

TARTU ÜLIKOOL
Spordibioloogia ja füsioteraapia instituut

Karel Uhs

Migreen ja selle teraapiavõimalused
Migraine and its options of therapy

Bakalaureusetöö

Füsioteraapia õppekava

Juhendajad:
PhD J. Sokk

MD, PhD L. Sabre

Tartu 2015

Sisukord

Töös kasutatud lühendid	3
Sissejuhatus	4
1. Migreen	5
1.1. Ajalugu.....	5
1.2. Sümptomid ja avaldumine	6
1.2.1. Prodroom.....	6
1.2.2. Aura.....	6
1.2.3. Peavalu faas.....	7
1.2.4. Postdroom.....	7
1.3. Patofüsioloogia	8
1.4. Migreenihoogu vallandavad tegurid	9
1.5. Klassifikatsioon	10
1.6. Diagnoosimine	11
1.7. Komorbiidsus.....	12
1.8. Epidemioloogia.....	12
1.9. Farmakoloogiline ravi ja toidulisandid	13
2. Migreeni seosed kaela- ja peapiirkonna muskuloskeetaalsete häiretega	15
3. Mittefarmakoloogilised teraapiavõimalused	19
3.1. Massaažiteraapia	19
3.2. Lülisamba manipulatsioonid.....	20
3.3. Massaaž kombineerituna LM-ga	23
3.4. Aeroobne treening.....	23
3.5. Krüoteraapia.....	27
Kokkuvõte	31
Kasutatud kirjandus	32
Summary.....	36
LISA 1. Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks	37

Töös kasutatud lühendid

CSD	kortikaalne leviv depressioon
ICHD-3	Rahvusvahelise Peavalude Klassifikatsiooni kolmas beetaversioon
LM	lülisamba manipulatsioon
MRT	magnetresonantstomograafia
NO	lämmastikoksiid
NSAID	mittesteroidsed põletikuvastased ravimid
SLS	südame löögisagedus
TGVS	trigeminovaskulaarne süsteem
TIA	transitoorne isheemiline atakk
TrP	müofastsiaalne <i>trigger</i> -punkt
VAS	visuaal analoogskaala
VO _{2max}	maksimaalne hapnikutarbimisvõime

Sissejuhatus

Migreen on krooniline neuroloogia valdkonda kuuluv haigus, mida iseloomustavad korduvad akuutse peavalu episoodid koos sageli kaasuvate mööduvate neuroloogiliste, gastrointestinaalsete ja muude sümptomitega.

Statistika põhjal põeb migreeni keskel läbi iga seitsmes inimene maailmas, kusjuures rohkem on haigus levinud naiste seas (Stovner & Andree., 2010). Lisaks negatiivsele mõjule patsiendi elukvaliteedis, põhjustab migreen kõrge levimuse tõttu olulist kahju ka sotsiaal-majanduslikes valdkondades.

Vaatamata meditsiini kiirele arengule ei ole paraku tänapäeval migreeni tekkepõhjused ning patofüsioloogia päris täpselt teada.

Antud bakalaureusetöö on jaotatud kolmeks põhiosaks: esimene osa annab ülevaate migreeni olemusest, levimusest, migreenihoogu vallandavatest teguritest, farmakoloogilistest ravivõimalustest ning migreeni oletatavatest tekkepõhjustest ja patofüsioloogiast; teine osa käsitleb migreeni seoseid muskuloskeetaalsete häiretega ning kolmandas osas on uuritud haiguse mittefarmakoloogilisi konservatiivseid ravivõimalusi.

Töö eesmärgiks on tutvustada erinevate mittefarmakoloogiliste konservatiivsete meetodite efektiivsust migreeni ravis, et seeläbi tõsta tervishoiutöötajate, patsientide ja teiste asjahuviliste teadlikkust haigusega toimetuleku suhtes.

Teema valikul sai määravaks asjaolu, et ka töö autoril on diagnoositud auraga migreen, sealjuures selle episoodid hakkasid esmakordselt avalduma pärast kerget kaelapiirkonna traumat. Kuna migreeni tekkepõhjused pole täpselt teada, sisaldab käesolev bakalaureusetöö eraldi peatükki migreeni ja kaelapiirkonna muskuloskeetaalsete häirete vaheliste seoste kohta.

Märksõnad: migreen; mittefarmakoloogilised konservatiivsed ravimeetodid; füsioteraapia.

Keywords: migraine; nonpharmacological conservative treatment; physiotherapy.

1. Migreen

1.1. Ajalugu

Peavalu kui sümptomit peetakse sama vanaks kui inimkonna ajalugu. Esimesed tõendid ravimeetodite kohta, mis ilmselt pidid pakkuma leevendust peavaludele, sealhulgas migreenile, pärinevad 9000 aasta tagusest ajast (Magiorkinis et al., 2009). Neoliitikumi aegsed arheoloogilised koljuleiud näitavad, et neurokirurgiline protseduur nimega trepanatsioon oli tollal laialt levinud. Trepanatsioon, mis kujutas endast luusegmentide eemaldamist kolju küljest, omas ka maagilist ja religioosset eesmärki. Usuti, et kurjad vaimud on neuroloogiliste haiguste põhjustajad ning neid vaime on võimalik kirurgilise sekkumise teel vabastada. Trepanatsiooni soovitasid mõned arstid migreeni raviks veel 17. sajandil (Collado-Vazquez & Carrillo, 2014).

Kõige varasemad kirjalikud viited migreenile pärinevad ligi 5000 aasta vanusest Mesopotaamia eeposlikust luulest, kus oli lühidalt käsitletud haiguse episoodi (Pearce, 1986). Esimesena kirjeldas migreeniauraga sarnanevaid visuaalseid sümptomeid 400. aastal eKr Hippokrates. Patsiendi kaebuste põhjal kirjeldas ta säravat vilkuvat valgust peamiselt ühes silmas, millele järgnes äge valu oimukohas, mis kandus lõpuks üle kogu pea- ja kaelapiirkonna, sealjuures valu kadus või vähenes pärast oksendamist. (Magiorkinis et al., 2009). Hippokrates uskus, et peavalu tulenes kehas ringlevate teatud vedelike ja aurude liikumisest maksast pähe. Ta oli veendunud, et raviks tuleb vedelikud kehast välja juhtida ning seda saab saavutada verejooksu esilekutsumisega ja ravimtaimede aplikatsiooniga peapiirkonda (Pearce, 1986).

Migreeni avastajaks peetakse Vana-Kreeka arsti Aretaeus'i, kes 2. sajandil märkis üles esimese klassikalise kirjelduse haiguse kohta (Pearce, 1986). Umbes samal ajajärgul võttis Galen kasutusele sõna "*hemikrania*", mis tulenes kreekakeelsetest sõnadest *hemi* (pool) ja *kranion* (kolju), iseloomustamaks migreeni unilateraalset valu. Sõnast "*hemikrania*" kujuneski hiljem termin migreen (Magiorkinis et al., 2009). Sarnaselt Hippokratesele, uskus ka Galen, et migreeni põhjustab liigne aurude tõus kõhust pähe. Järgmised 1500 aastat põhines inimkonna arusaam migreenist Hippokratese teoorial ning vaatamata sellele, et 17. sajandil tutvustas Thomas Willis haiguse vaskulaarset teooriat, olid erinevat tüüpi "maksatabletid" populaarsed migreeniravimid kuni 19. sajandini (Pearce, 1986).

19.-20. sajandid oli ajajärk, mil migreeni olemuse mõistmine paranes – püstitati uusi hüpoteese seisundi patofüsioloogia kohta ning avastati üha efektiivsemaid ravimeid. 1988. aastal avaldati esmakordselt Rahvusvaheline Peavalude Klassifikatsioon, mis on tänapäeval migreeni diagnostika nurgakiviks (Pearce, 1986).

1.2. Sümptomid ja avaldumine

Migreen on krooniline neuroloogiline haigus, mida iseloomustavad paroksüsmaalsed peavaluepisoodid ning nendega seotud sümptomid tavalise kestusega 4-72 tundi (IHS, 2013). Üdistavalt kirjeldatakse migreeni kui ühepoolset pulseerivat peavalu, millega võib kaasneda iiveldus, ülitundlikkus mitmetele keskkonnateguritele ning erinevad autonoomsed, motoorsed, emotsionaalsed ja kognitiivsed häired (Nosedá & Burstein, 2013). Migreen jaguneb faasideks ning nendeks on: prodroom, aura, peavalufaas ja postdroom (Kalra & Elliott, 2007). Alljärgnevalt on kirjeldatud iga faasi sümptomaatikat eraldi.

1.2.1. Prodroom

Prodroom kujutab endast ettehoiatavate sümptomite kogumit, mida paljud migreenipatsiendid kogevad eelnevalt aurale või peavalule tunde või päevi varem (Cady et al., 2004). Üldiselt on prodroomi kestus 1-24 tundi, kuid võib ulatuda 48 tunnini (Kalra & Elliott, 2007). Prodroomi sümptomid võivad suuresti varieeruda nii patsientide kui ka individuaalsete migreeniepisoodide kaupa, kuid neist levinuimad on väsimus, nõrkus, gastrointestinaalsed sümptomid ja meeleolu kõikumine (Kelman, 2004). Esineb ka fono- ja fotofoobiat, lihasjäikust, kognitiivseid raskusi ja iha konkreetsete toitude järele (Kalra & Elliott, 2007). Prodroomi eristamine on oluline, sest kuni 60% patsientidel võib peavalueelses perioodis ravimite tarvitamisega ära hoida migreeniepisoodi progresseerumise (Luciani et al., 2000).

1.2.2. Aura

Migreeni aura on kompleks mööduvaid neuroloogilisi sümptomeid, mis esinevad tavaliselt enne peavalu, kuid võivad jätkuda ka peavalufaasi ajal. Iga individuaalne aura sümptom avaldub järk-järgult ning kestab tüüpiliselt 5-60 minutit (IHS, 2013). Aurat esineb ligi ühel kolmandikul migreenipatsientidest, kuid mitte tingimata igal episoodil (Launer et al., 1999). Eristatakse nelja põhilist aura tüüpi: visuaalne, sensoorne, kõnega seotud ja motoorne (Jones et al., 2013).

Enamlevinud aura tüüp on visuaalne, mida 99% auraga migreeni patsientidest kogevad vähemalt mõnel episoodil (Kirchmann, 2006). Üldiselt visuaalne aura kujutab endast fenomeni, kus nägemisvälja kindlas punktis või piirkonnas avalduvad vähehaaval virvendava

iseloomuga skotoomid, mis tervikuna võtavad poolringja siksakilise kuju ning levivad ja liiguvad nägemisväljas (IHS, 2013). Patsiendid kirjeldavad lisaks sähvivatele tulukestele ja skotoomidele tihti ka udust ja moonutatud nägemist, hemianopsiat ning värvilisi täpikesi (Queiroz et al., 1997).

Esinemissageduselt järgmine aura tüüp on sensoorne aura, mis sisaldab endas paresteesiat või tuimustunnet ühel kehapoolel, näol ja/või keelel (IHS, 2013). Sarnaselt visuaalsele aurale on sensoorse aura sümptomid enamasti liikuvad, levides tasapisi haaratud poole jäsemelt ipsilateraalsele suu piirkonda või vastupidi (Jones et al., 2013).

Kõnega seotud aura on sensoorsest aurast vähem levinud ning tavaliselt hõlmab endas afaasia sümptomeid (IHS, 2013).

Motoorne aura on kõige harvem esinev aura tüüp ning see avaldub ühe kehapoolel nõrkusena. Motoorne aura esineb ainult hemipleegiliste migreenide korral ning selle kestus jääb tavaliselt alla 72 tunni (IHS, 2013).

