

Kati Kopsa

UNEN JA MIGREENIN YHTEYS

Syventävien opintojen kirjallinen työ

2.4.2023

Kati Kopsa

Unen ja migreenin yhteys

TURUN YLIOPISTO, TYKS

Kevätlukukausi 2023

Lamusuo Salla, Neurologian erikoislääkäri, LT

Brück Anna, Neurologian erikoislääkäri, LT

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

## TIIVISTELMÄ

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KOPSA, KATI: Unen ja migreenin yhteys

Syventävien opintojen kirjallinen työ, pituus 28 sivua, joista 2 liitesivua

Neurologia

Huhtikuu 2023

---

Tämä syventävien opintojen tutkielma on kirjallisuuskatsaus unen ja migreenin yhteydestä. Migreeni on kohtauksellinen neurologinen sairaus, jossa migreenisärkyyn saattaa liittyä esioireita kuten auraoire, haukottelu ja väsymys. Migreeni jaetaan auralliseen migreeniin, johon liittyy yleensä esioireita sekä aurattomaan migreeniin, joka alkaa suoraan migreenipäänsäryllä. Migreenikohtauksille altistavia tekijöitä on useita mahdollisia, esimerkiksi hypoglykemia, stressi ja unihäiriöt. Migreeni on kroonistuessaan vahvasti elämänlaatuun vaikuttava sairaus, sillä se laskee toimintakykyä ja työkykyä. Potilaan tehokas kokonaisvaltainen migreenin hoito on tärkeää, sillä laadukkaalla hoidolla saavutetaan parempia hoitotuloksia.

Migreenin ja unen välillä on kaksisuuntainen yhteys. Huono unenlaatu on yksi migreenikohtauksen yleisistä laukaisevista tekijöistä. Uniongelmat pahentavat migreenipotilaan taudinkuvaa kasvattamalla särkypäivien määrää ja vaikeuttaen migreenikipua. Nukkuminen voi toimia hoitokeinona migreenikohtauksen katkaisemiseen ja hyvä unirytmä voi olla avaintekijä kroonisen migreenin hoidossa.

Migreeni vaikuttaa uneen negatiivisesti keventäen unen rakennetta, mikä johtaa lisääntyneisiin havahtumisiin kesken yöunen ja tekee näin unesta virkistämätöntä. Migreenikipu voi alkaa kesken yöunien ja aiheuttaa unettomuutta kipupäivää edeltävänä yönä. Uniongelmissa ja migreenistä voi pahimmillaan tulla toisiaan ruokkiva noidankehä; migreeni aiheuttaa uniongelmia ja uniongelmat pahentavat migreeniä. Migreenin ja unen patofysiologiassa on paljon yhtäläisyyksiä, mutta aiheesta riittää vielä paljon tutkittavaa.

Unihäiriöt ovat tavallista yleisempiä migreenipotilailla. Migreenipotilaan hoitoon tulisi kuulua myös mahdollisten unihäiriöiden hoitaminen. Käytännössä unihäiriöiden ja migreenin yhteyttä ei usein kartoiteta. Migreenipotilaiden uniongelmia tulisi etsiä aktiivisesti, jotta niitä voidaan hoitaa. Uni- ja päänsärkypäiväkirjan hyödyntäminen potilastyössä auttaa kartoittamaan oireita.

Avainsanat: uni, migreeni, unihäiriö

## SISÄLLYS

1	Johdanto.....	1
2	Migreeni.....	1
	2.1 Migreenin taudinkuva.....	1
	2.2 Migreenin patofysiologia.....	3
	2.3 Migreenin hoito.....	3
	2.3.1 Akuutin migreenikohtauksen lääkehoito.....	5
	2.3.2 Migreenin estohoito.....	6
3	Uni .....	7
	3.1 Uni ja unihäiriöt .....	8
	3.2 Unen rakenne ja säätely.....	9
	3.3 Uniongelmien merkitys migreeniä sairastavilla.....	11
	3.4 Unettomuuden lääkkeetön hoito.....	15
	3.5 Unettomuuden lääkehoito.....	16
4	Pohdinta.....	17
	LÄHTEET.....	20
	LIITTEET.....	23

## 1 JOHDANTO

Migreenin ja unen välillä on kaksisuuntainen yhteys. Huono unenlaatu on yksi migreenikohtauksen yleisistä laukaisijoista, ja uniongelmien puolesta pahentavat migreenipotilaan taudinkuvaa kasvattamalla särkypäivien määrää tai vaikeuttaen migreenioireita. Nukkuminen voi toimia yhtenä hoitokeinona migreenikohtauksen katkaisemiseen. Migreenikipu voi alkaa kesken yönien tai aiheuttaa unettomuutta kipupäivää edeltävänä yönä. Uniongelmissa ja migreenistä voi pahimmillaan tulla toisiaan pahentava kierre: migreeni aiheuttaa uniongelmiä ja uniongelmien puolesta pahentavat migreeniä. Unihäiriöt ovat tavallista yleisempiä migreenipotilailla. Migreenipotilaan kokonaisvaltaiseen hoitoon kuuluu unen ja mahdollisten unihäiriöiden hoitaminen.

Kirjallisuuskatsauksen lähteiksi on etsitty julkaisuja PubMed-tietokannasta ja suomenkielisistä julkaisuista sekä kirjallisuudesta. Hakusanoina on käytetty esimerkiksi "migraine" (migreeni), "sleeping disorder" (unihäiriö) ja "insomnia" (unettomuus). Lähteiksi on valittu katsausartikkeleita, tutkimusartikkeleita ja meta-analyysejä. Tämän lisäksi suomenkielistä lääketieteen kirjallisuutta on käytetty lähteenä, esimerkiksi Duodecimin julkaisemia teoksia Neurologia ja Lääkärin käsikirja sekä Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecimissa julkaistuja artikkeleita. Kansallisia Käypä Hoito -suosituksia migreenistä ja unihäiriöistä on myös hyödynnetty lähdekirjallisuutena.

## 2 MIGREENI

### 2.1 Migreenin taudinkuva

Migreeni on yleinen päänsärkyä aiheuttava kohtauksellinen sairaus, jossa särky on luonteeltaan kovaa, sykkivää, usein toispuoleista ja suorituskykyä heikentävää. Kohtaukseen voi liittyä oksentelua tai pahoinvoinnin tunnetta sekä valo-, haju- ja ääniherkkyyttä. Migreenipotilaan neurologisen statuksen pitäisi olla normaali.

Migreeni jaetaan kahteen päämuotoon: aurattomaan ja auralliseen migreeniin. Näiden lisäksi tunnetaan harvinaisempia muotoja, kuten familiaalinen hemipleginen migreeni. Aurattomassa migreenissä päänsärky alkaa ilman esioireita. Auraton migreeni on väestössä yleisempi sairaus kuin aurallinen migreeni. (1) Aurallisessa migreenissä kohtausta edeltää migreenin esioire, esimerkiksi auraoire, puheen tuoton häiriö, motorinen oire, parestesiatuntemus tai useita oireita samanaikaisesti. Auraoire on yksi migreenin esioireista. Se on yleensä positiivinen näköhäiriö, kuten sahalaita tai väreily näkökentässä. Päänsärky alkaa tyypillisesti klassisen auraoireen väistyessä, mutta joillakin potilailla saattaa olla myös pelkkiä esioireita ilman päänsärkyä. Migreenikohtaus kestää keskimäärin 4–72 tuntia. (2) Tarkemmat diagnosointikriteerit ovat liitteenä (taulukko 1 ja 2).

Migreeni on yleisempi sairaus naisilla. Migreeniä esiintyy väestötasolla noin 15 prosentilla naisista ja noin 5 prosentilla miehistä. Naisilla migreeni voi olla hormonivaihteluista riippuvainen ja ajoittua tyypillisesti kuukautisten yhteyteen. Estrogeenitasojen vaihtelu kuukautiskierron ja perimenopausin aikana tai raskauden jälkeen voi provosoida migreenikohtauksia. Kuukautiskiertyöön liittyvä

migreeni on usein hankalahoitaisempi, sillä se reagoi huonommin kohtaus- ja estolääkkeisiin. (3)

Migreenin taudinkuva on vaihteleva. Potilailla saattaa olla tiettyjä kohtaukselle altistavia tekijöitä, esimerkiksi stressi, ahdistus, alkoholi, unen häiriöt, valvominen, hypoglykemia, huono ruokarytmi, voimakkaat hajut, fyysinen rasitus tai kirkkaat valot (2). Migreeniin yhdistetään usein kohtaukselle altistavia tekijöitä, mutta altistus yksilölliselle migreeniä aiheuttavana tekijänä pidetylle asialle ei aina saa aikaan migreenikohtausta. (4) Särkypäivien määrä, säryn vaikeusaste ja vaste lääkitykselle vaihtelevat eri potilaiden kohdalla. Migreeniä sairastavilla voi esiintyä ennakko-oireita ennen päänsärkyä, kuten väsymystä, haukottelua tai makean himoa. Ennakko-oireiden tunnistaminen auttaa potilasta aloittamaan migreenikohtauksen hoitamisen jo ennakko-oireiden aikana mahdollisesti jo ennen päänsäryn alkamista. Nopea hoito voi lyhentää migreenikohtauksen kestoa ja voimakkuutta. (2)

Migreenin luonne kohtauksellisen ja kroonisen muodon välillä on liukuva. Hetkellinen kuormituksen lisääntyminen voi altistaa tihentyville migreenikohtauksille ja tämän jälkeen palata ennalleen tai edetä krooniseksi migreeniksi. Migreeni luokitellaan krooniseksi, kun kolmen kuukauden ajan kuukaudessa on enemmän päänsärkypäiviä kuin päänsärkyttömiä päiviä. Tarkemmat määrittelyn kriteerit ovat liitteenä (taulukko 3). Migreenikohtauksen tehoton hoito aiheuttaa toistuvaa pitkittyvää migreenisärkyä, mikä johtaa kipuratojen herkistymiseen. Kipuratojen herkistyessä taudinkuva pahenee ja kipu saattaa kroonistua. Liiallinen särkylääkkeiden käyttö altistaa särkylääkepäänsärylle, jossa toistuva päänsärky herkistää myös kipuratoja ja voi pahentaa taudinkuvaa. Migreenikivun lisäksi myös muu krooninen kipu voi altistaa krooniselle migreenille. (5) Migreenin kroonistumisen riskitekijöitä on löydetty useita, mm. naissukupuoli, perinnöllinen migreenialttius, ylipaino, masennus ja stressi. Potilaan kokonaistilanteen huomioidulla on merkitystä migreenin hyvässä hoidossa, sillä riskitekijöiden hoitaminen on osa migreenin hoitoa. Masennuksen tehokas hoito voi ennaltaehkäistä episodisen migreenin pahenemista ja kroonistumista. Uniongelmien hoito on tärkeä osa migreenin hoitoa, sillä unettomuus voi ylläpitää ja pahentaa migreeniä. Korkea koulutustaso, sosiaalinen turvaverkko, liikunta ja stressin hallinta vaikuttaisivat suojaavan migreenin kroonistumiselta. (6)

Perinnöllinen alttius sairastua migreeniin on suurempi aurallista migreeniä ja migreenin harvinaisempia perinnöllisiä muotoja sairastavilla, kuin auratonta migreeniä sairastavilla. (2) Migreenin perinnöllisyystekijöiden aikaansaaman migreenialttiuden osuuden on arvioitu olevan eri lähteistä riippuen 34–65 %. Suurin osa tähän mennessä löydetyistä migreeniriskiin yhdistetyistä geenilokuksista ovat yksinään vaikutukseltaan vähäisiä ja sairausalttius vaikuttaa kasvavan, kun samalle yksilölle periytyy useita migreeniriskiin vaikuttavia geenimuotoja. Osa migreeniin assosioituneista geeneistä antaa viitteitä geneettisestä yhteydestä neuronien toimintaan, osa viittaa vaskulaarisiin sairauksiin ja osa metalli-ionien homeostaasiin. Löydökset vahvistavat käsitystä migreenistä neurovaskulaarisena sairautena. (7) Migreenialttiuteen on liitetty useita eri geenejä, mikä selittää erilaisten taudinkuvien kirjoa ja migreenin yleisyyttä tietyissä suvuissa.

