinin kemiallisesti valmistettavia lukemattomia johdannaisia ja sukulaisaineita käytetään niin sanottuina **muuntohuumeina**. Myös luonnosta löytyviä tryptamiineja, kuten useissa **sienilajeissa** esiintyvää **psilosybiiniä** tai esimerkiksi psychotria viridis -kasvissa esiintyvää dimetyylitryptamiinia voidaan käyttää päihtymistarkoitukseen.



https://fi.wikipedia.org

Tryptamiini on aineenvaihduntatuote jota esiintyy pieninä pitoisuuksina eläimissä, kasveissa ja elintarvikkeissa. Tryptamiini on biogeeninen amiini, jollaisia voi muodostua elintarvikkeisiin pilaantumisen yhteydessä. Muiden muassa aivojen välittäjäaine **serotoniini** kuuluu tryptamiineihin.

Tryptamiinin kemiallisesti valmistettavia lukemattomia johdannaisia ja sukulaisaineita käytetään niin sanottuina **muuntohuumeina**. Myös luonnosta löytyviä tryptamiineja, kuten useissa **sienilajeissa** esiintyvää **psilosybiiniä** tai esimerkiksi psychotria viridis -kasvissa esiintyvää dimetyylitryptamiinia voidaan käyttää päihtymistarkoitukseen.



https://fi.wikipedia.org

Migreenin mekanismit ja lääkitykset

Glutamaatti
Serotoniini
Muut välittäjäaineet

CGRP-reitti

CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide



Ashina M. Migraine. N Engl J Med. 2020;383(19):1866-76.

