

# **Magnesium- ja riboflaviinilisät migreenin hoidon tukena**

LuK-tutkielma  
Turun Yliopisto  
Bioteknologian laitos  
Biokemian koulutusohjelma

Jessica Lankinen

24.01.2025

Turku

Kandidaatintutkielma

**Oppiaine:** Biokemia

**Tekijä(t):** Jessica Lankinen

**Otsikko:** Magnesium- ja riboflaviinilisät migreenin hoidon tukena

**Ohjaaja(t):** Kaisa Linderborg

**Sivumäärä:** 30 sivua

**Päivämäärä:** 24.01.2025

Migreeni on kohtauksellinen sairaus, joka jaetaan kahteen päämuotoon: auralliseen ja aurattomaan. Aurallisessa muodossa kohtausta edeltävät auroireet. Migreenin patofysiologiassa keskeistä on kolmoissuonijärjestelmän aktivaatio, joka johtaa neurogeeniseen tulehdukseen ja verisuonten laajenemiseen neuropeptidien vapautumisen seurauksena. Tämä mekanismi aiheuttaa migreenille tyypillisen sykkivän päänsäryn. Oksidatiivisen stressin tiedetään aktivoivan kolmoissuonijärjestelmää.

Magnesiumin, riboflaviinin (B<sub>2</sub>-vitamiini) ja ubikinonin (koentsyymi Q10) on osoitettu toimivan antioksidanteina ja edistävän mitokondrioiden toimintaa, mikä voi vähentää oksidatiivista stressiä ja siten migreenikohtausten esiintymistiheyttä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan näiden ravintoaineiden satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia migreenin ennaltaehkäisyssä noin kolmen kuukauden hoitajaksoilla. Tutkimusten mukaan magnesium ja riboflaviini vähensivät migreenikohtausten esiintymistiheyttä kuukausitasolla. Ne eivät kuitenkaan yksinään poista kohtauksia, mutta tarjoavat turvallisen ja hyvin siedetyn vaihtoehdon osana hoitosuunnitelmaa.

**Avainsanat:** migreeni, magnesium, riboflaviini, migreenin patofysiologia, migreenin hoito, migreenin ennaltaehkäisy, ubikinoni

## **Sisällysluettelo**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Migreeni</b>	<b>6</b>
<b>2.1</b>	<b>Migreenin patofysiologia</b>	<b>8</b>
2.1.1	Auran patofysiologia	10
<b>3</b>	<b>Magnesium</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Magnesiumin rooli migreenin patofysiologiassa</b>	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Magnesium vaikutus migreenin ennaltaehkäisyyn sekä kohtauksen kipuun ja oireisiin</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>Riboflaviini</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Riboflaviinin rooli migreenin patofysiologiassa</b>	<b>19</b>
<b>4.2</b>	<b>Riboflaviinin vaikutus migreenin ennaltaehkäisyyn sekä kohtauksen kipuun ja oireisiin</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Magnesiumin, riboflaviinin ja ubikinonin yhteisvaikutus migreenin hoidossa</b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>Yhteenveto</b>	<b>25</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>27</b>

# 1 Johdanto

Migreeni on kohtauksellinen neurologinen sairaus, jolle tyypillistä on sykkivä, toispuoleinen päänsärky. Migreeni jaetaan auralliseen ja aurattomaan muotoon. Aurallisessa migreenissä esiintyy kohtauksen alkuvaiheessa neurologisia oireita, kuten näköhäiriöitä, puutumista tai lihasteikkoutta (Ruskoaho ja muut 2023). Migreeniä sairastaa arviolta noin 700 000 suomalaista, eli joka noin 10. väestöstä (Tarnanen ja Sumelahti 2004).