Migreenin diagnosoinnissa on tärkeää pohtia muiden päänsärlyn muotojen ja diagnoosivaihtoehtojen mahdollisuutta. Tarkka päänsärkyanamneesi oireiden alkamisajankohdasta lähtien on avain oikeaan diagnoosiin. Ensisijaisia erotusdiagnostisia vaihtoehtoja migreenin rinnalla ovat jännityspäänsärky ja särkylääkepäänsärky. Jännityspäänsärky on usein voimakkuudeltaan lievempää kuin migreenikipu sekä luonteeltaan tasaisempaa. Kipu paikantuu yleensä pantamaisesti pään alueelle. Jännityspäänsärky aiheutuu tyypillisesti henkisestä jännittyneisyydestä tai fyysisestä lihasjännityksestä. (8) Jännityspäänsärkyyn ei liity valonarkuutta, pahoinvointia tai ennako-oireita, nämä oireet viittaavat migreeniin. (2) Särkylääkepäänsärky on seurausta useita kuukausia jatkuneesta liiallisesta särkylääkkeiden käytöstä, missä särkylääkkeiden runsas käyttö ylläpitää päänsärkyä. Kun särkylääkkeitä ei käytä, päänsärky alkaa. Tämän vuoksi kohtauslääkkeiden käyttö pitäisi rajata 2–3 päivään viikossa. Jos tulehduskipulääkkeitä käyttää yli 15 päivänä kuukaudessa tai triptaaneja yli 10 päivää kuukaudessa, on riski särkylääkepäänsärkyllä kohonnut. (6)

Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja pohtiessa on tärkeää muistaa, että potilaalla saattaa olla samanaikaisesti useaa erityyppistä päänsärkyä, joita hän ei välttämättä erota toisistaan. Jännityspäänsärky voi edeltää migreenisärkyä ja laukaista migreenikohtauksen. Migreenipäänsärky voi kroonistuessaan kehittyä varsin samankaltaiseksi kuin jännityspäänsärky. Migreenikipu voi muuttua tasaiseksi ja jatkuvaksi. Lääkärin on hyvä pitää mielessä särkylääkepäänsärlyn mahdollisuus, kun migreenipotilaan kiputilanne pahenee. Migreenin kroonistuessa on vaikea sanoa, onko potilaalla krooninen migreeni vai särkylääkepäänsärky, jos kipulääkkeitä on käytetty kivun hoitoon runsaasti lähes päivittäin.

Visuaalisen migreenin esioireen kohdalla on tärkeää muistaa pyytää potilasta kuvailemaan oiretta. Erotusdiagnostiset vaihtoehdot on syytä ottaa huomioon, jos potilaalla on ollut migreenille epätyypillinen näköoire esim. näkökenttäpuutosoire tai näön hämärtymistä. Nämä oireet viittaavat tyypillisemmin muuhun neurologiseen sairauteen tai silmänsairauteen. Sekundaarinen päänsärky on tyypillinen oire myös pään trauman jälkeen. Migreeni ei aiheuta pysyviä neurologisia oireita. (9)

## 2.2. Migreenin patofysiologia

Migreeniä sairastavan keskushermosto reagoi tarpeettoman herkästi kipua aiheuttaviin ärsykkeisiin. Kipua provosoivat ärsykkeet ovat yksilöllisiä. Toisilla estrogeenitasojen lasku kuukautisten aikaan saattaa laukaista migreenikivun ja toisilla ärsyke on ulkoinen, esimerkiksi voimakas haju. Usein migreenikivulle ei ole osoitettavissa provosoivaa tekijää. Kivun hoidon kannalta on tärkeää ymmärtää migreenin patofysiologiaa, jotta sairauden hoitoon voidaan kehittää tehokkaita lääkkeitä.

Keskeisiä kipua aistivia rakenteita migreenikivussa ovat aivoverisuonet, erityisesti kovakalvon verisuonet. Verisuonien seinämän venyntyminen ja neuropeptidien aiheuttama inflammaatio aktivoivat kipua aistivia hermopäätteitä. (10) Migreenikohtauksen patofysiologian kannalta oleellisiin keskushermoston rakenteisiin kuuluvat aivokuori, hypothalamus, trigeminovaskulaarinen järjestelmä sekä aivorungon tumakkeet mm. serotonergiset raphetumakkeet ja locus

coeruleus. (11) Migreenikipua aistivaan radastoon kuuluu trigeminusherma ja sen kulkureitti aivokuorelle. Trigemushermon sensoriset haarat tuovat kasvojen, pälaen ja kallon verisuonituksen alueelta aistitietoa. Kipuaistimusta välittävät neuronit kulkevat trigeminaalista gangliosta keskushermostoon ja synapsoivat aivosillan tasolla. Hermorata nousee talamukseen, jossa se aktivoi talamukselta aivokuorelle kulkevia neuroneita. (11) Sensorinen tieto projisoituu somatosensoriselle aivokuorelle ja aivokuoren assosiaatioalueelle aistittavaksi. (12) Sensorinen informaatio voi vaimentua tai vahvistua jokaisella ketjun tasolla (11).

Migreenikivun käynnistävän mekanismin alkuperä on vielä epäselvä. On viitteitä, että kipuaistimus alkaisi perifeerisesti trigeminushermon perivaskulaaristen dendriittien tasolla, mutta myös teorioita migreenikivun sentraalisesta alkuperästä. Keskushermostoperäisessä teoriassa aivorungon ja väliaivojen neuronit toimivat epänormaalisti, mikä aiheuttaa vasodilataation kovakalvon verisuonissa. (9) Aivorungon tumakkeet aktivoituvat kortikaalisten, talaamisten tai hypotalaamisten signaaleiden seurauksena. Esimerkiksi stressi, haju tai uni-valverytmin häiriö voi olla migreeniä provosoiva ärsyke. (11) Migreenikipua edeltävät ennako-oireet haukottelu ja makean himo viittaavat hypotalaamisiin muutoksiin jo migreenikipua edeltävästi mahdollisten esioireiden aikana. (13)

Migreenin klassisen auraoireen aikana aivokuorella tapahtuu muutoksia. Ärsykkeen seurauksena aivokuorella syntyy hitaasti etenevä neuronien aktivaatioaalto, jonka jälkeen seuraa neuraalisen vaimenemisen aalto. Vaimenemisen aaltoa seuraa sekundaarisia hemodynaamisia muutoksia. Näköaivokuorella etenevät muutokset ilmenevät näkökentässä migreeniaurana, tuntoaivokuoren muutokset sensorisena aurana ja motorisen aivokuoren muutokset motorisena (toispuoleisena) halvausoireena tai puheen tuoton häiriönä. (11) Auraoireen päättymisen jälkeen alkaa seuraavaksi migreenikipu, jos oirekuva seuraa aurallisen migreenin tyypillistä kaavaa. Joissain tapauksissa auraoire yksinään voi olla merkki migreenistä ilman sitä seuraavaa päänsärkyä.

Migreenikivussa trigeminovaskulaarinen järjestelmä aktivoituu ja saa aikaan parasympaattisen virtauksen kallonsisäisiin verisuoniin syljeneritystumakkeesta ja sfenopalatiinigangliosta. Verisuonten laajenemista ja tulehdusta indusoivia neuropeptidejä (vasoaktiivinen interstitiaalinen peptidi VIP, kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi CGRP, substanssi P SP) erittyy vereen, mikä johtaa kallonsisäisten verisuonten laajenemiseen aiheuttaen kipua sekä perivaskulaarista inflammaatiota. (9) Neuropeptidit aiheuttavat kipuratojen herkistymistä koko pään alueella perifeerisesti ja sentraalisesti. (11) Mitä enemmän migreenin kipupäiviä on, sitä enemmän kudokset altistuvat kipuratoja herkistävälle neuropeptideille. Tämän seurauksena kipuradat herkistyvät ja migreeni voi kroonistua. Migreenille ominainen aistilyherkkyys kivulle, hajuille, valolle ja äänille aiheutuu hermoratojen herkistymisestä. (5) CGRP eli kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi on yhdistetty migreenikipuun. Sen pitoisuus veressä kasvaa migreenikohtauksen aikana ja pienenee kun kipu helpottaa. Aktiivisen migreenin hoitoon on kehitetty monoklonaalaisia CGRP:in tai sen reseptoriin kohdistuvia vasta-aineita täsmälääkkeiksi. (14)

Aivokuorelta laskeva hermoimpulsseja muokkaava hermorata vaikuttaa trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktiivisuuteen. Sen toiminta voi joko vahvistaa tai heikentää kipuaistimusta. Aivorungon raphetumakkeiden tuottama



serotoniini säätelee keskushermostossa kipua sekä trigeminovaskulaarijärjestelmän aktiivisuutta. Serotoniini supistaa aivokalvojen verisuonia, mikä vähentää neuropeptidien pääsyä kudoksiin sekä hillitsee trigeminushermon aktivaatiota. (11) Tätä kipuaistimusta vaimentavaa vaikutusta hyödynnetään mm. migreenin täsmälääkkeissä triptaaneissa, jotka ovat serotoniinireseptorin agonisteja. Migreenikivun patofysiologian kannalta serotoniinin ajatellaan olevan keskeinen välittäjäaine.

Migreenin kroonistumisen kannalta oleellinen ilmiö on toistuvan kipuaistimuksen aiheuttama keskushermoston kipuratojen herkistyminen. Tämä alentaa kynnystä migreenikivulle ja altistaa migreenin kroonistumiselle. Toistuva päänsärky saa aistiradat ylireagoimaan migreeniä laukaiseviin tekijöihin voimakkaammin kuin olisi tarkoituksenmukaista. Aistiratojen herkistyminen selittää migreenipotilaan voimakkaan kipuaistimuksen sekä reaktiot esimerkiksi liian voimakkaisiin hajuihin, ääniin tai valoihin migreenikohtauksen laukaisijana. Herkistyminen pahentuu sitä enemmän, mitä aktiivisempia kipuradat ovat. Särkypäivien määrä kasvaa ja migreeni kroonistuu. (5)

Migreenin patofysiologian tunteminen on keskeistä oirelääkkeiden, täsmälääkkeiden ja ennaltaehkäisevän hoidon kehittämisen kannalta. Migreenikipua vahvistavien tekijöiden, kuten neuropeptidien ja välittäjäaineiden, vaikutusten estäminen on merkittävä osa tehokasta migreenin hoitoa. Mitä paremmin patofysiologiaa tapahtumien taustalla tunnetaan, sitä paremmin voidaan kehittää täsmälääkkeitä hoitamaan migreeniä.