Migreenin geneettinen alttius ja CGRP-reitin vasta-aineet

Harvoin tarkasti raportoitu



100%-vaste

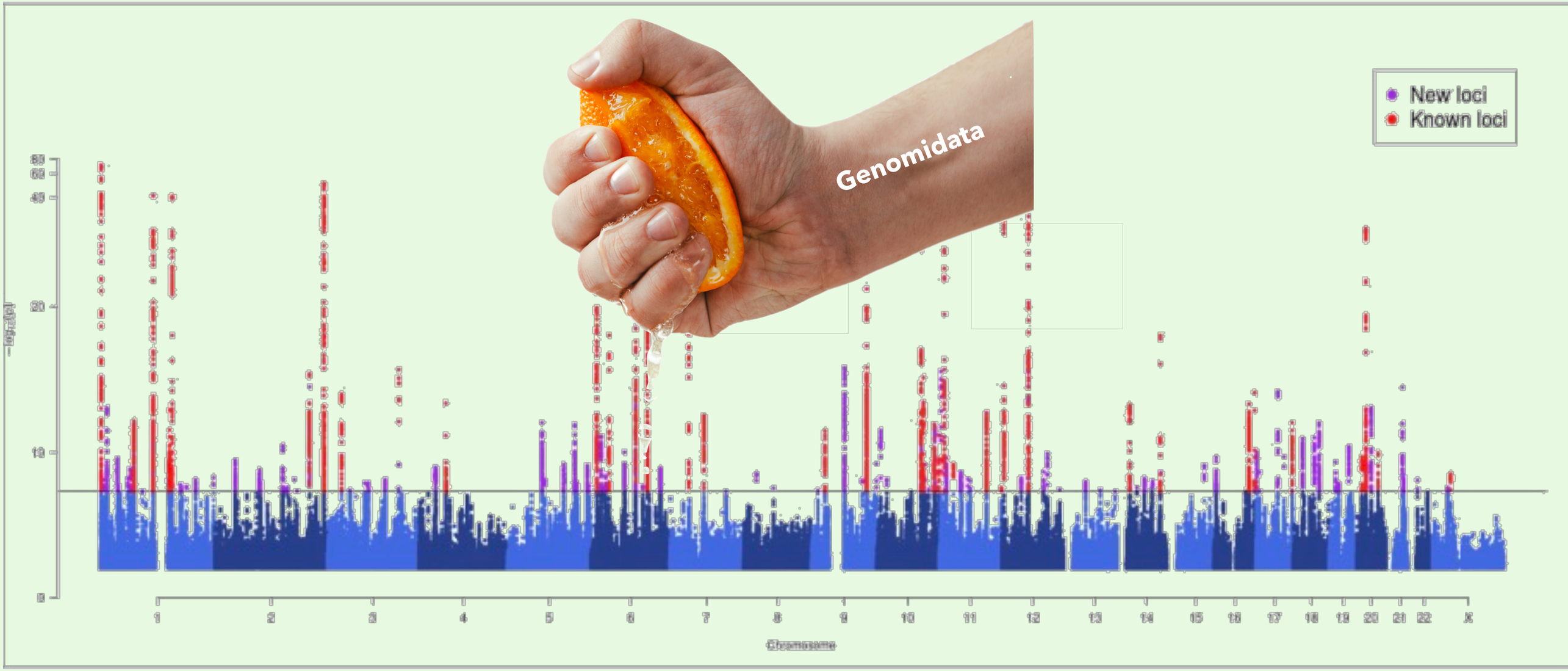
1/4 - 1/5 potilaista



Episodinen
50% - 50% - vaste
Krooninen
40% - 50% - vaste

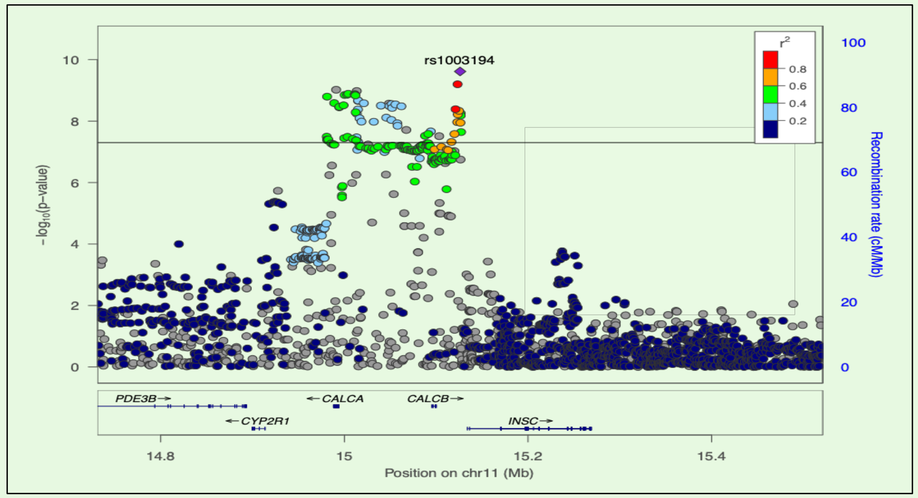
Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. Cephalalgia. 2019;39(3):445-58.