Kui ühe migreeniepisoodi ajal on mitut tüüpi aurasid, avalduvad nad enamasti väikeste vahedega üksteise järel. Mõnedel juhtudel ei pruugi aurale peavalu järgneda (IHS, 2013).

Eraldi käsitletakse ka ajutüve aurasid, mille sümptomiteks võivad olla düsartria, vertiigo, kuulmishäired, diploopia, ataksia ja teadvushäired (IHS, 2013).

1.2.3. Peavalu faas

Peavalu faas algab enamasti nõrga valuaistinguga, mis võib olla laialivalguva iseloomuga, kuid ei ole pulseeriv. Nõrga peavalu kestus varieerub, ulatudes minutitest kuni tundide või päevadeni. Pärast nõrga peavalu staadiumit tavaliselt valu progresseerub mõõduka kuni tugeva intensiivsuseni. Valuaistingu suurenedes valu lokaliseerub, võib muutuda iseloomult pulseerivaks ning on väga tundlik tavapärasele kehalisele aktiivsusele (Cady et al., 2004). Mõõduka kuni tugeva intensiivsusega peavalu staadiumi kestus jääb üldiselt vahemikku 4-72 tundi. (Cady et al., 2002) Enamasti kogevad migreenipatsiendid valu ühel peapoolel, kuid on võimalikud ka bilateraalsed migreenid. Harilikult lokaliseerub valu otsmiku, silma või oimu piirkonnas (Kelman, 2005). Peavalu faasi ajal on patsiendi tüüpilisteks sümptomiteks iiveldus, oksendamine, fotofoobia, fonofobia, osmofobia, hägune nägemine, abdominaalsed krampid, kõhulahtisus, ninakinnisus, higistamine ja kahvatus (Cady et al., 2002). Tavaliselt eelistavad patsiendid sel ajal pimedat, vaikset ja jahedat keskkonda (Kalra & Elliott, 2007).

1.2.4. Postdroom

Postdroomi peetakse migreenihoo viimaseks faasiks ning see kujutab endast mitmete sümptomite kogumit, mis püsivad kindla perioodi vältel pärast akuutse peavalu taandumist. Faasi keskmine kestus on ligikaudu 25 tundi, kuid selle täpset algust on tihti keeruline määratleda. Sagedasemad sümptomid, mida patsiendid kirjeldavad on väsimus, peapiirkonna jääkvalu, kognitiivsed raskused, "pohmeluse tunne", gastrointestinaalsed sümptomid, meeleolu kõikumine, nõrkus ning uimasus. Postdroomi kogevad umbes 70% migreenipatsientidest, kuid mitte tingimata iga migreeniepisoodi ajal (Kelman, 2006).

1.3. Patofüsioloogia

Migreeni patofüsioloogia on teadusvaldkond, mida pidevalt uuritakse. Kuigi on saavutatud suuri edusamme seisundi alusmehhanismide mõistmisel, ei ole kõik aspektid veel täpselt teada. Pikka aega arvati, et migreeniga seotud peavalu on põhjustatud vaskulaarse toonuse muutustest peapiirkonnas (Abel, 2009). 1960-datel väitis Wolff, et migreen tuleneb intrakraniaalsete veresoonte ahenemisest ning selle tagajärjel tekib ajukoore fokaalse hüpoperfusiooni tõttu aura, millele järgneb ekstrakraniaalsete veresoonte reaktiivne dilatatsioon, põhjustades pulseeriva valuaistingu (Kalra & Elliott, 2007). Antud valuteooria on kaasaegsete uurimismeetoditega saadud tulemuste põhjal vaidlustatud ning on tuvastatud, et ehkki vaskulaarsed muutused mängivad migreeni patofüsioloogias olulist rolli, on nad neuronaalsete mehhanismide suhtes teisejärgulised (Abel, 2009).

Praegu arvatakse, et seisundi bioloogilistes protsessides on peamiseks faktoriks trigeminovaskulaarse süsteemi (TGVS) aktivatsioon. TGVS kujutab endast kolmiknärviharude vastastikmõju ajukelmete, kraniaalsete veresoonte ja ajutüve vahel ning usutakse, et migreeni puhul on see süsteem oluline tegur vaskulaarse toonuse reguleerimisel ning valusignaalide ülekandumisel (Gasparini et al., 2013).

Migreeni valufaasis algatab TGVS-i aktivatsioon rea keemilisi protsesse kolmiknärviseensoorsetes lõpmetes. Nende presünaptilised terminalid sisaldavad mitmeid vasoaktiivseid neuropeptiide ja proinflammatoorseid aineid, mille vabanedes tekib innerveeritavate veresoonte dilatatsioon, plasma proteiini eksudatsioon, nuumrakkude aktivatsioon ja degranulatsioon ning selle tulemusena neurogeenne põletik (Silberstein, 2004). Kuigi see protsess on oluliseks teguriks peavalu tekkes, ei ole selge kas sellest piisab või osalevad valuaistingu väljakujunemises veel teisedki stimuleerivad tegurid. (Kalra & Elliott, 2007).

Migreeni auras selgitavad mehhanismid on paremini tuntud, kui seisundi üldine patofüsioloogia (Abel, 2009). Aura ajal toimuvad protsessid nimetatakse kortikaalseks levivaks depressiooniks ehk *cortical spreading depression* (CSD). CSD kujutab endast mööduvat elektrofüsioloogilist fenomeni, kus aeglane (2-6 mm/min) depolarisatsioonilaine levib neuronite ja gliarakkude membraanides üle ajukoore. Depolarisatsioonilaine järgselt on 15-30 minuti vältel kortikaalne aktiivsus inhibeerunud (Nosedá & Burstein, 2013). CSD-le eelneb lühiaegne neuronaalne erutuse laine ajukoores (Silberstein, 2004).

CSD ajal toimuvad ajus lokaalses verevoolus iseloomulikud muutused: vahetult enne CSD algust või selle alguse ajal esineb mõjutatud piirkonnas lühiajaline vasokonstriksioon, sellele järgneb 1-2 minutit hüperemia, millele omakorda järgneb 1-2 tunnine oligemia ajukoore arterioolide konstriksiooni tõttu (Bozoghlianian & Vasudevan, 2011). Uuringud näitavad, et CSD on peamine tegur TGVS-i aktivatsioonil, kuid täpselt ei teata milliste mehhanismidega aktiveerub TGVS aurata migreeni puhul (Gasparini et al., 2013).

Kuigi pole selge mis põhjustel CSD inimese ajus algab, arvatakse et geneetilistest faktoritest tingitult on osa inimesi CSD avaldumise suhtes vastuvõtlikumad seetõttu et nende ajukoore erutuvuse-pidurduse tasakaalu häirumisest tulenevalt ürierutuv. (Nosedá & Burstein, 2013). Ühtlasi peetakse geneetilisi iseärasusi migreeni üheks peamiseks etioloogiliseks teguriks (Gasparini et al., 2013).

1.4. Migreenihoogu vallandavad tegurid

Migreeni laialtlevinud tunnuseks on teatud stiimulite võime migreenihoog esile kutsuda (Abel, 2009). Neid stiimuleid nimetatakse migreeni päästikuteks ning nad jagunevad eksogeenseteks ja endogeenseteks faktoriteks (Levy et al., 2009). Lisaks geneetilistele eripäradele peetakse migreeni päästikuid seisundi teiseks peamiseks etioloogiliseks teguriks (Gasparini et al., 2013).

Migreeni võimalikeks päästikuteks toiduainetest ja jookidest on šokolaad, tsitruselised viljad, piimatooted, sibulad, oad, pähklid, rasvased toidud, alkohoolsed joogid ja kofeiin ning kofeiinist ilma olemine. Toidu lisainetest on võimalikeks päästikuteks naatriumglutamaat, aspartaam, türamiinid ning naatriumnitrit (AAN 2008, Abel 2009:142 kaudu). Keskkonnafaktoritest ilmastiku- ja altituudimuutused, ere valgus ja teised visuaalsed stiimulid, müra, erinevad lõhnad, õhusaaste ning hallitus (Friedman & De ver Dye, 2009). Elustiilifaktoritest vähene või liigne uni, unerütmi häirumine, väsimus, söömata olek, peatraumad, suitsetamine, kehaline pingutus, stress või pinged, auto juhtimine ja reisimine (Martin, 2010). Hormonaalsetest faktoritest on võimalikeks päästikuteks menopaus,

menstruatsioon, oraalsed kontratseptiivid, hormoonasendusravi ja rasedus. Lisaks peetakse migreeni päästikuteks mõningaid ravimeid (AAN 2008, Abel 2009:142 kaudu).

Martin'i (2010) ülevaateartikli põhjal on levinuimaks migreeni päästikuks stress või pinge, seda nii meestel kui naistel erinevas vanuses. Teisteks sageliesinevateks päästikuteks on söömata olek, magamatus ning sensoorsed faktorid nagu visuaalsed mõjutused, müra ning haisud või lõhnad. Naispatsientidel on sagedaseks migreeni vallandavaks teguriks menstruatsiooniperiood.

Pikka aega on väidetud, et migreenipatsiendi jaoks on oluline olla teadlik spetsiifilistest päästikutest, et neid vältida ja seeläbi migreeniepisoode ära hoida. Martin (2010) seevastu väidab, et vältimisstrateegia ei ole alati sobiv ning pigem tuleks migreeni päästikute suhtes üldjuhul rakendada kontrollitud ulatuses kokkupuudet, et stimuleerida desensitisatsiooni ja nendega adapteerumist.

1.5. Klassifikatsioon

Rahvusvahelise Peavalude Klassifikatsiooni kolmanda beetaversiooni (ICHD-3) kohaselt kuulub migreen primaarsete peavalude hulka ning jaotub kuueks alatüübiks ja omakorda alamvormideks (IHS, 2013):

1. Aurata migreen
2. Auraga migreen
 - a. Tüüpilise auraga migreen
 - i. Tüüpiline migreeniaura koos peavaluga
 - ii. Tüüpiline migreeniaura ilma peavaluta
 - b. Ajutüve auraga migreen (varasemalt basilaarmigreen)
 - c. Hemipleegiline migreen
 - i. Perekondlik hemipleegiline migreen
 - ii. Sporaadiline hemipleegiline migreen
 - d. Retinaalmigreen
3. Krooniline migreen
4. Migreeni komplikatsioonid
 - a. Status migrainosus
 - b. Persisteeruv aura ilma insuldita
 - c. Migrenoosne infarkt
 - d. Migreeniaurast vallandunud epileptiline hoog
5. Tõenäoline migreen

- a. Tõenäoline aurata migreen
 - b. Tõenäoline auraga migreen
6. Episoodilised sündroomid, mis võivad olla migreeniga seotud
- a. Korduv gastrointestinaalne häire
 - i. Tsüklilise oksendamise sündroom
 - ii. Abdominaalne migreen
 - b. Healoomuline paroksüsmaalne vertiigo
 - c. Healoomuline paroksüsmaalne tortikollis

1.6. Diagnoosimine

Tavaliselt pannakse migreeni diagnoos kliiniliste kriteeriumite põhjal, kuid mõnikord kasutatakse ka visualiseerivaid uuringuid juhtudel, mil vaja välistada peavalu sekundaarsed põhjused (Bartleson & Cutrer, 2010). Diagnoosides peavalu tüüpi ongi kõige olulisem määratleda, kas tegu on primaarse või sekundaarse seisundiga või esinevad mõlemad korraga. (IHS, 2013).

Kuna ICHD-3 järgi on migreeni kaks tähtsamat alatüüpi aurata migreen ja auraga migreen, siis allpool on välja toodud just nende diagnostilised kriteeriumid.