### 2.3. Migreenin hoito

Migreenin laukaiseviin tekijöihin vaikuttamien on keskeinen osa tehokasta hoitoa, ja potilaan on tärkeää itse tunnistaa migreenille altistavat tekijät. Elämäntapamuutoksien tulee olla osa migreenin hoitoa. Säännöllinen liikunta, unirytmä, ruokarytmi, stressitekijöiden hallitseminen ja mielialan hoitaminen vähentävät migreenikohtauksien määrää. Akupunktiosta, rentoutushoidosta, fysioterapiasta tai hieronnasta voi olla myös potilaille hyötyä, mutta näistä ei ole varmaa tieteellistä näyttöä. Hämärä, rauhallinen ympäristö ja nukkuminen voivat auttaa migreenikohtauksen hoidossa. Ärsykeettömään ympäristöön hakeutuminen migreenikohtauksen aikana vähentää migreeniä provosoivien tekijöiden vaikutuksia ja antaa hermostolle rauhallisen ympäristön palautumiseen. (2)

Migreenikohtauksen hoito pitää aloittaa mahdollisimman tehokkaasti ja nopeasti. Pitkittyneet heikosti hoidetut migreenikohtaukset altistavat kipuhemoratojen herkistymiselle, kivun kroonistumiselle ja ihon allodynialle, jossa normaali aiemmin kivuton kosketus aiheuttaa kipua. (2) Kipuhemoratojen herkistyminen voi johtaa migreenin kroonistumiseen.

Vuoden aikana noin kolmella prosentilla sairastuneista episodinen migreeni komplisoituu krooniseksi. Krooninen migreeni on kohtauksellisen migreenin komplisoitunut ja hankalahoitoinen muoto, jonka määritelmän mukaan päänsärkypäiviä on yhtä kuukautta kohti yli 15 kolmen kuukauden ajan. Tällöin potilaalla on kuukaudessa enemmän päänsärkyllisiä päiviä kuin päänsärkyttömiä päiviä ja sairaus vaikeuttaa huomattavasti normaalia elämää. Syynä migreenin

komplisoitumiseen voi olla esimerkiksi runsas kohtauslääkkeiden käyttö tai tehoton migreenin hoito ja kipuratojen herkistyminen. Ylipaino, masennus, matala koulutustaso ja stressi ovat migreenin kroonistumisen riskitekijöitä. Kroonisesta migreenistä toipuu kahden vuoden seurannassa vain 26 % potilaista, mikä tarkoittaa päänsärkypäivien laskua yli viidestätoista päivästä kuukaudessa alle kymmeneen päivään kuukaudessa. (6)

Aktiivisesti oireilevaa migreeniä hoidetaan jatkuvalla estolääkityksellä, altistavien tekijöiden välttämällä sekä kohtauslääkkeillä. Kohtauslääkkeiden käyttö tulisi rajata kahteen tai kolmeen päivään viikossa. Usein toistuva migreenikohtaus vaatii estolääkityksen, sillä liian usein toistuva akuutin migreenikohtauksen lääkehoito särkylääkkeillä saattaa johtaa paradoksaalisesti tilanteen pahenemiseen ja särkylääkepäänsärkyyn. Särkylääketoleranssi aiheuttaa päänsärkyä ja tilanne hoidetaan antamalla potilaalle tietoa oikeanlaisesta särkylääkkeiden käytöstä sekä lopettamalla särkylääkkeiden käyttö muutaman viikon ajaksi kokonaan. (5)

Päänsärkypäiväkirjan pitäminen hyvä työkalu migreenipotilaan hoidossa. Sen avulla saa kokonaiskäsityksen särkypäivien määrästä ja laadusta, lääkkeiden hoitovasteesta, päänsärlyn vaikutuksesta toimintakykyyn sekä särkylääkepäänsärlyn mahdollisuudesta. Toistuvien tapahtumien tunnistaminen esimerkiksi kohtauksille altistavien tekijöiden osalta voi auttaa potilasta migreenikohtauksien ennaltaehkäisyssä.

### 2.3.1 Akuutin migreenikohtauksen lääkehoito

Lievimmissä migreenikohtauksissa ensilinjan lääkehoitona voidaan käyttää tavallisia tulehduskipulääkkeitä ja parasetamolivalmisteita yksin tai yhdistelmähoitona. Kipulääkettä tulee ottaa heti kohtauksen alussa tarpeeksi iso annos parhaimman tehon saavuttamiseksi, jolloin vasoaktiivisia neuropeptidejä tai prostaglandiineja ei ole vielä päässyt vapautumaan aivokudokseen herkistämään nosiseptiivisiä hermopäätteitä. Kun migreenikohtaukseen liittyy pahoinvointia, lisälääkkeenä voidaan käyttää antiemeettia esimerkiksi metoklopramidia, joka edistää kipulääkkeiden imeytymistä ja ehkäisee kohtaukseen liittyvää oksentelua sekä pahoinvointia. (2)

Kun ensilinjan lääkkeistä ei ole ollut riittävää apua, migreenikohtauksessa suositellaan käytettäväksi täsmälääkkeeksi triptaaneja. Triptaanit ovat serotoniinireseptorin agonisteja ja ne vaikuttavat supistaen laajentuneita aivovaltimoita sekä hilliten trigeminushermon aktiivisuutta migreenikohtauksen aikana. (15) Triptaanin ottaminen tulee ajoittaa mahdollisen auraoireen jälkeen ja samalla mahdollisimman aikaisin kipuoireiden alkamisajankohtaan nähden. (2) Triptaanien lääkeryhmässä on vaihtoehtoisina vaikuttavina aineina useita eri vaihtoehtoja kuten sumatriptaani, tsolmitriptaani ja risatriptaani. Triptaanien välillä on eroja mm. hyötyosuudessa ja puoliintumisajassa ja potilaan kannattaa kokeilla toista valmistetta, jos ensimmäisestä ei ole toistetusti saatu tarvittavaa vastetta. Triptaaneista on saatavilla useampia eri lääkevalmistemuotoja ja yleisimmin käytetyt valmisteet ovat tablettimuotoisia. Sumatriptaani-injektio ihon alle on todettu tehokkaimmaksi hoitomuodoksi, mutta sillä voi olla enemmän haittavaikutuksia. Sumatriptaani-nenäsuihkeen vaikutus alkaa nopeasti ja sen siedettävyyden on parempi kuin triptaani-injektioilla. (15) Triptaanit voivat aiheuttaa

väsyneisyyttä, huimausta ja puutuneisuuden tai painon tunnetta kaulalla tai rintakehän yläosassa. Sepelvaltimotauti on vasta-aihe triptaanien käytölle. (2)

Migreenin hoidossa on tärkeää löytää potilaalle sopiva lääkehoito. Sumatriptaanin ja nopeavaikutteisen natriumnaprokseenin yhteisvaikutuksen on todettu olevan tehokkaampi hoito kuin kummankaan lääkkeen vaikutus on yksinään (16), joten kipulääkkeitä kannattaa myös yhdistää paremman tehon saavuttamiseksi. Potilasta on tärkeä ohjeistaa, miten lääkkeitä käytetään oikein. Jos kohtauslääkkeiden tarve kasvaa, on tärkeää harkita jatkuvan estolääkkeen aloittamista. Opiaatiryhmän kipulääkkeitä ei ole perusteltua käyttää migreenin hoidossa. Niiden teho migreenin hoidossa on vain normaalin tulehduskipulääkkeen luokkaa ja toistuvassa käytössä riippuvuuden sekä särkylääkepäänsäryn riski kasvaa. (2)

Pitkittyneen lääkitykselle resistentin migreenikohtauksen hoitona päivystyksellisesti käytetään kipulääkettä lihakseen tai kipulääkkeen ja glukokortikoidin yhdistelmälääkitystä pitkänä 6–8 h infuusiona suonen sisäisesti. Tarvittaessa lisälääkkeenä voidaan käyttää pahoinvointilääkkeitä tai diatsepaamia. (1)

### 2.3.2. Migreenin estohoito

Kroonisen migreenin hyvän hoidon perustana ovat tehokas estolääkitys, migreenille altistavien tekijöiden välttäminen ja kohtauslääkkeiden rajattu käyttö. Estolääkityksen aloitusta tulee harkita, kun migreenisärkypäiviä on useampia kuukauden aikana tai kun yksittäiset migreenikohtaukset ovat erityisen vaikeita ja toimintakykyä rajoittavia. Estolääkitystä käytetään tiheän episodiseen migreenin hoitoon sekä kroonisen migreenin hoitoon. Estohoidon pituus on aina vähintään 2–3 kuukautta ja hoidon tarve tulee arvioida uudelleen 6–12 kuukauden välein. Estohoito on tärkeää myös lopettaa, kun sen tarve väistyy ja migreenikohtauksien määrä vähenee tai loppuu kokonaan. Vaikean kroonisen migreenin estohoidossa eri lääkevaihtoehtoja voidaan myös yhdistellä. (2)

Migreenin estohoidossa käytetään ensilinjan lääkkeinä useita eri lääkeaineryhmiä niiden ensisijaisesta käyttötarkoituksesta poiketen ns. off-label, sillä niillä on huomattu olevan migreeniä estäviä vaikutuksia. Ensilinjan estolääkkeistä tehon ja haittavaikutusten suhde on suotuisin verenvainetta alentavilla lääkkeillä beetasalpaajalla sekä kandesartaanilla. Beetasalpaajista voidaan käyttää esimerkiksi propranololia tai metoprololia. Vasta-aiheita beetasalpaajien käytölle ovat astma, COPD, sydämen toiminnan häiriöt ja perifeeriset verenkiertohäiriöt. Tehokkaina estohoitovaihtoehtoina voidaan käyttää epilepsialääkkeistä topiramaattia ja natriumvalproaattia. Näillä on enemmän mahdollisia haittavaikutuksia kuin beetasalpaajilla ja kandesartaanilla. Natriumvalproaatti voi aiheuttaa pahoinvointia, väsymystä, painon nousua ja sikiöhaittoja. Topiramaatti voi aiheuttaa parestesioita, muistihäiriöitä, laihtumista, masentuneisuutta ja munuaiskiviä. Trisyklisistä masennuslääkkeistä amitriptyliini ja nortriptyliini sopivat migreenin estohoitoon serotoniinireseptorivaikutuksensa sekä kipuherkkyyttä alentavan vaikutuksensa ansiosta. (13) Ne ovat tehokkaita migreenin hoidossa, varsinkin jos migreenin lisäksi esiintyy jännityspäänsärkyä tai unettomuutta. Trisyklisillä masennuslääkkeillä on antikolinergisiä haittavaikutuksia kuten suun kuivuminen, väsymys, ummetus ja virtsaampi.