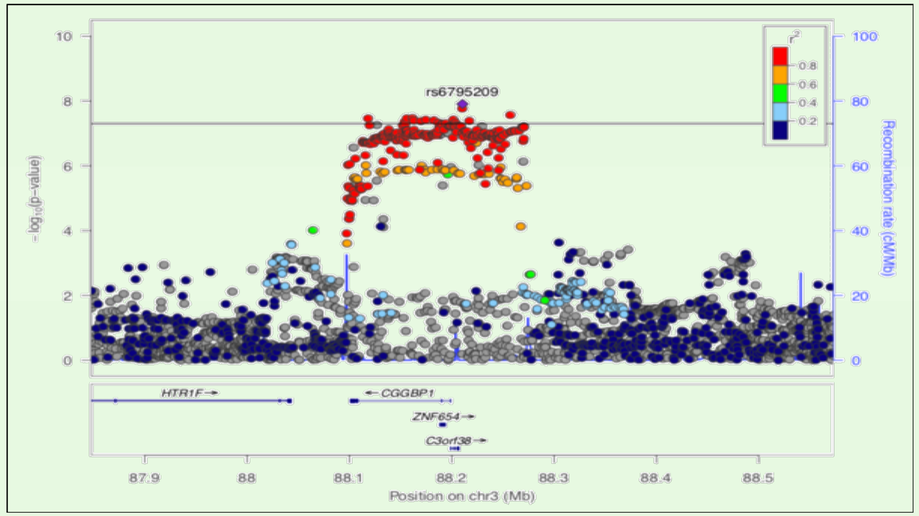
Migreenin ja lääkevasteen genetiikkaa



Hautakangas H et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. medRxiv 2021.01.20.21249647; doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.20.21249647