Aurata migreeni diagnostilised kriteeriumid on alljärgnevad (IHS, 2013):

- A. On esinenud vähemalt viis peavaluepisoodi, mis täidavad tingimused B-st D-ni.
- B. Peavaluepisoodi kestus on 4-72 tundi.
- C. Peavalul on vähemalt kaks järgnevast neljast tunnusest: unilateraalne asukoht; pulseeriv iseloom; mõõdukas või tugev valu; tavapärane kehaline aktiivsus (nt. kõnd, trepist kõnd) halvendab olukorda või tegevust välditakse.
- D. Peavalu ajal esineb vähemalt üks järgnevatest: iiveldus ja/või oksendamine; fotofoobia ja fonofobia.
- E. Ei ole paremini seletatav mõne muu peavaludiagnoosiga.

Auraga migreeni diagnostilised kriteeriumid (IHS, 2013):

- A. On esinenud vähemalt kaks episoodi, mis täidavad tingimused B-st C-ni.
- B. Aura sisaldab ühte või enam järgnevatest sümptomitest (täielikult mööduvad): visuaalsed; sensoorsed; kõne ja/või keelelised; motoorsed; ajutüve; retinaalsed.
- C. Vähemalt kaks järgnevast neljast tunnusest:

1. Vähemalt üks aura sümptom areneb järk-järgult ≥ 5 minuti jooksul, ja/või kaks või enam sümptomit esinevad järjest.
2. Iga individuaalne aura sümptom kestab 5-60 minutit.
3. Vähemalt üks aura sümptom on unilateraalne.
4. Auraga kaasneb või sellele järgneb 60 minuti jooksul peavalu

D. Ei ole paremini seletatav mõne muu peavaludiagnoosiga ning TIA on välistatud.

1.7. Komorbiidsus

Termin komorbiidsus iseloomustab juhuslikust kõrgemat statistilist seost kahe erineva haiguse samaaegse esinemise vahel indiviidis (Lipton & Silberstein, 1994).

Senised uuringud on näidanud, et võrreldes üldise elanikkonnaga on teatud neuroloogiliste, psühhiaatriliste ning kardio- ja tserebrovaskulaarsete haiguslike seisundite esinemissagedus migreenipatsientidel kõrgenenud, kusjuures rohkem on see väljendunud auraga migreeni puhul (Wang et al., 2010).

Kardio- ja tserebrovaskulaarsetest häiretest on migreeni komorbiidsusteks isheemiline insult, transitoorne isheemiline atakk (TIA), subkliinilised vaskulaarsed kahjustuskolded ajus, südame isheemiatõbi, hüpertensioon ning avatud ovaalmulk. Psühhiaatrilistest seisunditest kuuluvad migreeni komorbiidsuste alla depressioon, generaliseerunud ärevushäire, bipolaarne häire, paanikahäire ning suitsidaalne käitumine. Lisaks eelnimetatuile seostatakse migreeniga ka rahutute jalgade sündroomi, epilepsiat ning astmat (Wang et al., 2010).

Migreeni komorbiidsuste uurimine on oluline, kuna see võib aidata arendada ravistrateegiaid ning võimaldab täpsemini mõista migreeni patofüsioloogiat (Giannini et al., 2010).

1.8. Epidemioloogia

Stovner ja Andree (2010) ülevaateartiklist selgub, et enam kui viiekümnel protsendil Euroopa elanikkonnast esineb aktiivselt peavalu episood. Sealjuures põeb migreeni 15% eurooplastest. Naiste seas on migreen enam levinud, esinedes 18%, meeste hulgas on migreeniga isikute osakaal väiksem, olles 8% (Stovner et al., 2006).

Vanuses alla kümne eluaasta on migreeni levimus poiste seas kõrgem kui tüdrukutel, kuid pärast seda osakaal muutub vastupidiseks. Paralleelselt vanuse suurenemisega, kasvab järk-järgult migreeni esinemissagedus mõlemas soos ning saavutab kõrgpunkti keskeas. Pärast

keskiga kaasneb nii meestel kui naistel haiguse levimuses langustrend (Stovner et al., 2006).

Sugudevaheline diferents migreeni levimuses on tõenäoliselt tingitud bioloogiliste ja psühhosotsiaalsete mõjude kombinatsioonist. Bioloogilistest aspektidest on püstitatud ja uuritud erinevaid hüpoteese, mis käsitlevad suguhormoonide taseme kõikumist, retseptorite siduvuse muutlikkust ning geneetilisi faktoreid, kuid sellele vaatamata on täpsed mehhanismid halvasti teada. Olulist tõendusmaterjali migreeni sooliste eripärade seletamiseks on tulnud uuematest visualiseerivate uuringute põhimest teadustöödest (Buse et al., 2013).

Maleki et al. (2012) teostasid kõrge väljaga magnetresonantstomograafuuringu (MRT) migreenipatsientidel ja tervetele isikutel. Erinevalt meessoost migreenipatsientidest ja mõlemasoolistest tervetest uuritavatest, tuvastati MRT abil naissoost migreenipatsientidel peaaegu spetsiifilised struktuursed ja funktsionaalsed muutused. Uuringu läbiviijad järeldasid, et migreeni mõju naise ajule on meestest erinev ning et naistel on emotsionaalsed juhteteed võrreldes sensorsete protsessidega migreeni puhul enam kaasatud kui meestel.

Migreeni levikus mängib olulist rolli ka rassiline kuuluvus: seisundit esineb enam heledanahaliste seas, pisut vähem mustanahalistel ning kõige vähem asiaatide hulgas. Seda fenomeni võib ilmselt seletada rassispetsiifiliste geneetiliste erinevustega (Stewart et al., 1996). Tähtis faktor migreeni levimuses on ka sotsioökoonoomne staatus: Stewart et al. (2013) on välja toonud, et migreen on enam levinud madala sissetulekuga või vähese haridusega inimeste seas.

Chai et al. (2012) käsitlesid oma teadustöös migreeni esinemissageduse muutusi üldises populatsioonis käesoleva aja viimaste kümnendite jooksul ning järeldavad kuni 2008. aastani läbi viidud uuringute põhjal, et migreeni levimus on olnud tõusuteel.

Eesti kohta migreeni esinemissageduse statistika hetkel puudub.

1.9. Farmakoloogiline ravi ja toidulisandid

Migreeni farmakoloogiline ravi jaguneb kahte peamisesse kategooriasse: sümptomaatiline ning profülaktiline ravi (Abel, 2009).

Sümptomaatilisi ravimeid tarvitatakse niipea, kui avaldub esimene migreeniepisoodi ilming ning enamasti manustatakse neid oralselt, juhul kui ei esine tugevat iiveldust ja oksendamist. (Abel, 2009). Iivelduse ja oksendamise puhul on efektiivsem manustada ravimeid kas süste teel, ninaspreina või ravimküünlana (Reddy, 2013).

Kerge kuni mõõduka intensiivsusega migreenihoo puhul on esimeseks valikuks mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID) hulka kuuluvad analgeetikumid või paratsetamool. Migreeni puhul on tähtsaimad NSAID-d aspiriin, ibuprofeen, naprokseen ja diklofenak (Evers et al., 2009). NSAID-d ja paratsetamool klassifitseeritakse mittespetsiifiliste migreeniravimite alla. Spetsiifilisteks retseptipõhisteks migreeniravimiteks on ergotamiinid ja triptaanid ning neid kasutatakse mõõduka kuni tugeva intensiivsusega migreenihoo puhul. Mõlemad ravimid toimivad serotoniini retseptoritele agonistidena, kuid ergotamiinid on triptaanidest vähem efektiivsemad ning neil on ka enam kõrvaltoimeid (Reddy, 2013).

Peale peavalu ravi kasutatakse migreeni puhul ka antiemeetikume, eesmärgiga vähendada iiveldust ning vältida oksendamist (Evers et al., 2009). Lisaks võivad antiemeetikumid parandada migreeniravimite imendumist soolestikus (Reddy, 2013).

Sümptomaatiliste ravimite tarvitamist tuleks monitoorida ja piirata, kuna nende sagedane manustamine võib põhjustada ravimite liigtarbimisest tingitud peavalusid (Abel, 2009).

Profülaktiline ravi on näidustatud juhul kui migreenihood esinevad enam kui 2-3 korda kuus kestusega üle 48 tunni, või kui põhjustavad märkimisväärset funktsionaalse võimekuse langust. Samuti võib kaaluda profülaktilise raviga alustamist, kui sümptomaatiline ravi ei anna piisavat tulemust või omab ebasoodsaid kõrvaltoimeid (Reddy, 2013).

Tõestatud tõhususega profülaktilised migreeni ravimid on beeta-blokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, antiepileptilised ravimid, NSAID-d ja antidepressandid. Lisaks on saadud erinevaid tulemusi mitmete toidulisandite, ravimtaimedega ning muud tüüpi farmakoloogiliste ravimitega, kuid kõigi nende ravimite ja toidulisandite efektiivsus ei põhine mitte tõestatud patofüsioloogilistel alustel, vaid empiirilistel andmetel (Evers et al., 2009).

Toidulisanditest on migreeni profülaktikas soovitatud magneesiumit, koensüüm Q10-t, riboflaviini ja alfa-lipohapet (Schiapparelli et al., 2010).

2. Migreeni seosed kaela- ja peapiirkonna muskuloskeetaalsete häiretega

Kuigi migreen on tuntud kui neurovaskulaarne haigus, on perikraniaalne lihastundlikkus ning kiirguv valu levinud sümptomiteks nii migreenihoogude ajal kui ka episoodidevahelisel perioodil (Calandre et al., 2006). Lisaks on migreenipatsientidel sageliesinevaks sümptomiks kaelavalu (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2006).

Ehkki teadaolevalt ei saa migreeni patofüsioloogiat otseselt siduda muskuloskeetaalsete häiretega, soovis antud bakalaureusetöö autor uurida võimalikke ühiseid jooni nende kahe vahel. Andmebaasidest leitud sobivates teadustöodes oli levinud muskuloskeetaalseks fenomeniks müofastsiaalsed *trigger*-punktid (TrP) ning seetõttu on allpool defineeritud TrP olemus.

TrP on ülitundlik punkt lihases või selle fastsias, mis asub pinges ja palpeeritavates kiudude kogumikes ning mille ristisuunaline palpatsioon tekitab lokaalse lihastõmbuse ja põhjustab valu, tundlikkust, autonoomsete fenomenide esinemist ning düsfunktsiooni punktist endast eemalasuvas piirkonnas (kiirgumisala) (Giamberardino et al., 2007).

Fernández-de-Las-Peñas et al. (2006) võrdlesid unilateraalse migreeniga patsientidel (n=20) ning tervetel isikutel (n=20) TrP esinemist kaela- ja peapiirkonna lihastes, kaela aktiivset liikuvust ning pea asendit. Pea asendi hindamiseks tehti peast külgvaates fotod, millelt hiljem mõõdeti kranio-vertebraalne nurk; kaela aktiivset liikuvust hinnati tservikaal-goniomeetriga ning TrP otsiti mõlema trapetslihase ülaosast, rinnaku-rangluu-nibujätkelihastest, oimulihastest ning subokspitaallihastest. TrP tuvastati, kui skeetilihase palpeerimisel esines pinges lihaskius ülitundlik punkt ning palpatsiooni vastusena avaldus lokaalne lihastõmbus ja igale punktile iseloomulik valu kiirgumismuster.