Kalsiumsalpaaja verapamiiliä on käytetty migreenin estoläkkeenä vaihtelevin tuloksin ja vain flunaritsiinistä on varmaa näyttöä. (2) Potilaalle sopivan estoläkkeen valinta ja sopiva annoskoko ovat yksilöllisiä ja lääkitystä valitessa tulee ottaa potilaan kokonaisterveys liittäessä sairauksineen huomioon.

CGRP ja sen reseptorin monoklonaaliset vasta-aineet ovat migreenispesifisiä estoläkkeitä. Niiden hoitotehossa on selvä ero lumeläkkeeseen ja siedettävyys on huomattavasti parempi kuin muilla estoläkkeillä. (5) Lääkkeet ovat parenteraalisesti annosteltavia monoklonaalisia vasta-aineita, eikä niiden käytölle ole vasta-aiheita. CGRP vaikutusten estäminen vähentää sentraalista ja perifeeristä sensitisaatiota sekä kipua tuottavaa vaikutusta kovakalvon verisuonissa ja kipuhermopäätteissä. Noin puolet vaikeaa migreeniä sairastavista potilaista saa hyvän vasteen lääkelle. (17) Erenumabin, fremanetsumabin, galkanetsumabin ja eptinetsumabin käyttö vaatii hoitoon perehtyneen lääkärin lausunnon, jolla lääkkeeseen saa rajoitetun peruskorvattavuuden kuuden kuukauden ajaksi. Minimivaatimuksina on kahdeksan migreenipäivää kuukaudessa ja lisäksi kaksi kokeiltua estoläkettä, joista ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai vaihtoehtoisesti estoläkityksestä on tullut haittaavia sivuvaikutuksia. Lääkkeen tehoa arvioidaan kolmen kuukauden päänsärkypäiväkirjalla ja jos päänsärkypäivät vähenevät puolella tai enemmän, lääkäri voi kirjoittaa uuden lausunnon rajatun peruskorvauksen jatkamiseksi. Korvausoikeus myönnetään kerrallaan kahdeksi vuodeksi. Tämän jälkeen jatkolausuntoja voi uusia perusterveydenhuollossa. (18)

Kroonisen migreenin hoidossa voidaan käyttää botuliinitoksiini A pistoshoitoa kolmen kuukauden välein. (18) Botuliinihoito on todettu kohtauksellisessa migreenissä tehottomaksi hoitomuodoksi, mutta sillä on saatu kroonisen migreenin hoidossa hyviä vasteita. (2) Botuliinihoidon analgeettisen vaikutuksen mekanismista ei ole tarkkaa tietoa, mutta sen ajatellaan estävän sensoristen kipusignaalien eteneminen keskushermostoon. Botuliinitoksiini A saattaa myös vaikuttaa endogeenisten opioidien tavoin ja estää kipusignaalin siirtymistä keskushermostoon. Lisäksi on myös epäilty botuliinitoksiini A:n estävän nosiseptiivisten hermojen perifeeristä herkistymistä, joka epäsuorasti vähentää keskushermoston herkistymistä kivulle. (19)

Migreenin lääkkeettömästä estohoidosta on tehty niukasti tutkimusta. Potilasohjauksesta, psykologisista ja psykobiologisista hoidoista, akupunktiosta ja transkutaanisesta neurostimulaatiosta (TNS) saattaa olla hyötyä. (2)

### 3 Uni

#### 3.1 Uni ja unihäiriöt

Laadukas uni on tärkeää terveyden, toimintakyvyn ja aivojen normaalin toiminnan kannalta. Unen aikana aivoissa tapahtuu tärkeää rakenteellista hermosolujen yhteyksien uudelleen muovautumista oppimisen seurauksena. Unen aikana tapahtuu lisäksi biokemiallisesti hyvin tärkeitä prosesseja; yksilön nukkuessa aivoista poistuu päivän aikana kertyneitä aineenvaihduntatuotteita. (20) Nukkuminen on tärkeää aikaa myös immunitetin ja energia-aineenvaihdunnan kannalta. (21)

Unettomuus eli insomnia on yleisoire, joka voi ilmetä nukahtamisvaikeutena, katkonaisena unena, liian varhaisena heräämisenä tai virkistämättömänä unena. Ohimenevää tilapäistä unettomuutta tavataan noin kolmasosalla väestöstä ja kroonisesta unettomuudesta kärsii 5–10 prosenttia väestöstä. (22) Unettomuusoireilu voi aiheuttaa pitkittyessään merkittävää päiväväsymystä ja toimintakyvyn laskua. Tilapäinen unettomuusoire voi edetä sairaudeksi luokiteltavaksi unettomuushäiriöksi, kun sitä esiintyy yli kolmena yönä viikossa yli kuukauden ajan. Unettomuushäiriö on sairaudeksi luokiteltava pitkittynyt taudinkuva, missä unen häiriö voi olla toistuva vaikeus nukahtaa tai pysyä unessa, liian varhainen herääminen aamulla tai huonolaatuinen virkistämätön yöuni tilanteessa, jossa olisi mahdollista nukkua. Unettomuushäiriö on yksi yleisimmistä unihäiriödiagnooseista, joita tunnetaan useita kymmeniä. Unihäiriöt voidaan jaotella eri ryhmiin: unettomuushäiriöön, unenaikaisiin hengityshäiriöihin, sentraaliseen poikkeavaan väsymykseen, uni-valverytmin häiriöihin, unenaikaisiin liikehäiriöihin, parasomnioihin ja muihin unihäiriöihin. Unihäiriödiagnooseja on nykyisen luokituksen mukaan yli 50 ja kaikki unihäiriöt voivat aiheuttaa unettomuutta. Toiminnallinen unettomuus on tavallisin unihäiriö. (21)

Unettomuudelle altistavia tekijöitä tunnetaan monia ja yleensä unettomuuden taustalta löytyykin useita uneen vaikuttavia tekijöitä. Unettomuuden riskitekijöitä ovat mm. perimä, psykososiaaliset syyt, naissukupuoli ja ikääntyminen. Psykososiaaliset syyt unettomuuden taustalla voivat liittyä esimerkiksi vuorotyöhön tai elämänmuutoksiin. Tiettyjen lääkkeiden, piristeiden ja alkoholin käyttö altistaa unettomuudelle. Useat eri sairaudet altistavat unettomuudelle, kuten psykiatriset sairaudet, kipu, unihäiriöt, sydän- ja verenkiertoelimistön sairaudet, keuhkotaudit, muistisairaudet, endokrinologiset sairaudet ja neurologiset sairaudet. (21) Unettomuuden taustalta voidaan tunnistaa unettomuudelle altistavia, unettomuutta laukaisevia ja unettomuutta ylläpitäviä tekijöitä. Unettomuus voi myös jatkua, vaikka sille altistavien tekijöiden vaikutus poistuisi. Unettomuusoire voi kroonistua fysiologisten muutosten sekä yksilön oman toiminnan ja vahingollisten ajatusmallien seurauksena. (23) Unettomuuden hoidossa on tärkeää hoitaa terveyttä ja elintapoja unta edistävänä kokonaisuutena.

### 3.2 Unen rakenne ja säätely

Nukahtaessa aivojen kortikaalinen aktiivisuus vähenee ja perusuni eli non-REM-uni alkaa. Aivojen sähköinen aktiivisuus vähenee edelleen aina syvän unen delta-aaltojen taajuudelle asti. Syvän unen vaihe kestää yleensä 40–60 minuuttia. Syvän unen jälkeen seuraa vilkeuni, eli REM-uni (rapid eye movements). REM-unen aikana aivojen kuorikerroksen aktiivisuus kasvaa, lihasten tonus laskee ja esiintyy nopeita silmänliikkeitä sekä unennäköä. (20)

Univaiheet toistuvat syklisesti unen aikana yhden syklin kestäessä noin 90 minuuttia. REM-univaiheen jälkeen sykli alkaa alusta ja Non-REM-uni jatkuu. Non-REM-uni voidaan jakaa rakenteeltaan kevyempiin N1 ja N2 univaiheisiin sekä syvään hidasaaltouneen (N3). Unisykli etenee pinnallisemmista N1 ja N2 unesta syvään hidasaaltouneen N3, jonka jälkeen seuraa REM-unijakso. Alkuyöstä esiintyy enemmän syvää unta ja lähempänä heräämistä on enemmän

kevyempää REM-unta. (24) Unta voidaan mitata unipolygrafialla, johon kuuluu aivosähkökäyrä EEG, silmänliikkeiden seuranta EOG ja lihastonuksen mittaus EMG. Mittausten perusteella määritellään eri univaiheet ja unen rakennetta voi analysoida. (24)

Hypotalamuksen suprakiasmaattinen tumake säätelee elimistön sirkadiaanista vuorokausirytmiiä. Sirkadiaaninen prosessi säätelee unen ja valveen ajoittumista oikeaan aikaan. Unen kannalta tärkeä hormoni uni-valverytmin säätelyssä on aivojen käpylisäkkeestä erittyvä melatoniini. Melatoniinia erittyy pimeällä ja sen erittyminen edistää vireystilan laskua sekä unta. Sirkadiaanisen rytmin vaikutuksesta vireystaso on matalimmillaan aamuyöllä ja korkeimmillaan illalla ennen nukkumaanmenoa. (24)

Homeostaattisella prosessilla kuvataan unen ja valveen rytmiä unipaineen avulla. Homeostaattinen prosessi on tärkeä unen määrän kannalta, sillä unipaine kasvaa hereillä ollessa ja vähenee nukkuessa. Päiväaikainen aktiivisuus kerää unipainetta ja tekee nukahtamisen helpommaksi. Nukkuessa unipaine pienenee ja herääminen unesta on helpompaa palauttavan unen jälkeen. Valveen aikana aivoihin kertyy adensiinia, joka inhiboi valvetilaa ylläpitäviä neuroneita. Unen aikana adensiinin pitoisuus aivoissa laskee. Homeostaattinen paine on korkeimmillaan illalla aktiivisen päivän jälkeen ja matalimmillaan aamulla palauttavien yönien jälkeen. (24) Homeostaattisen prosessin säätely tapahtuu keskeisiltä osin hypotalamuksessa. (22)

Unen pituudessa ja ajoittumisessa on vaihtelua yksilöiden välillä. Aikuisen unentarve on yleensä 7–8 tuntia yössä. Synnyttäessä lyhytuniset pärjäävät lyhyemmällä yönillä ja synnyttäessä pitkänuniset tarvitsevat enemmän unta. Unen pituuden lisäksi unen laatu vaikuttaa yksilön kokemukseen unen palauttavuudesta - katkonaista unta nukkuva voi kokea väsymystä pitkienkin yönien jälkeen. (24)