Migreenigeenit ja lääkevaste

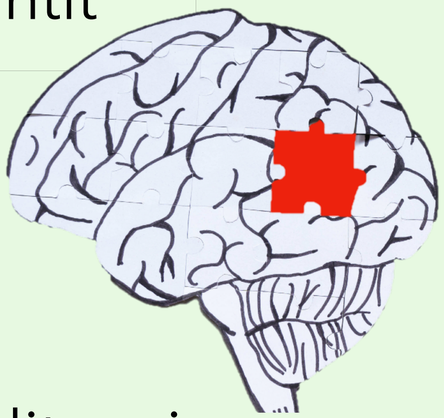




CALCA
CALCB

CGRP
Gepantit

Kromosomi 11





5-HT-1F

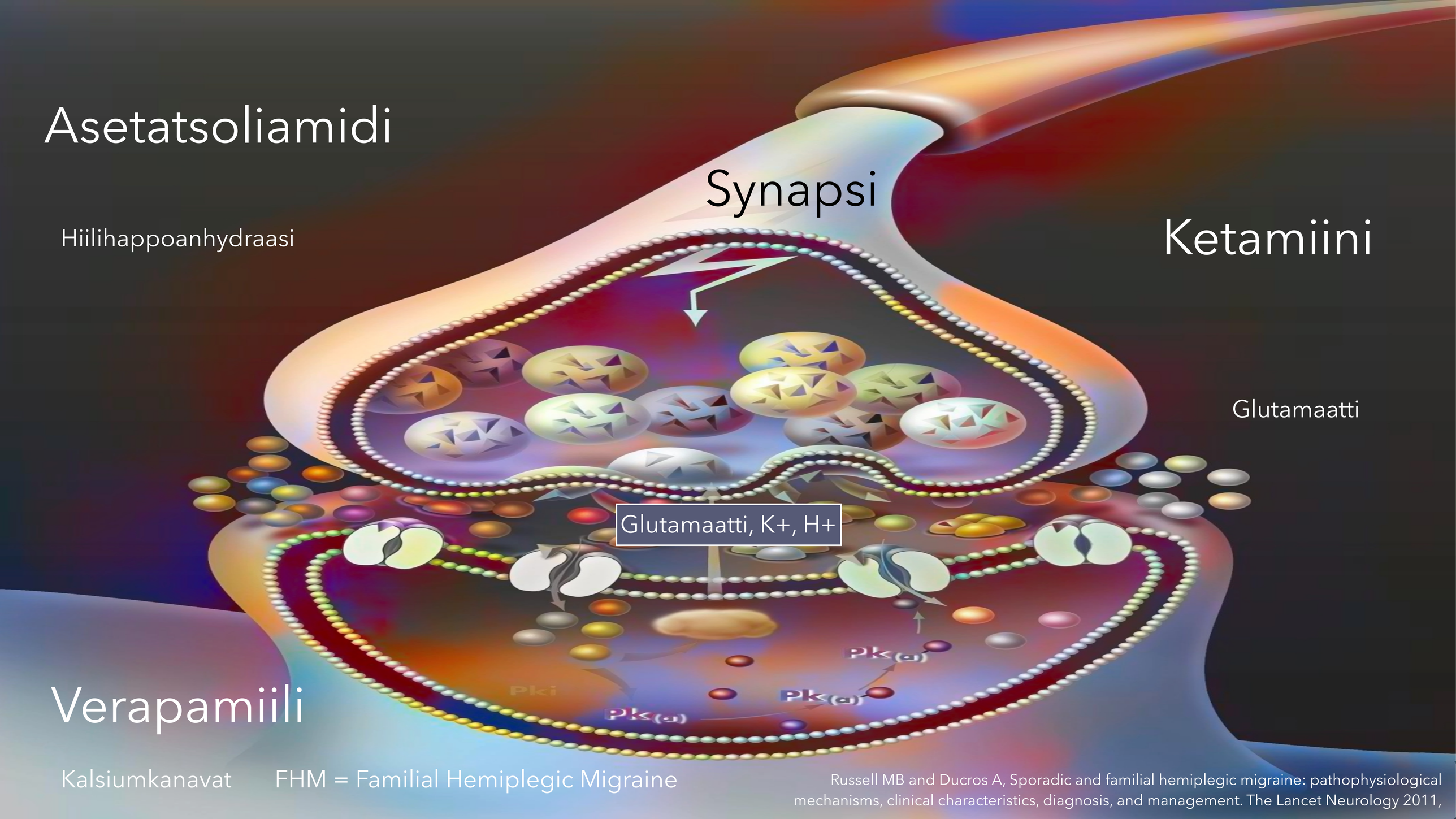
Lasmiditaani

Kromosomi 3

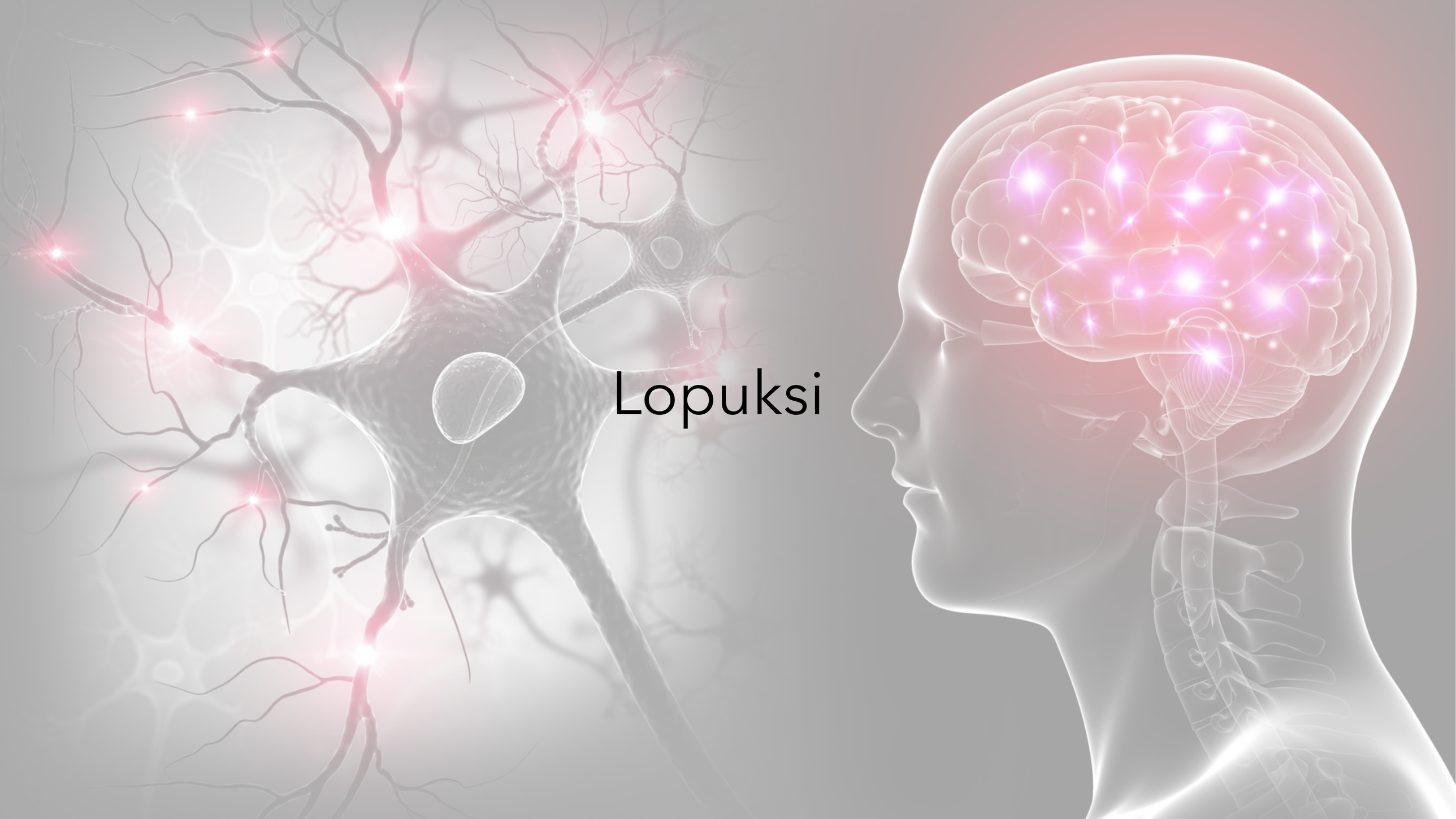
Chan C, Goadsby PJ. Recent Advances in Pharmacotherapy for Episodic Migraine. CNS Drugs. 2019; Hautakangas H et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. medRxiv 2021.01.20.21249647; doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.20.21249647