Migreenin patofysiologian keskiössä on pidetty aivojen trigeminovaskulaarisen systeemin eli kolmoissuonijärjestelmän aktivaatiota. Kyseinen kudosaivastioista johtuvia kipusignaaleja välittävä nosiseptiivinen hermoverkosto saa alkunsa kolmoishermon gangliosta, ja sen hermosyyt hermottavat kallon sisäisiä ja ulkoisia verisuonia ja kalvoja. Erityisesti kovakalvon stimulaatio aiheuttaa migreenityyppisen kivun. (Goadsby ja muut 2017.) Aktivaation seurauksena nosiseptiivisistä säikeistä vapautuu verisuonten laajentumista aiheuttavia neuropeptideitä, kuten CGRP:tä eli kalsitoniinigeeniin liittyvää peptidiä sekä PACAP eli aivolisäkkeen adenelylysyklaasia aktivoivaa polypeptidiä. (Uddman ja muut 1993.)

Energia-aineenvaihduntaan liittyvillä ravintoaineilla on havaittu olevan vaikutuksia migreenikohtausten ennaltaehkäisyssä. Magnesium on solujen energia-aineenvaihduntaan sekä lukuisiin muihin biologisiin prosesseihin osallistuva elimistölle välttämätön kivennäisaine (Mauskop ja Varughese 2012). Magnesiumin puute voi aktivoida erityisesti migreeniauraan liittyviä mekanismeja. Alhainen magnesiumtaso on yhdistetty myös oksidatiiviseen stressiin, joka voi aktivoida trigeminovaskulaarista järjestelmää (Kirkland ja muut 2018).

Riboflaviini eli B2-vitamiini on myös energia-aineenvaihduntaan osallistuva elimistölle välttämätön vitamiini. Riboflaviini tukee mitokondrioiden toimintaa vähentäen oksidatiivista stressiä ja parantaen energiansaantia, mikä voi ehkäistä migreenikohtauksia. (Yorns ja Hardison 2013). Ubikinoni Q10:n toimintamekanismi pohjautuu myös mitokondrion elektroninsiirtoketjuun ja antioksidanttiseen vaikutukseen (Nattagh-Eshivani ja muut 2008).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten perusteella magnesiumin, riboflaviinin ja ubikinonin vaikutuksia migreeniin. Tutkimuksissa vertaillaan hoitajaksoja lääkettämiin perusjaksoihin, ja tärkeimpänä parametrina arvioidaan migreenikohtausten määrän vähenemistä. Koska migreenin taustalla olevat mekanismit, kuten trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktivoituminen ja oksidatiivinen stressi, liittyvät

elimistön energia-aineenvaihduntaan ja mitokondrioiden toimintaan, magnesium ja riboflaviini voivat vähentää kohtausten määrää ja kestoja kuukausitasolla. Tämä kirjallisuuskatsaus pyrkii arvioimaan niiden tehoa migreenin hoidossa aiempien tutkimusten valossa.

## 2 Migreeni

Migreeni on aikuisilla yleisin neurologinen sairaus, jota sairastaa arviolta noin 700 000 suomalaista. Migreeniä esiintyy noin 15–18 prosentilla naisista ja 6–8 prosentilla miehistä. Keskimäärin joka 10. suomalainen potee migreeniä. (Tarnanen ja Sumelahti 2024.) Suomen Migreeniyhdistyksen mukaan (luettu 8.11.2024) nämä luvut koskevat diagnosoituja tapauksia, mutta lisäksi on monia ihmisiä, joilla on migreeni ilman diagnoosia. Migreeniä tavataan myös lapsilla, nuorilla ja jopa alle kouluikäisillä: 8-11 prosentilla suomalaisista lapsista esiintyy migreenikohtauksia.

Migreeni on kohtauksellinen sairaus, joka voidaan jakaa kahteen päätyyppiin: auralliseen ja aurattomaan. Migreenille tunnusomaista on toispuolinen intensiivinen päänsärky. Molemmissa tyypeissä migreenikohtauksen aikana potilas voi kärsiä pahoinvoinnista, oksentelusta, valo- ja ääniherkkyydestä ja liikkuesssa pahenevasta kivusta. Aurallisessa migreenissä potilas kokee ennen päänsärkyä auraoireita, kuten sahalaitaisia näkökenttäpuutoksia, puutumisia, toispuolista lihasheikkoutta tai puheentuoton vaikeuksia. Auraoireet kestävät yleensä alle tunnin. Aurattomassa migreenissä kova päänsärky alkaa suoraan ilman auraoireita. Migreenikohtaus kestää tavallisesti 4-72 tuntia. (Ruskoaho ja muut 2023.)