Ikä vaikuttaa unen rakenteeseen. Vauvat nukkuvat suurimman osan vuorokaudesta, eikä vastasyntyneen unessa ei ole syvän unen vaihetta ennen puolen vuoden ikää. Unen tarve vähenee lapsen kasvaessa. Pienet lapset voivat nukahtaa heti REM-uneen. Yksilön ikääntyessä unen rakenne muuttuu kevyemmäksi ja unesta voi tulla katkonaisempaa. Vanhentuessa uni-valverytmi aikaistuu. Tämä altistaa ikääntyvää väestöä unettomuudelle ja unettomuuden esiintyvyys kasvaa iän myötä. Sairaudet ja unihäiriöt voivat vaikuttaa unen rakenteeseen. (24)

Unen ja valveen säätelyyn osallistuu useita aivorakenteita ja välittäjäaineita. Valveilla olon aikana keskeisiä aktiivisia rakenteita ovat aminerginen ja kolinerginen aivorunko, kolinergiset etuaivot sekä hypotalaamiset oreksinergiset hermoverkot. Aivorungon tumakkeista valvetta säätelevät noradrenerginen locus coeruleus, dopaminerginen ventraalinen aivonesteviemäriä ympäröivä harmaa aine, serotonergiset raphetumakkeet ja hypotalamuksen histaminerginen tuberomamillaarinen tumake. Etuaivojen kolinergiset ja GABAergiset tumakkeet osallistuvat myös valveen säätelyyn. Hypotalamuksen oreksiini tasapainottaa valvetilaa. Siirtymisen unen ja valveen välillä kuvataan toimivan kuin valokatkaisija. Valveilla oloa edistävät tumakkeet inhiboivat unta edistävien tumakkeiden toimintaa. Nukahtaessa valveilla oloa edistävät ratojen aktiivisuutta inhiboidaan ja unen syveneminen mahdollistuu. Unen aikana unta edistävä

ventrolateraalinen preoptinen tumake on aktiivinen ja se inhiboi valveta edistävien tumakkeiden ja hermoratojen aktiivisuutta. (11) Nukahtamiselle suotuisa hetki on silloin, kun vireystilaa ylläpitävät tekijät vaimenevat, homeostaattista unipainetta on riittävästi ja sirkadiaanisen rytmin ajankohta on sopiva nukahtamiselle. (23) Tällöin aivojen kortikaalinen aktiivisuus vaimenee ja unta edistävät hermoradat ovat aktiivisia. Univaiheiden säätelyssä keskeisiä rakenteita ovat hypothalamus sekä aivorungon rakenteet keskiaivojen ja aivosillan liitoskohdassa. Vaihdokset REM-unen, non-REM-unen ja hetkellisten unesta havahtumisien välillä tapahtuvat yhtä nopeasti kuin unen ja valveen säätely. (20)

Aivojen aineenvaihduntatuotteita poistava glymfaattinen järjestelmä on aktiivisimmillaan syvän unen aikana. Glymfaattisessa järjestelmässä virtaa aivo-selkäydinnestettä aivoihin sekoittuen aivojen solunulkoisen nesteeseen puhdistamaan aivoista valveen aikana muodostuneita aineenvaihduntatuotteita. Neste pääsee aivokudokseen aivovaltimoita ympäröivän perivaskulaarisen tilan akvaporinikanavien läpi ja palaa laskimoiden perivaskulaaritalaan poistuen aivoista aivo-selkäydinnesteen ulosvirtausreittejä pitkin mm. nenän imuteihin, kovakalvon veriviemäriin ja aivokalvojen imusuoniin. Perivaskulaaritalan sisäseinämän rajaavat verisuonien tai laskimoiden endoteelisolut ja ulkoisen seinämän astrosyyttien jalkalisäkkeet. Syvää unta vähentävät tekijät, kuten kipu, näyttäisivät heikentävän glymfaattisen järjestelmän toimintaa häiriten aineenvaihduntatuotteiden poistumista aivokudoksesta. (25)

Unen aikana aivokuoren aistitiedon käsittely vähenee. Talamus säätelee ärsykkeiden aivokuorta aktivoivaa vaikutusta, eivätkä unen aikana toisarvoiset aistiärsykkeet, etene aktivoimaan aivokuorta. (23) Talaaminen aistitiedon säätely tukee unessa pysymistä, kun aivokuori ei aktivoitu aistiärsykkeistä. (11)

Unettomuushäiriön patofysiologian taustalla on epätasapaino valveta ja unta edistävien tekijöiden suhteen, tasapaino on liiaksi hermostoa aktivoivien tekijöiden puolella. Insomniaan liittyy fysiologisia muutoksia, kuten kasvanutta sykevälivaihtelua, normaalista poikkeavaa kohonnutta kortisolitasoa iltaisin sekä korkean taajuuden aktiivisuutta EEG-seurannassa. (20)

### 3.3 Uniongelmiä merkitys migreeniä sairastavilla

Uniongelmiä ja migreenin välillä on yhteys, jonka mekanismeissa on paljon selvitettävää. Yhteisestä patofysiologista sekä kaksisuuntaisesta yhteydestä migreenin ja unen välillä on löydetty viitteitä useissa tutkimuksissa. Migreenikivun hallinnassa uni on yksi lääkkeettömistä keinoista kivun hoidossa. Huonolaatuisen unen on kliinisesti todettu olevan yksi mahdollinen migreenikohtaukselle altistava tekijä. Unihäiriöiden on todettu lisäävän kroonisen kivun riskiä aiemmin kivuttomilla yksilöillä ja huonontavan päänsärystä kärsivien yksilöiden ennustetta pidemmällä aikavälillä. Hyvällä unenlaadulla on siis suotuisia vaikutuksia migreenipotilaiden pitkäaikaisennusteeseen. Samassa tutkimuksessa ei löydetty yhtä vahvaa korrelaatiota kivun vaikutuksista unettomuuden kehittymiseen. (26) Tämänhetkisten tutkimustulosten valossa vaikuttaisi siis siltä, että unettomuudella on suuremmat vaikutukset kipuun kuin kivulla unettomuuden kehittymiseen.

Unenlaadun ajatellaan toimivan merkittävässä roolissa sekä kivun kehittymisen että kroonistumisen suhteen. Unettomuus on yksi kroonisen kivun riskitekijä, sillä sen on todistettu ennustavan kroonisen kivun kehittymistä aiemmin kivuttomille terveille potilaille. (27) Unettomuus on yhdistetty lisäksi kipupotilaiden episodisen kivun kroonistumiseen. (28) Jo yhden yön unideprivaation on todettu aiheuttavan terveillä ihmisillä yleistynyttä hyperalgesiaa ja lisääntyntä ahdistusta. (29) Toistuva heräily kesken yöunien on yhdistetty seuraavan päivän migreenikohtaukseen. Samanlaista yhteyttä ei ole todistettu vähentyneen yöunen määrän suhteen. Unen jatkuvuus ja hyvälaatuinen yöuni on siis avainasemassa migreenipotilaiden hyvän hoitotasapainon kannalta. (20) Tutkimustulosten perusteella kivun hoidossa tulisi ottaa huomioon unihäiriöiden hoito osana kivun kroonistumisen estämistä sekä interventiona kroonisilla kipupotilailla.

Unettomuus vaikuttaa kivun kokemukseen. Unettomuus aktivoi hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselia ja saa aikaan kehon lisääntyneen stressivasteen. Yliaktiivinen sympaattinen hermosto häiritsee rauhoittumista ja nukahtamista. (23) Tutkimuksissa on todettu terveillä huonosti nukkuvilla koehenkilöillä kohonneita syljen stressihormoni kortisolien vasteita sekä kovempaa koettua kipua kylmäkivun tuntokynnysmittauksissa hyvin nukkuviin verrattuna. (30) Unettomuuden aiheuttama väsymys vähentää päiväaikaista aktiivisuutta ja alentaa toimintakykyä sekä vireystilaa, jolloin keskittyminen ja ajatusten siirtäminen pois kivusta on haastavaa. Kivun hoitoon sitoutuminen väsyneenä voi heikentyä, kun jaksaminen on koetuksella. Kivun subjektiivinen kokemus voi tällöin myös tuntua voimakkaammalta ja alentaa entisestään väsyneen potilaan toimintakykyä. (31) Negatiiviset unettomuuteen ja kipuun liittyvät ajatukset ylläpitävät vaikeaa tilannetta. Matala mieliala ja uupumus voivat aiheuttaa tilanteen katastrofointia ja heikentää kykyä kestää vastoinkäymisiä. Katastrofoiva mielentila vaikuttaa yksilön kokemuksiin, kuten kokemuksiin omasta unettomuudesta ja koetusta kivusta. (23)

Uniongelmien ja migreenin taustalla saattaa olla yhteisiä patofysiologisia muutoksia. Teoriaa tukevat hypotalamuksen rooli unen ja migreenin säätelyssä sekä useat yhteiset signalointireitit, joissa välittäjäaineina toimivat dopamiini ja serotoniini. Migreenipotilaiden hypotalamuksen aktiivisuudessa on todettu tapahtuvan muutoksia jopa 24 tuntia ennen kivun alkamista. (20) Dopaminergiset hermoratat säätelevät unta ja endogeenistä kivun säätelyä. Matala dopamiiniaktiivisuus saattaa selittää mekanismeja sekä unettomuuden että kivun inhibition taustalla. (29) Dopamiini on yhdistetty migreenin esioireisiin, sillä se säätelee trigeminoservikaalisen kompleksin toimintaa. Dopamiini on myös yhdistetty hereilläoloa edistäväksi välittäjäaineeksi aivonesteviemäriä ympäröivässä harmaassa aineessa. Lisäksi serotonergiset hermoratat liittyvät keskeisesti kivun ja unen säätelyyn. Serotoniini edistää hereillä oloa ja säätelee REM-unta. Migreenipotilailla on todettu serotoniiniainevaihdunnan häiriöitä migreenikohtauksia edeltävästi sekä niiden aikana. Sama serotoniiniainevaihdunnan häiriö on yhdistetty REM-unen häiriöihin migreenipotilailla. (20) Prekliinisissä tutkimuksissa on löydetty analgeettisia vaikutuksia myös selektiivisillä melatoniinireseptori M2 osittaisilla agonisteilla (29), mikä voisi myös selittää unen terapeuttista vaikutusta kivun hoidossa.

Hyvälaatuinen uni ylläpitää normaalia immuunipuolustusta unen aikana ja unen häiriöt on yhdistetty matala-asteiseen inflammatioon. Unettomuudesta seuraa



neuroinflammaatiota edistävien sytokiinien interleukiini 6, prostaglandiini E2 ja typpioksidin pitoisuuksien nousua aivoissa. Sytokiinien ajatellaan erittyvän aivokudoksen mikroglia soluista ja aiheuttavan kivulle herkistymistä ja uupumuksen tunnetta. (30) Vähentynyt unen määrä on yhdistetty tutkimuksissa lisääntyneeseen kipuun seuraavana päivänä. (32) Vähentyneen unen määrän lisäksi useita kertoja yön aikana heränneillä on havaittu heikentynyttä kivun inhibitiota sekä spontaanin kivun esiintyvyyden kasvua. (20) Eri mekanismeja unettomuuden vaikutuksista kivun inhibitioon on tutkittu. Unettomuuden on havaittu aiheuttavan muutoksia laskevan kipua moduloivan hermoradan toiminnassa ennemmin kuin nousevassa sensorisessa hermoradassa, mutta havainnon vahvistaminen vaatii vielä lisää tutkimusta. (26) Monien tutkimusten tulokset näyttäisivät tukevan kliinistä kokemusta siitä, että unettomuus voi toimia kivulle altistavana tekijänä.