Happola P, Gormley P, Nuottamo ME, Artto V, Sumelahti ML, Nissila M, et al. Polygenic risk provides biological validity for the ICHD-3 criteria among Finnish migraine families. Cephalalgia. 2021:3331024211045651.

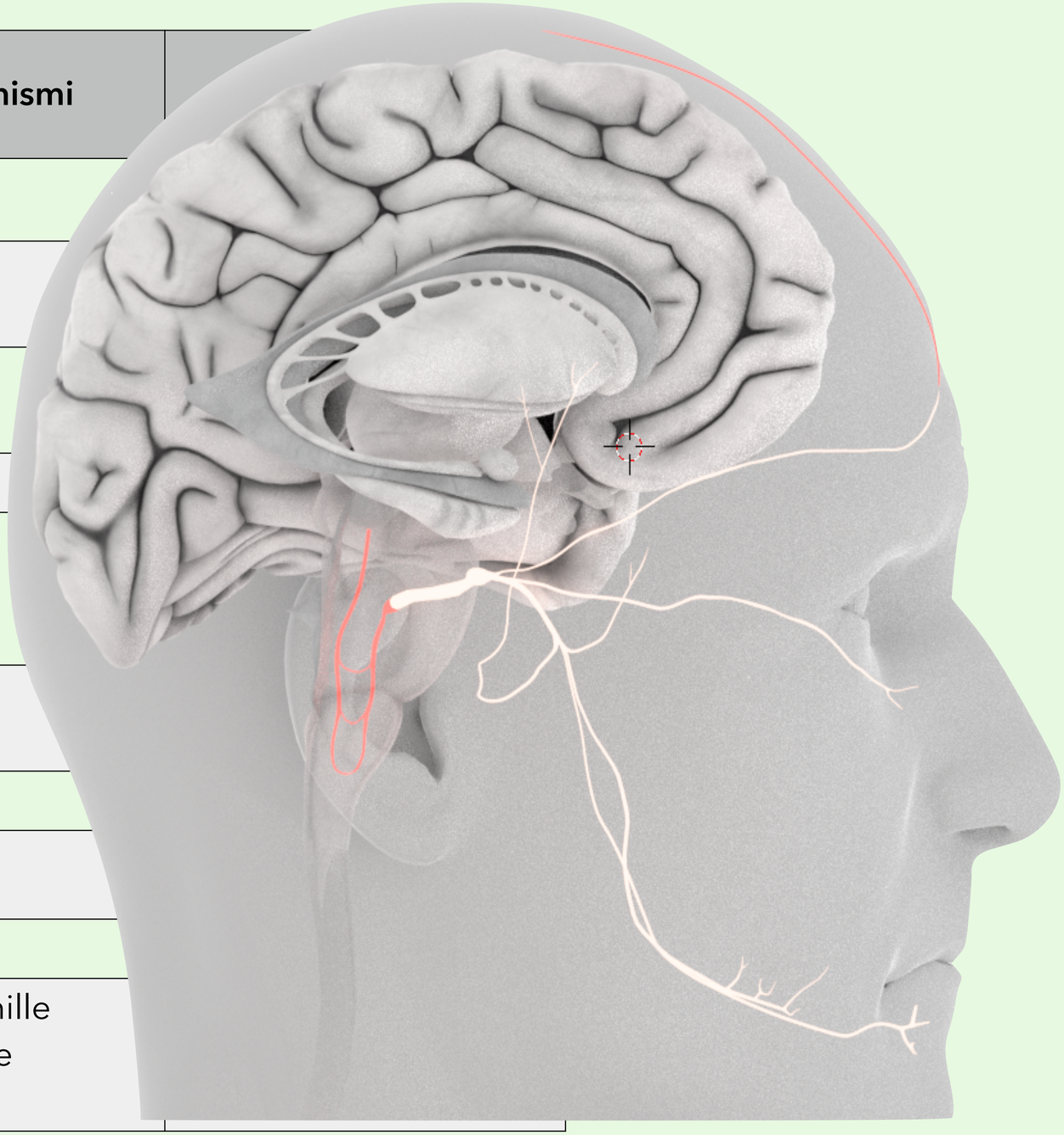


Russell MB and Ducros A, Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. The Lancet Neurology 2011,



Lopuksi

Migreenille ominainen piirre tai oire	Välittävä rakenne tai mekanismi
Kohtauksellisuus	Ionikanavat, glutamaatti
	Kipua inhiboivien järjestelmien pettäminen
Prodromaalioireet (ennakko-oireet)	Hypotalamus
Aura	Aivokuori
Päänsäryn sykkivä luonne	Trigeminovaskulaarijärjestelmä
Kivun intensiteetti	Perifeerinen sensitaatio Parasympaattinen hermosto
Kivun pitkäkestoisuus	Sentraalinen sensitaatio
Liitännäisoireet	Trigeminoautonominen refleksi
Kroonistuminen	Sentraalinen sensitaatio
”Migreenialttius”	Keskushermoston herkkyys monille erilaisille kohtauksia aiheuttaville tekijöille





Serotoniini

Glutamaatti

Hypotalamus on kehon sisäisen ja ulkoisen tasapainon sensori



Käynnistää kohtauksen (prodromaalioireet) ja trigeminovaskulaarijärjestelmän (päänsärky)

Aistii sisäistä ja ulkoista tasapainotilaa (homeostaasi)