Migreenipatsientidel tuvastati keskmiselt 2 korda rohkem TrP kui tervetel uuritavatel ning üle poole migreenipatsientidel leitud TrP-st olid aktiivsed, samal ajal kui tervetel uuritavatel tuvastati vaid latentsed TrP. Lisaks esines migreenipatsientidel sümptomaatilisel peapoolel ja samal pool kaelal rohkem TrP ning aktiivsed TrP paiknesid peaaegu alati migreeniepisoodide peavalu asukoha suhtes ipsilateraalsel, kusjuures nende palpeerimisel esilekutsutud valu kiirgumismuster oli võrreldav valuaistinguga, mida patsiendid tundsid spontaansete migreenihoogude ajal. Kaela aktiivses liikuvuses oli migreenipatsientidel võrreldes tervete uuritavatega vähenenud vaid ekstensioon ning lisaks esines migreenipatsientide hulgas rohkem pea anteriorset translatsiooni (keskmine kranio-vertebraalne nurk oli väiksem). Kuna

aga pea asend ja kaela liikuvus olid omavahel korrelatsioonis, ei pidanud töö autorid kaela liikuvuspiiratust peavalu põhjustavaks faktoriks.

Uuringu leiud toetasid hüpoteesi, et aktiivsed TrP-d pea- ja kaelapiirkonna lihastes võivad mängida olulist rolli migreeni tekkes või migreenihoo pikenemises. Teooria selle mehhanismide taga on järgnev: notsitseptiivsed signaalid pea- ja kaelapiirkonna lihaste TrP-dest võivad põhjustada pidevat aferentset stimulatsiooni kolmiknärv kaudaalsetele tuumadele ning seeläbi fasiliteerida TVS-i aktivatsiooni.

Tulevikus tuleks autorite arvates uurida TrP teraapia mõju migreeni suhtes (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2006).

Eelmise uuringuga sarnase ülesehitusega teadustöö viisid 2014. aastal läbi Tali et al. Nende uuringus osales samuti 20 migreenipatsienti ning 20 vastava vanuse ja sooga tervet patsienti, kellele hinnati lisaks TrP esinemisele, kaela aktiivsele liikuvusele ja pea asendile ka lülisamba kaelaosas fassetlliigete mobiilsust. Antud uuringus otsiti TrP vaid mõlema trapetslihase ülaosast ning rinnaku-rangluu-nibujätkelihastest. Lülisamba kaelaosas fassetlliigete jäikust (kuklaluust C5-ni) hindasid spetsiifilise palpatsioonitehnikaga 2 kogunud terapeuti.

Kaelaosas aktiivses liikuvuses ning pea asendis statistiliselt märkimisväärsed gruppidevahelisi erinevusi ei esinenud, küll aga leiti migreenipatsientide ja tervete isikute vahel olulised erinevused lülisamba kaelaosas fassetlliigete mobiilsuses ning tuvastatud TrP arvus. Märkimisväärsed erinevused lülisamba kaelaosas fassetlliigete mobiilsuses kahe grupi vahel avaldusid kuklalu-C1 ning C1-C2 vahemikes, kus jäikust esines enam migreenipatsientidel. C2-C4 vahemikes oli migreenipatsientidel fassetlliigete jäikus samuti enam levinud, kuid gruppidevaheline erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Tuvastatud TrP koguarv oli migreenipatsientidel märgatavalt suurem ning sarnaselt Fernández-de-Las-Peñas et al. (2006) uuringu leidudele, tervetel isikutel aktiivseid TrP ei esinenud. Latentsete TrP koguarvus märgatav gruppidevaheline erinevus puudus.

Uuringu leiud toetasid hüpoteesi, et lülisamba tservikaalpiirkonna ülaosa fassetlliigete hüpomobiilsus ning TrP esinemine kaelapiirkonna lihastes on seotud migreeniga, kuid antud teooria vajaks kinnitust mahukamate uuringutega, kuhu oleks kaasatud ka nimetatud probleemidele terapeutilised lähenemised (Tali et al., 2014).

Calandre et al. (2006) võrdlesid TrP esinemist kaela- ja peapiirkonna lihastes 98 migreenipatsiendil ning 32 tervel isikul. TrP tuvastati 92 migreenipatsiendil (93.9%), samal ajal kui tervetest isikutest esines TrP vaid 9 uuritavaal (29%). Ligi 74% TrP tuvastati oimu- ja suboksipitaalpiirkonnas. Migreenipatsientide seas esines keskmise TrP arvu ning

migreenihoogude esinemissageduse ja haiguse kestuse vahel positiivne korrelatsioon. Tasub välja tuua, et enamuse migreenipatsiente kogesid palpatsioonil migreenihoogudele iseloomulikke valumustreid ning 30.6% migreeniga uuritavatest avaldus pärast TrP palpeerimist migreenihoog. Antud teadustööst ei selgunud latentsete ja aktiivsete TrP vahekord, kuid tulemustest järeldus, et migreenihoogudele sarnase valu kiirgumismustriga TrP-d kaela- ja peapiirkonnas on migreenipatsientidel laialtlevinud nähtus. Lisaks näitasid tulemused, et notsitseptiivne perifeerne sensitisatsioon on migreeni puhul samuti tavaline fenomen ning et tsentraalne sensitisatsioon võib kujuneda patsientidel, kellel on haigus kaua kestnud ja migreeniepisoodide esinemissagedus suur (Calandre et al., 2006).

Giamberardino et al. (2007) uurisid TrP rolli migreenist tulenevas peavalus. Uuringus osales 78 migreenipatsienti, kellel kõigil esinesid kaelapiirkonnas aktiivsed TrP-d, mille valu kiirgumismuster ühtis migreenihoogude ajal tuntava valu asukohaga. Migreenipatsientidel mõõdeti algaasis ning pärast 3, 10, 30 ja 60 päeva elektrilise stimulatsiooni valulävendit TrP-s ja nende valu kiirgumispiirkonnas kolmel tasandil: nahapinnal, alusnahas ning lihases (viimase kahe mõõtmiseks kasutati nõelelektroode). Lisaks täitsid migreenipatsiendid 60 päeva jooksul enne ja pärast uuringu algust migreenipäevikuid, kus nad kirjeldasid migreeniga seotud parameetreid. 54 patsienti (1. grupp) said 3., 10., 30. ja 60. päeval valulävendi mõõtmise järgselt igaks ühte TrP tuimestava süsti, samal ajal kui 24 patsienti (2. grupp) ravi ei saanud. Uuringus osales lisaks ka 20 tervet isikut, kellel mõõdeti migreenipatsientidega samadel päevadel valulävendit samades pea- ja kaelapiirkondades.

Esimesel mõõtmisel olid kõikide migreenipatsientide valulävendid nii TrP-s kui ka nende kiirgumisalades igas koes märkimisväärselt madalamad kui tervetel uuritavatel. Esimese grupi patsientidel suurenesid ravi ajal valulävendid progressiivselt kõikides hinnatud kudedes nii TrP-s kui ka nende kiirgumisalades ning muutused olid märkimisväärsed. Võrreldes algtasemega suurenes valulävend ravi lõpuks TrP-s ja nende kiirgumisalades nahapinnal vastavalt 128% ja 33%, alusnahas 123% ja 21% ning lihases 62% ja 40%. Sellele vaatamata saavutati ravijärgselt tervete uuritavatega samaväärne valulävendi tase vaid TrP kiirgumisalal nahapinnal ja alusnahas. Lisaks vähenes ravigrupis migreenihoogude esinemissagedus ja intensiivsus algtasemega võrreldes vastavalt 47% ning 18%, kusjuures TrP kiirgumisalal valulävendi suurenemine ning migreenihoogude esinemissageduse vähenemine olid lineaarses korrelatsioonis. Teise grupi migreenipatsientidel ning tervetel uuritavatel muutusi ei esinenud.

Uuringu autorid järeldasid, et kaelapiirkonna TrP-d, mille valu kiirgumismustrid ühtivad migreenist tuleneva peavaluga, mängivad migreeni puhul olulist rolli seeläbi, et TrP-st tulenevad perifeersed notsitseptiivsed signaalid tõenäoliselt tõstavad tsentraalsete sensoorsete

neuronite sensitiseerimise taset (Giamberardino et al., 2007)

Kirjeldataud uuringute tulemuste põhjal võib oletada, et TrP-d kaela- ja peapiirkonnas võivad olla migreeniga otseselt seotud, kuid selle täpsed alusmehhanismid vajaksid edasist uurimist.

3. Mittefarmakoloogilised teraapiavõimalused

Vaatamata sellele, et tänapäeval on palju kättesaadavaid migreeniravimeid, võivad patsiendid tihti eelistada mittefarmakoloogilisi ravivõimalusi. Peamisteks põhjusteks on kesine ravimi taluvus, meditsiinilised vastunäidustused, rasedus või imetamine, kõrge hind ning ravimi kõrvaltoimete negatiivne mõju igapäevategevustele (Landy 2004, Lawler & Cameron 2006:50 kaudu).

Antud peatükk käsitleb migreeni levinumaid mittefarmakoloogilisi ravivõimalusi ning annab ülevaate erinevate teraapiavaldkondade uuringutulemustest.

3.1. Massaažiteraapia

Massaaži defineeritakse kui pehme koe teadlikku manipuleerimist terapeutilistel eesmärkidel (Westland, 1993). Massaažiteraapia võib migreeni puhul omada positiivset efekti mitmetel põhjustel. Esiteks vähendab massaaž sümpaatilise närvisüsteemi erutust ning muid füsioloogilisi stressireaktsioone, mis võivad migreenihooge esile kutsuda. Teiseks, kuna massaaž omab efekti substants P ja serotoniini tasemele, võib massaažiteraapia soodustada kontrolli migreeni üle, mõjutades valumehhanisme. Kolmandaks põhjuseks on asjaolu, et massaaž mõjub positiivselt unega seotud aspektidele. Nimelt võib vähene sügav uni tingida substants P taseme tõusu ning lisaks teised kaasuvad neuroendokriinsed muutused, mis on valumehhanismidega ning migreeniepisoodi vallandamisega seotud. (Lawler & Cameron, 2006).

Hernandez-Reif et al. (1998) viisid läbi uuringu, kus määrati 26 täiskasvanud migreenipatsienti suvaliselt kas *wait-list* kontrollgruppi (n=13) või massaažiteraapia gruppi (n=13), millest viimases said uuritavad kaks 30-minutilist massaažiseansi nädalas, 5 nädala jooksul. Võrreldes kontrollgrupiga, esines kogu 5-nädalase perioodi jooksul massaažigrupi uuritavatel rohkem peavaluvabasid päevi, vähem migreeniga seotud sümptomeid ning neil oli madalam ärevustase. Kui uuringus osalenutel esines uuringu ajal migreeniepisooide, hindasid massaažigrupi uuritavad võrreldes kontrollgrupi uuritavatega valuaistingut kergemaks, nad kasutasid vähem analgeetikume ning raporteerisid pikemast ja kvaliteetsemast unest. Lisaks tuvastati massaažigrupi uuritavatel ajavahemikus enne esimest seansi ja pärast viimast seansi sülje kortisoolitasemes langustrend ning serotoniini metaboliidi (5-HIAA) sisalduse kõrgenemine uriinis.

Uuringu ülesehitus aga ei võimaldanud hinnata, kui pikaajaline oli massaažist tulenev mõju ning teiseks uuringu nõrgaks küljeks oli väike valim (Hernandez-Reif et al., 1998, Lawler &

Cameron 2006:50 kaudu).

2006. aastal uurisid Lawler & Cameron massaažiteraapia mõju migreenile 47 migreenipatsiendil (39 naist, 8 meest; keskmine vanus 41.3 eluaastat, $SD=13.45$). Eelnev migreenihoogude keskmine esinemissagedus oli 25 uuritaval rohkem kui üks kord kuus, 10 uuritaval kord kuus ning ülejäänutel 6-11 korda aastas. Uuritavad jaotati suvaliselt nii, et 23 isikut määrati massaažigrupi ning 24 isikut kontrollgruppi. 13 uuringunädala jooksul, ajavahemikus 4 nädalat enne kuni 3 nädalat pärast 6-nädalast massaažiperioodi, pidid kõik uuritavad peavalupäevikutes kirjeldama peavalude esinemissagedust ja intensiivsust ning ravimite tarvitamist ja unega seotud aspekte. Lisaks hinnati küsitluste põhjal kolmel korral (4., 10. ja 13. nädalal) uuringus osalenute tajutavat stressi ja stressiga toimetuleku aspekte.