Aivojen aineenvaihduntatuotteiden poistumisesta vastaava glymfaattinen järjestelmä on aktiivinen unen aikana. (25) Teoriassa glymfaattinen järjestelmä voisi selittää unen terapeuttista vaikutusta migreenikivun hoidossa, jos migreenikivun syntyemisessä keskeiset neuroinflammaatiota aiheuttavat neuropeptidit huuhtoutuvat pois glymfaattisen järjestelmän aktivoitumisen myötä. Glymfaattisen järjestelmän aiheuttamien fysiologisten muutosten yhteyttä kivun säätelyyn ei ole vielä tutkittu tarpeeksi. Tutkimuksissa on löydetty myös migreenin esioireiden vaikutuksia glymfaattisen järjestelmän toimintaan. Migreenin esioireiden aikana aivokuorella etenevä hidas aktivaatioaalto ja sitä seuraava neuraalisen vaimenemisen aalto aiheuttavat aivokuorella sekundaarisia hemodynaamisia muutoksia hetkellisesti. Hiirimallissa on todettu tämän seurauksena tapahtuvan muutoksia aivojen glymfaattisen järjestelmän perivaskulaarisessa tilassa ja glymfaattisen järjestelmän virtauksessa. Perivaskulaarinen tila sulkeutuu useiksi minuuteiksi ja palautuu asteittain yli puolen tunnin aikana. Huonolaatuinen uni ja toistuvat heräilyt yön aikana voisivat olla yhteydessä migreenikipuun myös glymfaattisen järjestelmän heikon toiminnan vuoksi huonolaatuisen unen aikana. Jatkuva yöllinen heräily saattaa aiheuttaa aineenvaihduntatuotteiden kertymistä keskushermostoon. (20)

Hyvällä unenlaadulla vaikuttaa olevan positiivisia vaikutuksia kipuun. (33) Kroonisesta kivusta kärsivillä on todettu sentraalista herkistymistä kivulle. Unenlaadun parantamisella voidaan saada aikaan kivulle herkistymisen palautumista, mikä on merkittävä hyöty kroonisten kipupotilaiden hoidossa (29) Palauttavan hyvälaatuisen unen tulisi siis toimia osana migreenin lääkkeetöntä hoitoa.

Migreeni aiheuttaa unen häiriöitä. Unen fysiologian säätelyn kannalta tärkeä hypothalamus on aktiivinen migreenikohtauksen aikana sekä migreenikohtausta edeltävästi esioireiden aikana. Migreenin esioireiden on havaittu heikentävän unen laatua kasvattaen kevyemmän non-REM unen määrää ja kortikaalista aktiivisuutta unen aikana. (11) Kroonista kipua kärsivillä tavataan tilastollisesti huonolaatuisempaa unta kuin terveellä verrokipopulaatiolla. Heräily, nukahtamisvaikeudet ja unen määrän muutokset heikentävät unen jatkuvuutta ja unen laatua. (34) Unen aikana koettu kipuaistimus voi herättää ja katkaista unen. Unen rakenne muuttuu näin kevyemmäksi ja palauttavan syvän unen määrä vähenee, myös unen määrä voi vähentyä. Vanhentuessa unen rakenne muuttuu niin, että syvän hidasaaltonen ja vilkeunen määrä vähenee, vuorokausirytm

aikaistuu ja yöllisen heräilyn määrä kasvaa. (21) Vanheneminen vaikuttaisi nostavan myös riskiä aamuisiin migreenikohtauksiin. (20)

Krooniseen kipuun liittyvät negatiiviset tunnereaktiot ja ajatukset myötävaikuttavat unenlaadun heikkenemiseen. Krooninen kipu laskee päiväaikaista aktiivisuutta ja päivällä lepääminen vähentää unipainetta mikä voi puolestaan vaikuttaa yönen laatuun heikentävästi. Sekä krooninen kipu että unihäiriöt saavat aikaan monenlaisia muutoksia aivojen toiminnassa, kuten tunteiden säätelyn ja motivaation kannalta tärkeän limbisen järjestelmän aktiivisuuden kasvua sekä uni-valverytmiä säätelevän dopaminergisen hermosignaaloinnin muutoksia. (34) Limbisen järjestelmän aktiivisuuden kasvu aiheuttaa muutoksia autonomisen hermoston säätelyssä. Stressijärjestelmän aktiivisempi toiminta haittaa vireystilan laskua ja aiheuttaa univaikeuksia. (23) Dopaminergisen toiminnan muutokset on liitetty mm. migreenin esioireisiin. (20)

Migreenipotilailla on suurentunut riski sairastaa samanaikaisesti unihäiriötä. Migreenipotilailla on kohonnut levottomien jalkojen oireyhtymän riski terveeseen verrokkiväestöön verrattuna. Levottomien jalkojen patofysiologiaan liittyy dopaminergisten hermoratojen toimintahäiriö. Häiriöt dopaminergisissä radoissa yhdistetään myös migreenin esioireisiin. Erityisesti aurallista migreeniä sairastavilla on todettu olevan verrokkiväestöä enemmän unissakävelyä. Migreenipotilailla esiintyy saman verran obstruktiivista uniapneaa kuin verrokkiväestöllä. Unen aikaiset hengitysoireet ja kuorsaaminen ovat riskitekijöitä päänsärkyoireiden pahenemiselle, krooniselle päivittäiselle päänsärylle ja krooniselle migreenille. Uniapneapotilailla esiintyy hypoksemian ja hyperkapnian vuoksi aamuin esiintyvää tai aamuyöstä herättävää päänsärkyoiretta, joka helpottaa yleensä obstruktiivista uniapneaa hoitamalla. (20)

Unen tehokkuus on heikentynyt migreenipotilaalla. Unen tehokkuudella tarkoitetaan nukkumiseen kuluneen ajan osuutta ajasta, joka on vietetty sängyssä. Unen tehokkuuden heikkeneminen voi olla seurausta toistuvista heräämisistä kesken unen. Migreenipotilaiden yöllisen heräilyn taustalla saattaa olla matalampi havahtumiskynnys REM-unen aikana. Toistuvat heräämiset yön aikana vähentävät palauttavan hidasaaltouuden määrää ja lisäävät kevyemmän unen määrää. Migreenipotilailla on myös todettu matalampaa unen syklistä vaihtelua. Nämä havainnot voivat kertoa mahdollisesta aivorungon ja hypotalamuksen unta säätelevien rakenteiden toiminnan häiriöstä. (20)

Unettomuuden ja kivun yhteys on tärkeää ottaa huomioon unettomuudesta kärsivillä migreenipotilailla. Huonolaatuinen uni vahvistaa kivun kokemusta ja kipu heikentää unen laatua. Tilanteesta voi pahimmillaan muodostua itseään ruokkiva noidankehä, joka johtaa sekä unettomuuden että migreenin kroonistumiseen. Hoitamalla migreenipotilaiden uniongelmia tehokkaasti voidaan saavuttaa päänsärkypäivien vähentymistä ja migreenioireiden lieventymistä. Uniongelmien hoito on itsessään tärkeää potilaan elämänlaadun kannalta, mutta myös migreenin tehokkaan hoidon kannalta. Unettomuus voi olla migreenikohtauksen aiheuttaja sekä seuraus. Unettomuuden vaikutus toimintakykyyn ja elämänlaatuun korostuu entisestään, kun unettomuuden aiheuttamien haittojen kuten päiväväsymyksen lisäksi kipualttius kasvaa. Unettomuudesta kärsivälle migreenipotilaalle tämä tarkoittaa kipupäivien lukumäärän kasvua, kivun vaikeusasteen kasvamista ja kasvanutta kroonisen

migreenin riskiä. Unettomuushäiriö on alidiagnosoitu ja siksi alihoidettu oheissairaus migreeniä sairastavilla. (20) Kroonisesta kivusta, kuten kroonisesta migreenistä, kärsivien riski unettomuudelle on arvioitu olevan 18-kertainen kivuttomaan väestöön verrattuna. (30)

Migreenipotilaat ja yksilöiden erilaiset taudinkuvat ovat heterogeeninen joukko. Yksilölliseen taudinkuvaan vaikuttavia tekijöitä on valtavasti. Geneettisesti useita eri geenilokuksia altistaa sairaudelle ja ympäristötekijöitä migreenioireiden taustalla on yhtä runsaasti. Joillekin kroonisesta migreenistä kärsiville yksilöille juuri uniongelmien tehokas hoito voi olla avain sairauden hallintaan.

#### 3.4.1 Unettomuuden lääkkeetön hoito

Unettomuus ja kipu ovat vahvasti linkittyneet toisiinsa ja ne ruokkivat pahimmillaan noidankehämäisesti toinen toistaan. Uniongelmia aiheuttavia tekijöitä on tärkeää etsiä aktiivisesti ja pyrkiä vaikuttamaan niihin. Unettomuuden hoidon perustana ovat lääkkeettömät hoitokeinot. Tilapäinen unettomuus kuuluu elämään, mutta unettomuuden pitkittyessä on hyvä tarkastella unettomuuden syitä. Migreenipotilaiden unettomuus on yleisellä tasolla alidiagnosoitu ja tämän seurauksena myös alihoidettu. (20)

Psyykinen ja fyysinen stressi on tärkeää huomioida unettomuuden hoidossa. Illan rauhoittaminen pari tuntia ennen nukkumaanmenoa on tärkeää unta edistävän parasympaattisen hermoston toiminnan kannalta. Päiväaikainen aktiivisuus ylläpitää vuorokausirytmiiä kerryttäen unipainetta päivän aikana ja edistää unen saantia.

Aktiivinen päivällä tapahtuva liikunta lisää unipainetta helpottaen nukahtamista illalla, parantaa unen laatua syventäen unta ja saattaa myös lisätä unen määrää lyhentämällä nukahtamisaikaa. (21) Kokonaiskuva on tärkeää huomioida kipupotilaan päivittäisen aktiivisuuden tarkastelussa; jos liian raskas päivittäinen kuormitus lisää kipua, se ei ole tarkoituksenmukaista. Tällöin toivottu vaikutus unen hoidon kannalta on päinvastainen, kun lisääntynyt kipu haittaa unta.