Säätelee autonomista hermostoa

Toimii elimistön sisäisenä kellona

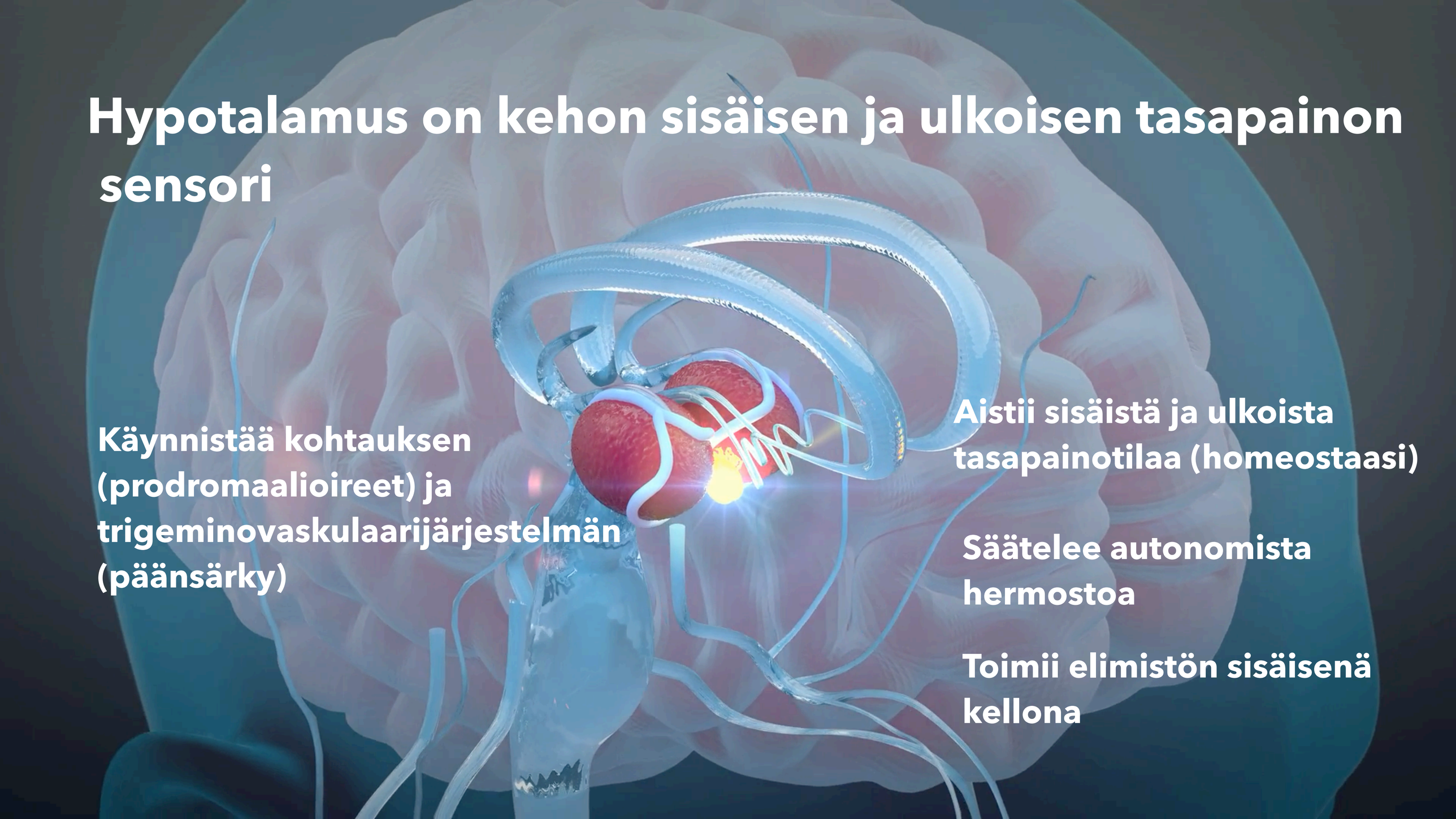
FinRegistry projekti




Migreeni


Itsemurha-
päänsärky

Hypotalamus on kehon sisäisen ja ulkoisen tasapainon sensori



Käynnistää kohtauksen (prodromaalioireet) ja trigeminovaskulaarijärjestelmän (päänsärky)

Aistii sisäistä ja ulkoista tasapainotilaa (homeostaasi)

Säätelee autonomista hermostoa

Toimii elimistön sisäisenä kellona