Massaažigrupi uuritavad osalesid kuuel iganädalasel 45-minutilisel massaažiseansil, mis oli kõigil masseeritavatel samasuguse, kindlalt määratletud ajalise ja tegevusliku ülesehitusega. Massaažiga mõjutati konkreetseid kaela- ja peapiirkonna lihaseid kasutades 3 järgnevat tehnikat: müofastsiaalset vabastamist, süva isheemilist kompressiooni ning risti-kiudu friktsiooni. Vahetult enne ja pärast iga teraapiakorda hinnati küsitluse põhjal massaažigrupi liikmete ärevustaset ning mõõdeti nende südame löögisagedust (SLS). Lisaks mõõdeti enne ning pärast esimest ja viimast seansi masseeritavate sülje kortisoolitaset.

Massaažiteraapia järgselt vähenes masseeritavatel nii ärevus, SLS kui ka kortisoolitase süljes. Migreeni intensiivsus, une kvantiteet ning ravimite tarvitamine jäi mõlemal grupil 13 nädala jooksul muutumatuks ning vastupidiselt ennustatule, ei toimunud massaažigrupis tajutava stressi ja stressiga toimetuleku näitajate paranemist. Küll aga paranes massaažigrupil une kvaliteet ning vähenes märgatavalt migreeni esinemissagedus. Võrreldes algtasemega ($M=1,52$ episoodi nädalas), esines massaažigrupi uuritavatel 6-nädalase teraapia jooksul 34% vähem migreenihooge ($M=1,0$ episoodi nädalas), ning 3 nädala jooksul pärast viimast massaažikorda oli esinemissagedus algtasemega võrreldes 30% väiksem ($M=1,07$ episoodi nädalas).

Konkreetsel uuringu puudusteks oli samuti suhteliselt väike valim ning asjaolu, et ei kasutatud võrdluseks mõnda muud teraapiavormi või võltsprotseduuri, et hinnata massaažiteraapiast tulenevat võimalikku platseeboefekti (Lawler & Cameron, 2006).

Empiiriliste andmete põhjal toetavad mõlemad nimetatud uuringud massaažiteraapia kui efektiivse mittefarmakoloogilise ravimeetodi kasutamist migreeni puhul.

3.2. Lülisamba manipulatsioonid

Kiropraktiline lülisamba manipulatsioon (LM) on defineeritud kui passiivne manuaalne manööver, mille käigus sooritatakse järske, väikese amplituudiga tõukeid eesmärgiga viia lülisamba lüli 3-liigeseline kompleks üle füsioloogilise liikuvusulatuse, ületamata anatoomilise terviklikkuse piiri, et likvideerida vertebraalsed subluksatsioonid (Tuchin et al., 2000). Kiropraktiline vertebraalne subluksatsioon (KVS) kujutab endast liigese või kahe kõrvuti oleva lülisamba lüli kahjustust või düsfunktsiooni, kus joondumine, liikumise terviklikkus ja/või füsioloogiline funktsioon on muutunud, kusjuures liigespindade vaheline kontakt on jäänud intaktseks (WHO, 2005).

Mitmed kliinilised vaatlused toetavad vastuolulist teooriat, et migreeni võivad süvendada või isegi potentsiaalselt tekitada häired lülisamba kaelapiirkonnas (Tuchin & Bonello, 1996). LM kasutamine migreeni ravis lähtubki hüpoteesist, et häired lülisamba kaelapiirkonnas on haigusega seotud. Täpsed mehhanismid, kuidas lülisamba lülide manipuleerimine võiks migreeni mõjutada pole teada, kuid arvatakse, et kaelapiirkonna LM võib aktiveerida valu inhibeeriva alaneva juhteteede süsteemi, mille neuronid asuvad periakveduktaalses hallaines (Noudeh et al., 2012). Viimase oluline roll pea- ja näopiirkonna notsitseptiivsete aistingute inhibeerimisel ning migreeni patofüsioloogias on tõestatud (Knight & Goadsby, 2001).

Tuchin et al. (2000) teadustöös uuriti LM-de efektiivsust migreeni ravis. Uuring kestis 6 kuud ning jagunes kolmeks faasiks: esimese 2 kuu jooksul koguti uuritavatel ainult andmeid, teise 2 kuu jooksul teostati lisaks ka kiropraktilist või võltsteraapiat ning viimase 2 kuu jooksul (*follow-up*) koguti ravijärgseid andmeid. Terve kuue kuu jooksul täitsid uuritavad migreenipäevikuid, kus kirjeldasid migreenihoogude esinemissagedust, intensiivsust ja kestust ning funktsionaalse võimekuse taset, kaasuvaid sümptomeid ja ravimite tarvitamist. Uuringu läbisid 123 migreenipatsienti (keskmise vanus 38.7 eluaastat), kes olid 2:1 vahekorras jaotatud randomiseeritult kas eksperimentaalgruppi (n=83) või kontrollgruppi (n=40). KVS-i kindlaksmääramiseks võeti eksperimentaalgrupi patsientidelt anamnees ning teostati erinevaid hindamisteste (üldine lülisamba liigesliikuvus, posteroanterioorsuunaline lülide vetruvus, intersegmentaarne liikuvus) ja muid spetsiifilisi kiropraktilisi protseduure. Lisaks teostati teatud patsientidel ohutuse kaalutlustel ka täiendavad vaskulaarsed uuringud.

Eksperimentaalgrupi uuritavad said 2 kuu jooksul maksimaalselt 16 korda lülisamba kaelapiirkonna kiropraktilist teraapiat samal ajal kui kontrollgrupi uuritavad said raviperioodil võlts-interferentsteraapiat – neile paigaldati küll elektroodid, kuid voolu ei kasutatud.

Võrreldes kontrollgrupiga toimus eksperimentaalgrupis migreeniga seotud parameetrite märgatav paranemine, mis jätkus ka 2 kuu jooksul pärast teraapiat. Nimelt langes eksperimentaalgrupis migreenihoogude keskmine esinemissagedus 7.6 episoodilt 4.1

episoodile kuus, keskmine migreenihoo kestus tundides langes 23.3 tunnilt 14.8 tunnile ning keskmine tarvitatud ravimite arv kuu aja jooksul langes 21.3-lt 9.8-le. Samuti paranes antud grupis märgatavalt funktsionaalse võimekuse tase ning keskmises peavalu intensiivsuses esines ligi 1-palline langus. 18 eksperimentaalgrupi uuritavat raporteerisid teraapiaperioodi järgselt migreeniepisoodide esinemissageduse kahanemisest üle 90%, samal ajal kui 5 uuringuosalist raporteerisid migreenihoogude halvenemisest pärast 2 kuud kiropraktilist teraapiat, kusjuures *follow-up* perioodil olukord taastus.

Uuringu tulemustest järeldub, et mõned migreenipatsiendid võivad lülisamba manipulatsioonidest saada märkimisväärset abi haiguse ohjeldamisel (Tuchin et al., 2000).

Nelson et al. (1998) võrdlesid oma teadustöös lülisamba manipulatsioonide, amitriptüliini ning nende kahe kombinatsiooni tõhusust migreeni profülaktikas. Uuringus osales 218 migreenipatsienti (46 meest, 172 naist; keskmine vanus 38 eluaastat), kes jaotati pärast 4-nädalast algtaseme perioodi randomiseeritult kolme ravigruppi. Pärast gruppidesse jagunemist algas 8-nädalane raviperiood, kus üks grupp sai ainult kiropraktilist teraapiat (n=77), teine grupp amitriptüliini (n=70) ning kolmas grupp mõlemat eelnimetatud kombineerituna (n=71). Kiropraktilise teraapia grupis said uuritavad 8-nädala jooksul kokku 14 ravikorda ning amitriptüliinigrupis oli ravimi algdoosiks 25mg/päevas, mida suurendati iganädalaselt 25 mg võrra kuni doosi maksimaalne suurus saavutas 100 mg/päevas. Kõik patsiendid täitsid 4 nädala jooksul enne raviperioodi, raviperioodi ajal ning ka 4 nädalat pärast (*follow-up*) raviperioodi migreenipäevikuid, kus kirjeldasid migreeniga seotud parameetreid.

Võrreldes algtasemega oli keskmine peavalu intensiivsus vähenenud kiropraktilise teraapia grupis raviperioodi viimasel neljal nädalal 40% ning 4 nädalat pärast raviperioodi 42%. Amitriptüliinigrupis olid need numbrid vastavalt 49% ja 24% ning kombinatsioonigrupis 41% ja 25%. Migreeniepisoodide keskmine esinemissagedus võrreldes algtasemega oli kiropraktilise teraapia grupis vähenenud raviperioodi viimasel neljal nädalal 32% ning 4 nädalat pärast raviperioodi 33%. Amitriptüliinigrupis olid tulemused vastavalt 48% ja 22% ning kombinatsioonigrupis 39% ja 22%. Seega paranesid kiropraktilise teraapia grupis migreeniga seotud parameetrid ka *follow-up* perioodil, samal ajal kui amitriptüliini- ja kombinatsioonigrupis toimus sel perioodil taandareng. 4 nädalat pärast raviperioodi oli käsimüügiravimite keskmine tarvitamine võrreldes algtasemega vähenenud kiropraktilise teraapia grupis 55%, amitriptüliinigrupis 28% ja kombinatsioonigrupis 15%.

Uuringust järeldus, et kiropraktiline teraapia on migreeni profülaktikas tõhususelt sarnane amitriptüliiniga ja soovitav neile migreenipatsientidele, kes on huvitatud vähesematest

kõrvaltoimetest. Lisaks selgus, et amitriptüliini ja LM kombineerimine ei andnud profülaktilist eelist.

Uuringu miinuseks oli puuduv kontrollgrupp (Nelson et al., 1998).

LM rakendamisest migreeni korral leidis andmebaasides hulgaliselt juhtumianalüüse, kuid vähe randomiseeritud kontrolluuringuid. Antud bakalaureusetöös käsitletud 2 teadustööd olid teiste sarnase ülesehitusega uuringutega võrreldes oluliselt uuemad ning paistsid silma suhteliselt suure valimi tõttu. Mõlema teadustöö tulemused toetasid LM tõhusust migreeni profülaktikas.

3.3. Massaaž kombineerituna LM-ga

Noudeh et al. (2012) uurisid, kuidas võib mõjutada käimasolevat migreenihoogu torakaalpiirkonna ülaosa ja kaela massaaž kombineerituna LM-ga. Uuriti kümmet meespatsienti (keskmine vanus 32.0 eluaastat \pm 10.59). Peavalu intensiivsust hinnati vahetult enne ja pärast protseduuri ning tund aega hiljem visuaal analoogskaalaga (VAS), kus hinne 0 tähistas peavalu puudumist ning 10 kõige tugevamat võimalikku valu. Massaaži ja manipulatsiooni protseduuri kestus kokku oli maksimaalselt 5 minutit ning see hõlmas mõlema harjaulise lihase ja trapetslihase ülaosa ning tagumiste ja külgmiste kaelalihaste massaaži, millele järgnes lülisamba tservikaalosa ja torakaalpiirkonna ülaosa manipulatsioon.