Säännöllisen vuorokausirytmien ja rutiinien vahvistaminen on tärkeää unen hoidossa. Aamuisin tulisi herätä suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Aktiivisuuden lisääminen päiväaikaiseen toimintaan kasvattaa unipainetta iltaa kohti. Päiväunet saattavat vähentää unipainetta ja häiritä yöunta, joten pitkiä päiväunia lähellä nukkumaanmenoa tulisi välttää. Kirkasvalon hyödyntäminen aamulla auttaa antamaan aivoille viestiä valoisan ajan alkamisesta tahdistuen käpylisäkkeen melatoniinin säätelyä. Nukkumisympäristön pimentäminen ja rauhoittaminen on myös keskeinen osa unihygieniaa. Tämä tukee melatoniinin vuorokaudenajan mukaista erittymistä ja hermoston rauhoittumista. Mielen rauhoittaminen on tärkeää fyysisen rauhoittumisen lisäksi, sillä kognitiivinen aktiivisuus ennen nukkumaanmenoa aktivoi hermostoa epätarkoituksenmukaisesti. Voimakas psyykinen kuormitus aktivoi samaan tapaan aivoja. Jos kuormittavia asioita ei pysty käsittelemään päivän aikana, on luonnollista, että ne palaavat illalla mieleen, kun olisi aika rauhoittua nukkumaan. Hyvän unen edistämisessä ympäristöä ja yksilön toimintatapoja tarkastellaan ja

ohjataan kohti parempia valintoja. Tavoitteena on vähentää nukkumista estäviä ärsykeitä. Sängyssä olemisen rajoittaminen on osa unettomuuden hyvää hoitoa. Jos uni ei tule, sängystä tulisi nousta ylös ja yrittää myöhemmin nukkumista uudelleen. Tällä tavalla yritetään estää negatiivinen assosiaatio nukkumisen ja sängyn välillä. Liika yrittäminen estää unen tulon, kun turhautuminen tai ahdistus pitää hereillä.

Unettomuus voi itsessään alkaa stressata potilasta, kun arjesta suoriutumiseen ei riitä energiaa ja unettomuus alkaa pitkittyä. Mielen ja kehon rentoutus on tärkeää, kun potilaalla on alttiutta jännittämiseen. Fysiologinen unen rakenne kevenee monia kertoja yön aikana ja unen laatua jännittävä voi stressin aiheuttaman ylivireyden vuoksi havahtua useita kertoja yön aikana ja ahdistua katkonaisesta unesta. Sänkyyn tulisi palata hetken kuluttua, kun väsyttää.

Uniongelmiin hoidossa kannattaa hyödyntää potilaille suunnattua omahoito-ohjelmaa, kuten mielenterveystalo.fi unenhuollon omahoito-ohjelmaa. Tämä edellyttää potilaalta oma-aloitteisuutta ja itsenäistä otetta menetelmien käytössä, mutta mahdollistaa joustavan psykoedukaation aiheesta. Nettiterapia on terapeutin tukema hoitomuoto verkossa, jossa potilas etenee viikoittain unen omahoidossa. Nettiterapiaan pääsee lääkärin läheteellä. Unettomuuden seurannassa unipäiväkirja on hyödyllinen työväline.

Unettomuutta voidaan hoitaa psykoterapialla. Kroonisesta kivusta kärsivillä on hyödynnetty kognitiivisen käyttäytymisterapian menetelmiä hyvin tuloksin. (35) Unettomuushäiriötä sairastavien migreenipotilaiden kognitiivinen käyttäytymisterapia sai aikaan positiivisia nukkumistehokkuuden muutoksia sekä vähensi migreenisärkypäivien määrää. (20)(36) Unettomuuden lääkkeettömien hoitovaihtoehtojen tutkimuksissa on saatu vaatimattomia tuloksia kivun hoidossa. (30)

Unta häiritsevien lääkkeiden käyttöä olisi hyvä etsiä ja tarpeen mukaan vaihtaa toiseen valmisteeseen tai lopettaa lääkkeen käyttö. Tupakointi ja alkoholin käyttö aktivoivat hermostoa ennen nukkumaanmenoa ja vaikuttavat unen laatuun, siksi myös näiden käyttöä ennen nukkumaanmenoa olisi hyvä välttää. Piristävät huumaussaineet häiritsevät unta ja aiheuttavat unettomuutta. Runsas ja erityisesti iltaan ajoitettu kofeiinin saanti häiritsee unta.

### 3.4.2. Unettomuuden lääkehoito

Kun unen lääkkeetön omahoito, psykoedukaatio ja muut lääkkeettömät unenhuollon hoitokeinot eivät tuo toivottua hoitovastetta, on syytä harkita unen lääkkeellistä hoitoa estämään unettomuuden pitkittymistä muiden keinojen rinnalle. Unen lääkkeellinen hoito auttaa nukahtamaan. Lääkehoito tulee olla lyhytkestoinen ja annokseltaan riittävä mutta mahdollisimman matala. Lääkitystä aloittaessa potilasta tulee ohjata riittävästi lääkkeiden käytössä. Unilääkkeet auttavat nukahtamaan, mutta samalla vaikuttavat unen rakenteeseen. Lääkkeen käyttö on hyvä rajata muutamaan yöön viikossa, sillä unilääkkeen säännöllisen jokailtaisen käytön jälkeen on tyypillistä, että potilaalle tulee vieroitusoireena

unettomuutta ja ahdistuneisuutta. Unilääkkeen indusoima uni voi olla virkistämätöntä. Jos yöuni jää liian lyhyeksi lääkkeen vaikutusaikaan nähden, voi esiintyä tokkuraisuutta herätessä. Tämä voi olla vaaraksi tarkkuutta vaativissa tehtävissä. (21)

Unettomuuden hoidossa käytetään melatoniinia, väsyttäviä depressiolääkkeitä, bentsodiatsepiineja, bentsodiatsepiinien kaltaisia lääkkeitä sekä väsyttäviä antihistamiineja. Melatoniini on pimeällä käpyrauhasesta erittyvä hormoni, joka tahdistaa vuorokausirytmia. Sekä synteettinen että endogeeninen melatoniini helpottaa nukahtamista. Melatoniinilla voidaan hoitaa aikaerosta johtuvaa unettomuutta sekä viivästynyttä unijaksoa. Melatoniinin depot-valmiste on tehokas pitkäaikaisen unettomuuden hoidossa. (21)

Tiettyjen depressiolääkkeiden sedatiivista vaikutusta voidaan hyödyntää unettomuuden hoidossa. Pienillä annoksilla lääkkeiden sedatiivinen vaikutus tulee histamiinireseptorien kautta, kun taas depressiota korjaava vaikutus saavutetaan vasta suuremmilla annoksilla. Mirtatsapiini, doksepiini, trimipramiini ja tratsodoni lyhentävät nukahtamisviivettä sekä vähentävät yöheräilyä. Ne ovat tehokkaita primaarin ja pitkäaikaisen unettomuuden hoidossa. (21)

Bentsodiatsepiinit vaikuttavat GABA-reseptoreiden kautta ja niillä on sedatiivinen sekä anksiolyyttinen vaikutus. Unettomuuden hoidossa ne lyhentävät nukahtamiseen kuluvaa aikaa sekä vaikuttavat unen rakenteeseen vähentäen syvän N3-unen määrää ja lisäten kevyen N2-unen määrää. Bentsodiatsepiinit heikentävät suorituskykyä, joten on tärkeää pitää huolta riittävästä varoajasta lääkkeen oton ja tarkkuutta vaativan toiminnan kuten autolla ajamisen välillä. Pitkäaikaisessa bentsodiatsepiinien käytössä on todettu heikentynyttä unen laatua sekä kaatumistapaturmien kasvua. Tämän vuoksi bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden käyttö on rajattava vain lyhytaikaiseen tilapäisen unettomuuden hoitoon. Bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkkeet tsopikloni, tsolpideemi ja tsaleploni muuttavat unen rakennetta vähemmän kuin bentsodiatsepiinit, muuten vaikutusprofiili on hyvin samankaltainen. (21)

H1-reseptorin kautta vaikuttavia psykoosilääkkeitä ketiapiinia, olantsapiinia ja risperidonia on käytetty unettomuuden hoidossa. Näitä lääkkeitä tulisi hyödyntää käyttöaiheensa mukaisesti ensisijaisesti kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai psykoosisairautta sairastavilla. (21)

#### 4 Pohdinta

Tutkielma keskittyy pohtimaan unen ja migreenin yhteyttä huomioiden erityisesti kliinisen näkökulman hyvälaatuisesta unesta tärkeänä osana migreenin hoitoa. Tutkimus osoittaa sen, että migreenillä ja unella on olemassa kaksisuuntainen yhteys, jossa migreenillä on negatiivisia vaikutuksia uneen ja unella on sen laadusta riippuen sekä hyviä että huonoja vaikutuksia migreeniin. Kirjallisuuskatsaus hyödyntää jo olemassa olevaa tutkimustietoa keräten aihepiirin tärkeimpiä artikkeleita yhteen. Tutkimuksessa viitattujen artikkelien

suhteen on mahdollista, että tahaton valikoitumisharha on vaikuttanut tutkielmaan.

Lisää tutkimusta tarvitaan aiheeseen liittyen. Unen ja migreenin välisestä yhteydestä on olemassa vain rajallisesti tutkittua tietoa ja aiheeseen liittyy monia kysymyksiä, joihin ei vielä tiedetä vastauksia. Aivojen toimintahäiriöt unihäiriöiden ja migreenin yhteisen patofysiologian taustalla ovat vielä niukalla tutkimuspohjalla. Mekanismien selvittäminen voisi tuoda lisää paljon kaivattuja hoitokeinoja niin migreenin kuin unettomuudenkin hoitoon.

Unihäiriöillä on negatiivisia vaikutuksia migreenioireisiin. Riittämätön uni ja unihäiriöt altistavat migreenipotilaita kipupäivien määrän kasvulle ja migreenin kroonistumiselle. Tämän vuoksi migreenin lääkkeettömässä hoidossa tulisi ohjata potilasta panostamaan unen laatuun. Tieto migreenin ja unen yhteydestä on kliinisesti merkittävä, sillä tieto kannustaa lääkäreitä hoitamaan migreenipotilaan uniongelmia. Unihäiriö voi olla ratkaiseva migreeniä pahentava tekijä potilaan elämässä ja tällöin uniongelmaa hoitamalla voidaan saavuttaa parempia migreenin hoitotuloksia. Migreenipotilailla on suurentunut riski sairastaa samanaikaisesti unihäiriötä. Migreenipotilaiden unihäiriöitä tulisi siis kartoittaa aktiivisesti, jotta niitä voidaan hoitaa. Unihäiriöiden ja migreenin hoidossa lääkkeetön elämäntapoihin pohjautuva hoito on ensisijaista.

Hyvälaatuinen uni on tärkeää erityisesti migreenipotilaalle. Kroonisen migreenin taudinkuvan lieventyminen episodiseksi migreeniksi on mahdollista, kun kivulle herkistynyt hermosto saa aikaa palautua. Hyvälaatuinen uni voi toimia yhtenä hermoston tasapainoa palauttavana tekijänä kroonista migreeniä sairastavalla. Migreenipotilaalla tämä tarkoittaa taudinkuvan muutosta kroonisesta migreenistä episodiseen migreeniin, jossa kipupäiviä on harvemmin.

Migreenillä on unen laatua ja rakennetta heikentävä vaikutus. Migreenin esioireet ja krooninen kipu heikentävät unen laatua niin, että syvää unta on määrällisesti vähemmän ja kevyempää unta enemmän. Muutokset unen rakenteessa altistavat yöllisten havahtumisten määrän kasvulle, jonka seurauksena unesta tulee katkonaista ja virkistämätöntä. Unen syklisen vaihtelun on todettu myös vähentyneen migreenipotilailla.