Pärast protseduuri vähenes uuritavate peavalu intensiivsus teraapiaeelse hindamisega võrreldes märgatavalt. Algtaseme keskmine peavalu intensiivsus oli 5.80 ± 2.25 palli ning vahetult pärast teraapiat hinnatuna 1.85 ± 1.11 palli, mis tähendas peavalu $68.77\% \pm 18.56$ alanemist. Tund aega pärast teraapiat oli keskmine valu intensiivsus langenud 0.56 ± 0.56 -ni .

Antud uuringu puhul pole teada kas uuritavate seisund paranes massaaži või manipulatsiooni toimel eraldi või mõlema teraapiavormi kombineerimise teel. Lisaks limiteerivad leidude väärtust kontrollgrupi puudumine ning väike valim (Noudeh et al., 2012).

3.4. Aeroobne treening

Aeroobse iseloomuga treeningu täpsed füsioloogilised mehhanismid migreeni mõjutamisel ei ole teada, kuid on tuvastatud, et aeroobne treening võib optimeerida mitmete migreeni patogeneesiga seotud neurotransmitterite, neuropeptiidide ja hormoonide taset, aktiveerida endokannabinoidsüsteemi ning endogeenset opioidsüsteemi, suurendada erinevate neurotroofiliste faktorite vabanemist, optimeerida hüpotaalamo-hüpofüsaar-adrenokortikaal- telje funktsiooni, stimuleerida lämmastikoksiidi (NO) sünteesi ning parandada angiogeneesi ja ajuverevoolu (Overath et al., 2014).

Järgnevalt on välja toodud erinevate uuringute kirjeldused, mis käsitlevad aeroobse treeningu rolli migreeni profülaktikas.

On teada, et nii regulaarne kehaline treening kui ka ühekordne koormus mõlemad suurendavad NO produktsiooni inimese kehas. NO on vasodilatatiivne ühend, mis mõjub vaskulaarsetele silelihastele lõõgastavalt ja ehkki antud ühendit peetakse kardiovaskulaarse tervise säilitamise ja parandamise juures oluliseks faktoriks, on mõned uuringud näidanud, et selle liigne tase veres võib olla migreenihoogude üheks päästikuks (Narin et al., 2003).

Narin et al. (2003) hindasid kehalisest aktiivsusest tulenevaid muutusi vere NO-tasemes ning nende muutuste seotust migreenihoogudega. Lisaks uurisid nad aeroobse treeningu üldist mõju migreeni intensiivsusele ja migreenihoo esilekutsumisele. Autorid lähtusid hüpoteesist, et migreenihood avalduvad peaaegu veresoonte toonuse muutuste tõttu ning NO vaskulaarseid silelihaseid lõõgastav efekt võiks mõjutada seisundit positiivselt. Uuritavateks oli 40 aurata migreeniga naissoost patsienti, kelle keskmine vanus oli 37.6 ± 9.27 eluaastat ning kes ei olnud eelnevalt vastupidavustreeninguga aktiivselt tegelenud. 20 uuringus osalejat määrati kontrollgruppi, kus 8 nädalat oli ravi vaid medikamendipõhine ning ülejäänud 20 uuritavat paigutati treeninggruppi, kus lisaks ravimitele määrati patsientidele ka 8-nädalane treeningprogramm füsioterapeudi järelevalve all. Treeninguid sooritati 3 korda nädalas tund aega korruga ning need sisaldasid suuremas osas aeroobset koormust, kuid ka rühi- ja kaelaharjutusi ning jõuharjutusi ülajäsemetele. Uuringu alguses ning pärast 8-nädalast raviperioodi mõõdeti uuritavate vere NO-taset, hinnati skaalapõhiselt nende elukvaliteeti ja peavalu intensiivsust ning küsitluse põhjal migreenihoogude esinemissagedust ja teisi migreeniga seotud aspekte.

Pärast 8-nädalast raviperioodi vähenes mõlemas grupis märgatavalt keskmine migreenihoogude esinemissagedus, valu kestus ja intensiivsus ning paranes elukvaliteet, kusjuures treeninggrupis olid tulemused oluliselt paremad. Lisaks tõusis vastupidiselt kontrollgrupile treeninggrupi uuritavatel vere NO-sisaldus. Tabelis 1 on välja toodud olulisemad hinnatud parameetrid.

Tabel 1. Treeninggrupi ja kontrollgrupi keskmised tulemused enne ja pärast 8-nädalast raviperioodi (Narin et al., 2003)

Parameeter	Treeninggrupp		Kontrollgrupp	
	Enne	Pärast	Enne	Pärast
Peavalu intensiivsus VAS-skaalal	8.8 ± 1.7	4.0 ± 1.4	8.5 ± 0.8	7.0 ± 0.9

Peavalu kestus tundides	34.7±22.1	11.4±7.3	40.3±26.1	27.2±16.9
Peavalu esinemissagedus päevades	7.4±2.9	3.6±1.6	8.9±3.3	7.0±2.4
NO nanogrammides	13.52±3.62	19.63±5.28	16.2±6.03	13.17±6.00

Teadustööst järeldub, et regulaarne mõõdukas aeroobne treening kombineerituna ravimitega võib vähendada migreenihoogude esinemissagedust ning sellega seotud valu intensiivsust ja funktsionaalse võimekuse langust. Lisaks selgus, et märgatavalt kõrgeenenud NO tasemed treeninggrupis ei tinginud migreenihoogude intensiivsuse ning esinemissageduse tõusu vaid hoopis vastupidi. Kuna treeningprogramm ei olnud suure intensiivsusega, siis ei saa väita, et raskemast kehalisest koormusest tulenev järsem NO-taseme tõus ei võiks migreenihoogude avaldumist soodustada. Töö autorid leiavad, et tulevikus tuleks sarnases teadustöös käsitleda ka meespatsiente ning muid migreenitüüpe (Narin et al., 2003).

Köseoglu et al. (2003) uurisid vereplasma β -endorfiini taseme seotust migreeniga ning hindasid kas kehalisest treeningust tulenev efekt migreeni puhul võib olla β -endorfiini taseme tõusu tagajärg. Uuringus osales 40 aurata migreeni diagnoosiga patsienti (6 meest, 34 naist), keskmise vanusega 32±7 eluaastat. 6 nädalat enne esimest protseduuri lõpetasid uuritavad profülaktiliste migreeniravimite tarvitamise ning järgneva 6 nädala jooksul pidasid nad peavalupäevikut, kus iseloomustasid migreeniepisoodidega seonduvat. Esimeseks protseduuriks oli 10-minutilise kestusega treeningsooritus jooksulindil, kus uuritavad pidid kolmeks minutiks saavutama submaksimaalse koormuse (80% SLS-st). Nii enne sooritust kui ka 1 minut pärast sooritust võeti uuritavatel vereanalüüsid, et mõõta kehalisest koormusest tulenevat β -endorfiini taseme muutust. Seejärel määrati patsientidele kuueks nädalaks aeroobse iseloomuga treeningprogramm, mis sisaldas kolm korda nädalas 40 minutit 60% SLS-ga kehalist koormust. Kuuenädalase treeningkava jooksul täideti samuti peavalupäevikut ning pärast treeningkava läbimist mõõdeti taas uuritavate β -endorfiini taset vereanalüüsi teel.

Nii esialgne ühekordne treeningsooritus kui ka 6-nädalase kava läbimine tõstis uuritavate β -endorfiini taset veres märkimisväärselt võrreldes algtasemega. Lisaks vähenes uuritavatel 6-nädalase treeningkava jooksul oluliselt migreenihoogude esinemissagedus, kestus ja intensiivsus. Vaatamata kirjeldatud asjaoludele leidsid uuringu autorid, et treeningust tulenevad β -endorfiini taseme muutused vereplasmas ei olnud korrelatsioonis migreeni parameetrite muutustega. Küll aga mängib konkreetne neuropeptiid migreenis olulist rolli, sest madalama β -endorfiini tasemega uuritavatel oli enne treeningkava alustamist peavalu viimase kuu kogukestus suurem ning neil oli ka treeningprogrammist lõppkokkuvõttes

suurem kasu. Tasub märkida, et lõppanalüüsist jäeti välja nelja naispatsiendi tulemused, kes ei läbinud treeningkava täies mahus.

Tulevikus tuleks sarnasesse uuringusse kaasata ka auraga migreeni patsiendid. (Köseoglu et al., 2003)

Varkey et al. (2011) võrdlesid oma randomiseeritud kontrolluuringus regulaarset kehalist treeningut lõõgastuse või antiepileptilise ravimiga migreeni profülaktikas. Uuringus osales 91 migreenipatsienti (keskmine vanus 44.3 ± 10.6 eluaastat), kes ei tohtinud eelnevalt 12 nädala jooksul olla tarvitanud igapäevaselt profülaktilisi ravimeid ega olla tegelenud regulaarse kehalise treeninguga. Uuringu alguses täitsid patsiendid kuu aja kuni 12 nädala jooksul migreenipäevikuid, pärast mida jaotati nad juhuslikel alustel kas treeninggruppi ($n=30$), ravimigruppi ($n=31$) või lõõgastusgruppi ($n=30$). Lisaks hinnati küsitluse põhjal patsientide elukvaliteeti ja kehalise aktiivsuse taset ning mõõdeti koormustestiga maksimaalset hapnikutarbimisvõimet (VO_{2max}). Pärast gruppidesse jaotamist algas 12-nädalane raviperiood. Lõõgastusgrupi uuritavad tegelesid sel perioodil lõõgastusharjutustega korra nädalas füsioterapeudi järelvalve all ning kodus iseseisvalt iga päev. Treeninggrupi uuritavad teostasid raviperioodil füsioterapeudi järelvalve all 3 korda nädalas 40-minutilisi mõõduka intensiivsusega treeninguid veloergomeetril. Ravimigrupi uuringuosalisel tarvisid raviperioodi ajal topiramaati, mille doosi suurendati igal nädalal 25 mg senikaua kuni päevane doosi suurus ulatus 200 milligrammini (Varkey et al., 2011). Tasub välja tuua, et topiramaat on migreeni profülaktikas üks levinumaid ravimeid (Evers et al., 2009).

Võrreldes algtasemega vähenes raviperioodi viimasel kuul migreenihoogude keskmine esinemissagedus treeninggrupis 0.93 võrra, lõõgastusgrupis 0.83 võrra ning ravimigrupis 0.97 võrra. Topiramaat andis keskmise valu intensiivsuse languse osas parimaid tulemusi, kuid muutus ei olnud märkimisväärne, mistõttu selle kliinilise tähtsuse üle võib vaielda. Kui ravimigrupi uuritavatest raporteeris 8 patsienti erinevatest kõrvaltoimetest, siis lõõgastus- ja treeninggrupis kõrvaltoimeid ei esinenud. Kui arvestada migreeni esinemissageduse kahanemist oli kokkuvõttes kehaline treening võrdväärne lõõgastustreeningu ja topiramaadiga.

Uuringutulemustest saab järeldada, et migreenipatsiendid, kes ei soovi tarvitada profülaktilisi ravimeid võivad leida abi regulaarsest aeroobsest treeningust (Varkey et al., 2011).

Häid tulemusi migreenihoogude esinemissageduse vähendamisel aeroobse treeningu teel said ka Overath et al. (2014). Nende uuringu raames osalesid 28 aurata migreeni patsienti (5

meest, 23 naist; keskmine vanus 43.4 ± 9.7 eluaastat) 10 nädalat kestvas aeroobse treeningu programmis, kusjuures uuritavad ei tohtinud olla eelnevalt vastupidavustreeninguga tegelejad. 8 nädala jooksul enne ja pärast treeningprogrammi ning treeningprogrammi ajal täitsid uuritavad migreenipäevikuid, kus kirjeldasid migreenihoogude esinemissagedust, valu intensiivsust ning migreenihoogude kestust. 10-nädalase treeningtsükli jooksul osalesid patsiendid 3 korda nädalas 40-50 minutilistel järelvalvega treeningutel, mille ülesehitus oli järgnev: soojendus, 30 minutit sörki-kõndi vaheldumisi intervallmeetodil või ainult sörki ning lõpetuseks venitused. Iga uuritava treeningkoormus oli kohandatud vastavalt individuaalsele aeroobsele võimekusele.

Pärast treeningprogrammi läbimist vähenes uuritavatel võrreldes treeningueelse perioodiga migreenihoogude esinemissagedus 20.6% ning kuu aja haiguspäevade kogukestus 14.5%. Algtaseme kuu aja keskmine migreenihoogude esinemissagedus oli 3.98 ± 1.94 episoodi ning keskmine migreeni põetud päevade arv 6.16 ± 2.49 päeva. Pärast programmi läbimist oli kuu aja keskmine migreenihoogude esinemissagedus 3.16 ± 1.63 episoodi ning keskmine migreeni põetud päevade arv 5.27 ± 3.25 päeva.

Antud uuringu nõrgaks küljeks oli kontrollgrupi puudumine ning vaid ühe migreenitüübi käsitlemine (Overath et al., 2014).

Kirjeldatud uuringute tulemustest järeldub, et regulaarne aeroobse iseloomuga treening on tõhus meetod migreeni profülaktikas.

3.5. Krüoteraapia

Kõige varasem käsikirjaline dokumentatsioon külmaaplikatsioonide kasutamisest migreeni korral pärineb 1849. aastast (Vanderpol et al., 2015). Praegu on külmaravi üks enimkasutatavamatest mittefarmakoloogilistest eneseabivõtetest migreenipatsientide seas (Zanchin et al., 2001), kuid selle toimemehhanismid antud seisundi puhul ei ole täpselt teada. Järgnevalt on välja toodud erinevaid püstitatud hüpoteese (Vanderpol et al., 2015):

- Neurovaskulaarse mehhanismi kohaselt kutsub külm esile vasokonstriksiooni ning see omakorda pärsib põletikumediaatorite vabanemist.
- Külma toimel tekkiva närvide juhtekiiruse languse tõttu esineb analgeetiline efekt.
- Külmast tuleneb metaboolse ja ensümaatilise aktiivsuse langus.
- Temperatuurimuutuste suhtes on tundlikud teatud valuga seotud ioonkanalid.

Ucler et al. (2006) uurisid külmaaplikatsiooni mõju käimasolevale migreenihoole 26 naissoost migreenipatsiendil (mediaanvanus 29.25 ± 7.92 eluaastat). Aplikatsioonina kasutati

eelnevalt sügavkülmikust võetud geelimütsi (Joonis 1) ning uuritavad hoidsid seda peas 25 minutit järjest kahe migreeniepisoodi ajal. Peavalu intensiivsust hinnati kümnepalli süsteemis VAS-skaalaga vahetult enne aplikatsiooni pealepanekut ning 25 minutit ja 1, 2 ning 3 tundi pärast teraapia algust. Kui peavalu olulist leevenemist ei esinenud, lubati uuritavatel alates 25. minutist pärast teraapia algust tarvitada vajadusel analgeetikume.

Arvestades mõlemat teraapiakorda, omas külmaaplikatsioon märkimisväärset leevendavat efekti keskmiselt 54% uuringus osalenutest – 10% taandus valu täielikult, 27% uuritavatest taandus valu vähemalt poole võrra ning 17% uuringus osalenutest taandus valu vähemalt veerandi võrra. 46% patsientidest valu intensiivsus ei alanenud ning nad tarvitasid analgeetikume. Kahe teraapiakorra keskmine valu intensiivsuse algfase oli 7.82 ± 1.87 palli, 25 minutit hiljem 5.47 ± 3.03 palli ning ajavahemikus 25 minutit kuni 3 tundi pärast aplikatsiooni pealepanekut langes keskmine valu intensiivsus 1.74 palli. Kahe teraapiakorra keskmine analgeetikumide tarvitamise mediaanaeg oli 63.18 minutit pärast teraapia algust ning analgeetikumide tarvitajatel vähenes valu 3 tunniga keskmiselt vaid 1 palli võrra. 76% uuritavatest, kelle jaoks oli esimene teraapiakord edukas, said leevendust ka teisel teraapiakorral ning 60% uuritavatest, kes esimesel teraapiakorral leevendust ei saanud, ei saanud seda ka teisel teraapiakorral (Ucler et al., 2006).

Antud uuringul puudus kontrollgrupp, sel oli väike valim ning jäi ebaselgeks milleks oli vaja arvestada analgeetikume tarvitanud patsientide VAS-i tulemust üldise tulemuse hulka. Lisaks järeldavad uuringu autorid, et külmetaapia efektiivsus jätkub progressiivselt kuni 3 tundi pärast aplikatsiooni pealepanekut. Kuna aga artiklist ei selgu, kui palju aega oli möödunud peavalu algusest, siis 1, 2 ja 3 tundi hiljem sooritatud mõõtmised on kaheldava väärtusega, sest peavalu võis hakata taanduma ka iseenesest. Küll aga saab järeldada, et krüoteraapia võib mõningatel migreenipatsientidel omada positiivset toimet käimasoleva migreenihoo leevendamisel.



Joonis 1. Külmaaplikatsioonina kasutatav geelimüts (Ucler et al., 2006).

Sprouse-Blum et al. (2013) uurisid kaelapiirkonna krüoteraapia efektiivsust käimasoleva migreeniepisoodi leevendamisel 55 migreenipatsiendil (47 naist, 8 meest), keskmise vanusega

43.1±11.4 eluaastat. Uuring oli üles ehitatud *crossover*-põhimõttel ning jagunes kaheks faasiks: esimese kuu jooksul kuulusid 27 uuritavat ravigruppi ja 28 uuritavat kontrollgruppi, teisel kuul olid rollid vahetunud. Uuring lähtus hüpoteesist, et mehhanism, mille tõttu krüoteraapia on migreeni puhul efektiivne, põhineb intrakraniaalsetesse veresoontesse suunduva vere jahutamisel. Et seda mehhanismi saavutada, asetati karotiidararterite kohale kaks külmakotti, mis olid sisse ehitatud reguleeritavasse kaelapandavasse mähisesse. Uuritavad asetasiid mähise kaelale iga migreenihoo alguses ning peal pidi see olema 30 minutit järjest. Kontrollgrupi uuritavad pidid mähise samuti kaelale asetama, kuid selle erinevusega, et mähis ei viibinud eelnevalt külmas keskkonnas ning selle jahutav efekt puudus. Valu hinnati viiepallisüsteemilise VAS-skaalaga teraapia alguses ning 15, 30 ja 60 minutit pärast aplikatsiooni pealepanekut. Lisaks paluti uuritavatel täita tagasiside küsimustik teraapia efektiivsuse kohta.

Keskmine algtaseme valu kõikidel uuringus osalenutel oli 2.72±0.26 palli. Maksimaalne langus valu intensiivsuses avaldus ravigrupil 30. minuti hindamisel ning see oli algtasemega võrreldes kahanenud 31.8±15.2% võrra. Pool tundi pärast külmaaplikatsiooni eemaldamist jäi ravigrupi uuritavatel valu intensiivsus sisuliselt samaks võrreldes 30. minutil saadud tulemustega. Kontrollgrupi uuritavatel esines 30. minuti hindamisel valu intensiivsuses 31.5%±20.0% tõus ning 60. minuti hindamisel oli valu veelgi suurenenud. Tasub märkida, et aurata migreen allus ravile oluliselt paremini kui auraga migreen. Tagasiside küsimustikus leidsid 77% ravigrupi uuritavatest, et teraapiast oli kasu, samal ajal kui kontrollgrupi uuritavatest vaid 6.4% olid teraapiaga rahul.

Autorid oletavad, et külmaaplikatsiooni efektiivsus seisnes peamiselt sellel, et karotiidartereid läbiva vere temperatuuri alandati piisaval määral piiramaks intrakraniaalsete veresoonte seintes põletikumediaatorite vabanemist.

Uuringu nõrkadeks külgedeks oli suhteliselt väike valim, uuringu ülesehitus, mis ei võimaldanud hinnata krüoteraapia pikaajalist efekti ning külmaaplikatsiooni jahutava toime kiire taandumine – uuritavate sõnul püsis aplikatsioon jahe vaid 15-20 minutit. Tulevikus tuleks sarnane uuring läbi viia vahenditega, millega on võimalik aplikatsiooni temperatuuri ja kestust kontrollida ning täiendavalt kasutada visualiseerivaid uuringuid, et tuvastada krüoteraapiaga seotud võimalikud vaskulaarsed ja/või neuroloogilised muutused (Sprouse-Blum et al., 2013).

Friedman et al. (2001) said häid tulemusi külmaaplikatsiooniga ülalõuanärvi harul. Nad uurisid 35 migreenipatsiendil kas ülalõuanärvi intraoraalselt ligipääsetava segmenti jahutamine omab käimasoleva migreeniepisoodi puhul leevendavat toimet. Uuritavatele

paigaldati 40 minutiks bilateralselt ülalõualuu purihammaste piirkonda metallist torukesed, milles ringles jääkülm vesi. Eraldi kasutati võrdlusena 50 mg suukaudset sumatriptaani ning 40 minutit võlts-krüoteraapiat (keele jahutamine). Valu intensiivsust ning iiveldust hinnati numbrilise skaalaga teraapiat alustades ning 1, 2, 4 ja 24 tundi pärast teraapia algust.

Nii sumatriptaani kui krüoteraapia tõid valule ja iiveldusele märkimisväärset leevendust, kusjuures krüoteraapia oli sumatriptaanist efektiivsem mõlema parameetri alandamisel. Võlts-krüoteraapia olulist leevendust ei pakkunud.

Antud teadustöös lähtusid autorid ideest, et peamine põletikuprotsess migreeni puhul leiab aset just kolmiknärvi ülalõuanärvi segmendis. (Friedman et al., 2001)

Vanderpol et al. (2015) käsitlesid oma teadustöös intranasaalse jaheda auru efektiivsust akuutse migreenihoo ravis. Uuringus osalesid 15 migreenipatsienti, kellest igaüks sai keskmiselt 1.3 teraapiakorda. Krüoteraapia protseduur kestis maksimaalselt 20 minutit ning see kujutas endast jaheda (2° C) auru suunamist läbi intranasaalse kateetri migreenipatsientide ninaõõnsusse. VAS-skaalaga hinnati kümnepalli süsteemis uuritavate valu ning kaasuvate sümptomite intensiivsust vahetult enne ja pärast protseduuri ning 2 ja 24 tundi pärast protseduuri, kusjuures valu intensiivsust hinnati ka teraapia vältel iga 5 minuti tagant.

Valu intensiivsuse algtase oli keskmiselt 5.98±1.84 palli, vahetult pärast teraapiat oli see langenud 3.13±2.73 pallini, 2 tundi pärast teraapiat oli valu 2.43±2.28 palli ning 24 tundi pärast teraapiat 1.98±2.71 palli. Migreeniga seotud sümptomite intensiivsuse algtase oli keskmiselt 4.25±2.37 palli, vahetult pärast teraapiat 1.90±1.83 palli, 2 tundi pärast teraapiat 0.90±1.24 palli ning 24 tundi pärast teraapiat võrreldes 2. tunni mõõtmisega märkimisväärset muutust ei esinenud. Vahetult pärast protseduuri raporteerisid uuritavad valu ja kaasuvate sümptomite täielikust kadumisest kaheksal korral (40%), 2 tundi pärast protseduuri oli teraapia täielikult õnnestunud üheksal korral (45%) ning 24 tundi teraapiajärgselt olid teatud uuritavatel kõik sümptomid kadunud 10 juhul (50%). Kokkuvõtvalt said protseduurist olulist leevendust kahe tunni jooksul 13 (87%) uuritavat. Tulemuste põhjal saab järeldada, et intranasaalne krüoteraapia jahutatud auruna võib omada mõndadel migreenipatsientidel märkimisväärset leevendavat toimet akuutse migreenihoo puhul.