Migreenin patofysiologian ja unen fysiologian taustalta löytyy useita samoja keskushermoston rakenteita, välittäjäaineita ja mekanismeja. Dopaminergiset hermoradat on yhdistetty levottomien jalkojen oireyhtymään sekä migreenin esioireisiin. Dopaminergiset hermoradat osallistuvat unen ja endogeeniseen kivun säätelyyn. Migreenillä ja unettomuudella on vaikutusta myös limbisen järjestelmän toimintaan, joka on tärkeä aivojen rakenne esimerkiksi tunteiden säätelyssä. Migreenikivun aiheuttama stressijärjestelmän yliaktiivisuus haittaa autonomisen hermoston unta edistävää toimintaa. Hypotalamus on tärkeä unta säätelevä rakenne ja sen toiminnassa on todettu tapahtuvan muutoksia migreenin esioireiden aikana.

Tähän tutkielmaan kootun tutkimustiedon hyödyntäminen kliinisessä työssä voi johtaa migreenipotilaiden hoidon laadun paranemiseen ja potilaiden

vähentyneisiin kipupäiviin. Oikein kohdennetulla hoidolla on positiivista vaikutusta hoitotuloksiin ja potilaan elämänlaatuun. Laadukas migreenipotilaiden hoito voi johtaa potilaiden seuranta-aikojen lyhenemiseen ja kustannusten laskuun. Migreenin lääkkeetön hoito voi olla esimerkiksi unettomuuden hoitamista kiinnittämällä huomiota unihygieniaan. Lääkkeettömien hoitokeinojen aktiivinen käyttö voi laskea lääkehoidon kustannuksia, kun elintapaohjauksella saavutetaan parempia hoitotuloksia.

Uniongelmia kartoittavat systemaattisesti käytettävät esitietolomakkeet auttavat potilastiedon keräämisessä. Käytännön ehdotukseni on unipäiväkirjan ja lyhyen unianamneesikaavakkeen täyttäminen kipupäiväkirjan lisäksi ennen migreenipotilaiden vastaanotolle tulemistä. Anamneesin keräämisen lisäksi uni- ja päänsärkypäiväkirjan täyttäminen opettaa myös potilasta tunnistamaan yhteyksiä migreenin ja altistavien tekijöiden välillä.

## LÄHTEET

1. Sumelahti M. Migreeni. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. 2022. Viitattu 1.3.2022. Saatavilla internetissä: <https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/ykt00907>. Vaatii käyttöoikeuden.
2. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Migreeni. Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. 2015. Viitattu 28.4.2022. Saatavilla internetissä: <https://www.kaypahoito.fi/hoi36050>
3. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Migraine in Women. *Neurol Clin.* 2019;37(4):835–45.
4. Hougaard A, Amin F, Hauge AW, Ashina M, Olesen J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology.* 2013;80(5):428–31.
5. Artto V, Kallela M. Krooninen Migreeni - Artto, Kallela Duodecim katsaus. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim.* 2019;135(15):13377–13344.
6. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. Vol. 12, *Nature Reviews Neurology.* Nature Publishing Group; 2016. p. 455–64.
7. Wessman M, Kaunisto M, Nuottamo M, Häppölä P, Artto V, Anttila V, et al. Migreenin geneettinen tausta on monitekijäinen. *Duodecim.* 2021;137:575–84.
8. Sumelahti, M. Jännityspäänsärky. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. 2021. Saatavilla internetissä: <http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/ykt00906>. Vaatii käyttöoikeuden.
9. Ashina M. Migraine. Ropper AH, editor. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(19):1866-76
10. Färkkilä, M. Päänsäryt; johdanto. 2015. Teoksessa Soinila, S et al. *Neurologia.* Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 26.4.2022. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiporrtti.fi/op/neu00217/do>.
11. Holland PR. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia.* 2014;34(10):725–44.
12. Soinila, S. Aivokuori. 2015. Teoksessa Soinila, S et al. *Neurologia.* Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 26.4.2022. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiporrtti.fi/op/neu00002/do>.
13. Färkkilä M. Migreeni (primaariset päänsäryt). 2015. Teoksessa Soinila, S et al. *Neurologia.* Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 28.4.2022. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiporrtti.fi/op/neu00218/do>
14. Keränen, T. Migreeni. 2018. Teoksessa Huupponen, R et al. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia.* Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 26.4.2022. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiporrtti.fi/op/lft00108/do>
15. Kallela M. Onko triptaaneilla todellisia eroja? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim.* 2004;120(3):329–35.
16. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2016.
17. Artto V, Sumelahti M, Kallela M. Vaikeahoitoisen migreenin estohoito CGRP-reitin monoklonalisilla vasta-aineilla. *Duodecim.* 2021;137:1031–9.
18. Harno H. Migreenin estohoito. *Lääkärikirja Duodecim.* 2022. Viitattu 7.3.2022. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00623>.



19. Shen B, Wang L. Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2020;19(1):201–8.
20. Vgontzas A, Pavlović JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache*. 2018;58(7):1030–9.
21. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Unettomuus. Käypä hoito - suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020. Viitattu 3.5.2022. Saatavilla: [www.kaypahoito.fi/hoi50067](http://www.kaypahoito.fi/hoi50067).
22. Hublin, C ja Partinen, M. Uneen ja valveen fysiologiaa. 2015. Teoksessa Soinila, S. et al. *Neurologia*. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 10.5.2022. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/neu00087/do>.
23. Partonen T, Tuisku K, Nikolakaros G, Partinen M. Mistä unettomuushäiriössä on kyse? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2020;136(22):2470–7.
24. Salo, P, Saunamäki T. Perustietoa unesta. 2020. Teoksessa Jehkonen M, Saunamäki T, Hokkanen L, Akila R. *Kliininen neuropsykologia*. Kustannus Oy Duodecim. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/npg02501/do>.
25. Lohela T, Kiviniemi V, Lilius T. Glymfaattinen järjestelmä avaa aivojen padot. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2020;136(12):1401–9.
26. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539–52.
27. Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. The natural history of headache: Predictors of onset and recovery. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1080–8.
28. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. Vol. 20, *European Journal of Epidemiology*. 2005. p. 243–9.
29. Neu D, Cagnie B, Nijs J, Mairesse O, Neu D, Leysen L, et al. Perspective Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Physical Therapy*. 2018;98(5):325–35.
30. Whibley D, AlKandari N, Kristensen K, Barnish M, Rzewuska M, Druce KL, et al. Sleep and Pain A Systematic Review of Studies of Mediation. *Clinical Journal of Pain*. 2019;35(6):544-558.
31. Granström, V. 2018. Unettomuus ja masennus kroonisen kivun osatekijöinä. Teoksessa Kalso, Eija et al. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim. 2018. Viitattu 3.5.2022. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/kip00823/do>.
32. Edwards RR, Almeida DM, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain*. 2008(137):202–7.
33. Ravyts SG, Dzierzewski JM, Raldiris T, Perez E. Sleep and pain interference in individuals with chronic pain in mid- to late-life: The influence of negative and positive affect. *Journal of Sleep Research*. 2019;28(4):1-7.
34. Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Medicine*. 2018(52):198–210.
35. Finan PH, Buenaver LF, Runko VT, Smith MT. Cognitive-behavioral therapy for comorbid insomnia and chronic pain. Vol. 9, *Sleep Medicine Clinics*. 2014(9):261–74.

36. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, Ambrose CE, Roland M, Houle TT, et al. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine with Comorbid Insomnia. *Headache*. 2016;56(2):276–91.

Taulukko 1. Aurallisen migreenin ICHD-3-kriteerit\*(2)

<b>Aurallinen migreeni</b>	
<b>A</b>	Ainakin kaksi kohtausta, joissa kriteerit B ja C täyttyvät
<b>B</b>	Esioireet muodostuvat yhdestä tai useammasta täysin palautuvasta oireesta
	1. Näköoire
	2. Tunto-oire
	3. Puhe- tai muu kielellinen oire
	4. Motorinen oire
	5. Aivorunko-oire (puheen puuroutuminen, kiertoahuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen, kaksoiskuvat, liikkeiden hapuilu (ataksia), tajunnantason lasku
	6. Verkkokalvoperäinen oire (näköhäiriö vain toisessa silmässä)
<b>C</b>	Esioire täyttää ainakin 2 seuraavista kriteereistä
	1. Visuaalinen esioire kehittyy hitaasti laajeten vähintään 5min aikana tai useampi oire seuraa edellistä
	2. Yksittäinen esioire kestää 5–60 minuuttia
	3. Visuaalinen esioire on toispuoleinen
	4. Visuaalisen esioireen aikana tai 60 minuutin kuluessa sen jälkeen esiintyy päänsärkyä
<b>D</b>	Muu ICHD-3-diagnoosi ei selitä oireita ja ohimenevä iskeeminen aivoverenkierron häiriö TIA on poissuljettu

\* ICHD = International Classification of Headache Disorders

Taulukko 2. Aurattoman migreenin ICHD-3-kriteerit\* (2)

<b>Auraton migreeni</b>	
<b>A</b>	Ainakin viisi kohtausta, joissa kriteerit B, C ja D täyttyvät
<b>B</b>	Päänsärkykohtaus kestää 4–72 tuntia ilman hoitoa tai hoito ei tehoa
<b>C</b>	Ainakin kaksi seuraavista piirteistä täyttyy
	1. Toispuoleista
	2. Sykkivää
	3. Kohtalaista tai kovaa
	4. Särkyä pahentaa ruumiillinen rasitus kuten kävely tai särky johtaa ruumiillisen rasituksen välttämiseen
<b>D</b>	Päänsärlyn aikana on ainakin toista seuraavista
	1. Pahoinvointi tai oksentelu
	2. Valo- ja ääniarkuus
<b>E</b>	Muu ICHD-3-diagnoosi ei selitä oirestoaa paremmin

\* ICHD = International Classification of Headache Disorders

Taulukko 3. Kroonisen migreenin ICHD-3-kriteerit\*(2)

**Krooninen migreeni**

<b>A</b>	Päänsärkyä on ainakin 15 päivänä kuukaudessa yli kolmen kuukauden ajan
	Päänsärky täyttää kriteerit B ja C
<b>B</b>	Potilaalla on ollut ainakin viisi kohtausta, jotka täyttävät
	Aurallisen migreenin kriteerit B ja C (taulukko 1)
	Aurattoman migreenin kriteerit B, C ja D (taulukko 2)
<b>C</b>	Päänsärky on täyttänyt ainakin kahdeksana päivänä kuukaudessa yli kolmen kuukauden ajan vähintään yhden seuraavan piirteen
	1. Aurallisen migreenin kriteerit B ja C (taulukko 1)
	2. Aurattoman migreenin kriteerit B, C ja D (taulukko 2)
	3. Potilas uskoo kohtauksen alussa, että kyseessä on migreeni. Triptaani- tai ergotamiinilääkitys auttaa kohtaukseen.
<b>D</b>	Potilaan oireet eivät selity paremmin muulla ICHD-3 diagnoosilla

\* ICHD = International Classification of Headache Disorders