Uuringu miinusteks oli väike valim ja kontrollgrupi puudumine (Vanderpol et al., 2015).

Kirjeldatud uuringud toetavad empiirilistele andmetele tuginedes krüoteraapia kasutamise tõhusust akuutse migreenihoo leevendamisel.

Kokkuvõte

Migreen on kompleksne, laia sümptomaatikaga neuroloogiline haigus, mille tekkepõhjused ja patofüsioloogia on tänapäeval teada vaid osaliselt. Migreeniga on komorbiidsed mitmed neuroloogilised, psühhiaatrilised ning kardio- ja tserebrovaskulaarsed haigusseisundid. Praegu on migreeni-spetsiifilistest ravimitest kasutusel triptaanid ning ergotamiinid. Toidulisanditest on migreeni profülaktikas soovitatud magneesiumit, koensüüm Q10-t, riboflaviini ja alfa-lipohapet.

Käesolev töö sisaldas eraldi peatükki migreeni ja muskuloskeletaalsete häirete vaheliste seoste uurimisele. Uuringutulemuste põhjal selgus, et võrreldes migreenita isikutega, esineb migreenipatsientidel lülisamba tservikaalpiirkonna ülaosa fassetliigestes sagedamini hüpomobiilsust ning kaela- ja peapiirkonnas oluliselt rohkem TrP. Kolmest uuringust ilmnes, et vastupidiselt migreenipatsientidele, tervetel isikutel aktiivseid TrP kaela- ja peapiirkonnas ei esine. Võib oletada, et TrP roll migreeni patofüsioloogias on seotud teatud TrP-st tulenevate nootsitseptiivsete signaalidega, mis võivad põhjustada kolmiknärv kaudaalsele tuumadele pidevat aferentset stimulatsiooni ja seeläbi fasiliteerida TVS-i aktivatsiooni.

Erinevatel tervislikel ja majanduslikel põhjustel eelistavad paljud migreenipatsiendid haiguse ravis medikamentide asemel mittefarmakoloogilisi ravimeetodeid. Antud bakalaureusetöös kirjeldatud uuringute tulemuste põhjal võib järeldada, et migreeni profülaktikas on tõhusateks mittefarmakoloogilisteks ravimeetoditeks massaažiteraapia, aeroobse iseloomuga treening ning kiropraktilised lülisamba kaelapiirkonna manipulatsioonid, mõjudes kõik migreenihoogude esinemissagedusele kahandavalt. Lisaks käsitleti antud töös migreenipatsientide seas levinud eneseabivõtet krüoterapiat, ning selgus, et pea- ja/või kaelapiirkonna mõjutamine madalate temperatuuridega võib omada märkimisväärset efektiivsust akuutse migreenihoo leevendamisel.

Ehkki empiirilised andmed toetavad nelja eelnimetatud terapeutilise lähenemise tõhusust migreeni ravis, pole nende ravimeetodite täpsed mehhanismid konkreetse haiguse mõjutamisel teada. Seega peaksid tulevased uuringud keskenduma teraapiast tulenevate toimete alusmehhanismide tundmaõppimisele.

Kasutatud kirjandus

1. Abel H. Migraine headaches: Diagnosis and management. *Optometry*. 2009;80:138–48.
2. Bartleson JD, Cutrer FM. Migraine update. Diagnosis and treatment. *Minn Med*. 2010; 93(5): 36–41
3. Bozoghlanian M, Vasudevan S. Migraine pathophysiology. *Pain Manag*. 2011;1(4):337-352
4. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013;53:1278–99.
5. Cady RK, Schreiber CP, Farmer KU. Understanding the patient with migraine: The evolution from episodic headache to chronic neurological disease. *Headache* 2004;44:426–435
6. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F. Primary headaches: a convergence hypothesis. *Headache* 2002;42:204–216
7. Calandre EP, Hidalgo J, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *Eur J Neurol* 2006;13:244–9
8. Chai NC, Rosenberg JD, Peterlin BL. The epidemiology and comorbidities of migraine and tension-type headache. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2012;16(1):4-13
9. Collado-Vazquez S, Carrillo JM. Cranial trepanation in The Egyptian. *Neurologia* 2014;29(7):433-440
10. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;15(9):968–981.
11. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1061–1070
12. Friedman DI, De ver Dye T. Migraine and the environment. *Headache*. 2009;49(6):941–952
13. Friedman M, Peterson S, Behar C, et al. Intraoral chilling versus oral sumatriptan for acute migraine. *Heart Dis*. 2001 Nov-Dec;3(6):357–361

14. Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Current Genomics*. 2013;14(5):300–315
15. Giannini G, Cevoli S, Sambati L, Cortelli P. Migraine: risk factor and comorbidity. *Neurol Sci* 2012;33:S37–41
16. Giamberardino MA, Tafuri E, Savini A, Fabrizio A, Affaitati G, Lerza R, Di Ianni L, Lapenna D, Mezzetti A. Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain*. 2007;14(11):869–878
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
18. Jones RH, Burns TM, Aminoff MJ, Pomeroy SL. *The Netter Collection of Medical Illustrations: Nervous System, part I: Brain, Volume 7*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders;2013.
19. Kalra AA, Elliott D. Acute migraine: current treatment and emerging therapies. *Ther Clin Risk Manag*.2007;3:449–59
20. Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 128 migraineurs. *Headache* 2005;45:1038-1047
21. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004;44(9):865-872
22. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2006;26:214–220
23. Kirchmann M. Migraine with aura: new understanding from clinical epidemiological studies. *Curr Opin Neurol* 2006;19(3):286–293
24. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience*. 2001;106(4):793–800
25. Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia*. 2003;23(10):972–976.
26. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort The GEM Study. *Neurology* 1999;15(3):537–542.
27. Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as a treatment for migraine. *Ann Behav Med*. 2006;32:50–59.
28. Levy D, Strassman AM, Burstein R. A critical view on the role of migraine triggers in the genesis of migraine pain. *Headache*. 2009;49:953–957
29. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994;44(10 Suppl. 7): S4–S5.

30. Luciani R, Carter D, Mannix L, et al. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalagia* 2000;20:122–126.
31. Magiorkinis E, Diamantis A, Mitsikoskas DD, Androutsos G. Headaches in antiquity and during the early scientific era. *J Neurol.* 2009;15:1215–20
32. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her vs. His Migraine: Multiple Sex Differences in Brain Function and Structure. *Brain.* 2012;135(8):2546-2559
33. Martin PR. Behavioral management of migraine headache triggers: learning to cope with triggers. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:221–227.
34. Narin S, Pinar L, Erbas D, Oztürk V, Idiman F. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clin Rehabil.* 2003;15:624–630
35. Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith C, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *J Manipulative Physiol Ther.* 1998;21:511–519
36. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain.* 2013;154:S44-S53
37. Noudeh YJ, Vatankhah N, Baradaran HR. Reduction of Current Migraine Headache Pain Following Neck Massage and Spinal Manipulation. *Int J Ther Massage Bodywork.* 2012;5(1):5-13.
38. Overath CH, Darabaneanu S, Evers MC, Gerber WD, Graf M et al. Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *J Headache Pain.* 2014 Feb 14;15:11
39. Pearce JMS. Historical aspects of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49:1097–1103
40. Queiroz LP, Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD, Siegel SE, Baskin SM. Characteristics of migraine visual aura. *Headache.* 1997;37:137–41
41. Reddy DS. The pathophysiological and pharmacological basis of current drug treatment of migraine headache. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6:271-288
42. Schiapparelli P, Allais G, Castagnoli Gabellari I, et al. Non-pharmacological approach to migraine prophylaxis: part II. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1):S137–9
43. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia.* 2004;24(Suppl 2):2-7

44. Sprouse-Blum AS, Gabriel AK, Brown JP, Yee MH. Randomized Controlled Trial: Targeted Neck Cooling in the Treatment of the Migraine Patient. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(7):237-241.
45. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996 Jul;47(1):52–59
46. Stewart WF, Roy J, Lipton RB. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology* 2013;81: 948–55
47. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11(4):289–299
48. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt G, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006;15:333–345.
49. Tali D, Menahem I, Vered E, Kalichman L. Upper cervical mobility, posture and myofascial trigger points in subjects with episodic migraine: Case-control study. *J Bodyw Mov Ther*. 2014 Oct;18(4):569-75
50. Tuchin PJ, Bonello R. Classic migraine or not classic migraine, that is the question. *Aust Chiropr Osteopath*.1996;5:66–74.
51. Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. *J Manipulative Physiol Ther*. 2000;23(2):91–95.
52. Ucler S, Coskun O, Inan L, et al. Cold Therapy in Migraine Participants: Open-label, Non-controlled, Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006 Dec;3(4):489–493.
53. Vanderpol J, Bishop B, Matharu M, Glencorse M. Therapeutic effect of intranasal evaporative cooling in patients with migraine: a pilot study. *J Headache Pain*. 2015. Jan 26;16:5
54. Varkey E, Cider A, Carlsson J, et al. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. 2011;31:1428–38
55. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol*. 2010;1:16
56. Westland G. Massage as a therapeutic tool, Part 1. *Br J Occup Ther*. 1993;56:129–134
57. WHO (World Health Organization). WHO guidelines on basic training and safety in chiropractic. 2005. <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/Chiro-Guidelines.pdf>, 02.05.2015
58. Zanchin G, Maggioni F, Granella F, Rossi P, Falco L, Manzoni GC. Self administered pain-relieving manoeuvres in primary headaches. *Cephalalgia*. 2001. 21:718–726

Summary

Migraine is a complex neurological disorder with a wide variety of symptoms. There are several comorbid neurological, psychiatric, cardio- and cerebrovascular conditions associated with migraine and to date the pathophysiology and etiology of this disabling disorder is not completely understood. Currently there are 2 migraine-specific prescription drugs that have been established: triptans and ergotamines. In the prophylaxis of migraine nutritional supplements such as magnesium, coenzyme Q-10, riboflavine and α -lipoic acid are often recommended.

This paper included an individual chapter to evaluate possible connections between migraine and musculoskeletal disorders of the head and neck region. The studies described provided evidence that migraine patients show more often hypomobility in the upper cervical facet joints and also a larger number of TrPs in the head and neck region compared to healthy subjects. 3 included trials showed that in contrast to migraine patients there appeared no active TrPs in these regions in healthy subjects. It can be speculated that TrPs' contribution to migraine pathophysiology is related to certain TrPs' nociceptive inputs producing continuous afferent bombardment of the trigeminal nerve nucleus caudalis and, thence, activation of the TVS.

Due to various economical and health-related reasons many migraine patients tend to prefer nonpharmacological treatment instead of drug therapy. Based on the studies' findings described in this paper, it can be concluded that effective nonpharmacological treatment options in migraine prophylaxis are massage therapy, regular aerobic exercise and chiropractic spinal manipulation of the cervical area; all decreasing the frequency of migraine episodes. It also came clear that cryotherapeutic intervention to the head and neck region provides a significant relieving effect during an acute migraine attack.

Although empirical data supported the efficacy of all 4 referred therapeutic interventions in migraine treatment, the exact mechanisms of these therapeutic modalities related to migraine remains unknown. Thus future trials should focus on studying the underlying mechanisms of these interventions in migraine.

LISA 1. Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Karel Uhs (09.06.1992)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Migreen ja selle teraapiavõimalused”, mille juhendajad on Jelena Sokk ja Liis Sabre.

1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 06.05.2015