Aurallinen migreeni jaetaan edelleen harvinaisiin alatyyppeihin: familiaaliseen hemiplegiseen migreeniin sekä aivorunkomigreeniin. Migreenin eri muotoja ovat myös krooninen migreeni ja vatsamigreeni (abdominaalimigreeni), jossa oireet tulevat pääosin vatsan alueelta. Migreeniä pidetään kroonisena, mikäli kohtauspäiviä kuukaudessa on enemmän kuin päänsärkyttömiä päiviä kolmen kuukauden ajan. Migreeniä seurataan päänsärkypäiväkirjojen avulla. (Ruskoaho ja muut 2023).

Kaikki päänsärkykohtaukset eivät ole migreeniä. Hyvin yleisestä jännityspäänsärystä puhutaan, kun se on puristavaa ja kipu molemmilla puolilla päätä. Kipu ei ole hyvin intensiivistä ja usein se helpottaa liikunnalla sekä tarvittaessa särkylääkkeillä (Atula 2023). Jännityspäänsärky yleensä johtuu niska-hartiaseudun lihasten jännityksestä ja stressistä. Yli puolet ihmisistä kokee jossain vaiheessa elämäänsä jännityspäänsärkyä (Kaniecki 2002). Tarkan migreenidiagnoosin varmistamiseksi on relevanttia tunnistaa migreenin ja muun tyyppisen päänsärlyn ero.

Migreenin kipu on luonteeltaan nosiseptiivista eli kipu on peräisin kudosaauriosta, ja siihen liittyvät tulehdukselliset reaktiot lisäävät kipuaistimusta. Osa migreenipotilaista saa kohtauksiin apua tavallisista tulehduskipulääkkeistä ja parasetamolista. Vaikeammissa tapauksissa joudutaan turvautumaan kohtauslääkkeinä käytettäviin triptaaneihin sekä estolääkkeisiin. Toistuvat tai hallitsemattomat migreenikohtaukset voivat myös johtaa lääkepäänsäryn kehittymiseen, mikä korostaa ennaltaehkäisevän ja kohtaushoidon merkitystä migreenin hoidossa. (Ruskoaho ja muut 2023.)

Migreeniin liittyy selkeä geneettinen alttius, ja osa tunnistetuista migreenigeeneistä vaikuttaa hermoston toimintaan tai verisuonten säätelyyn. Etenkin aurallinen migreeni on usein periytyvää. (Ruskoaho ja muut 2023.)

## 2.1 Migreenin patofysiologia

Migreenin patofysiologiasta on tehty viime vuosikymmenen aikana uusia havaintoja ja hypoteeseja. Huolimatta tähän mennessä kertyneestä tiedosta, migreenin patogeneesiä tai patofysiologiaa ei ole vielä täysin selvitetty ja ymmärretty. Migreenikivun oletetaan johtuvan aivokuoren verisuonten laajenemisesta, eli vasodilaatiosta.

Migreenin patofysiologian ytimessä on trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktivaatio, mikä johtaa verisuonten laajenemiseen (vasodilataatio) ja neuropeptidien, kuten kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP), vapautumiseen. CGRP toimii migreenissä merkittävänä nosiseptiivisen signaloinnin säätelijänä, mikä edistää kipuaistimusta ja verisuonten laajenemista. Migreenikohtausten aikana CGRP-pitoisuus kaulalaskimoveressä on koholla, ja pitoisuus normalisoituu kohtauksen jälkeen. Tämän neuropeptidin on havaittu olevan keskeinen tekijä migreenin kivun välittämisessä. (Ruskoaho ja muut 2023.)

Patofysiologian kannalta merkittävimpiä rakenteita ovat hypotalamus, aivokuori, trigeminushermon ja parasympaattisen hermoston verisuonia hermottava osa sekä tietyt aivorungon tumakkeet: raphte-tumakkeet ja locus coeruleus (Ruskoaho ja muut 2023). Trigemino-vaskulaarisen systeemin eli kolmoissuonijärjestelmän aktivaatiota on pidetty migreenin kivun, pahoinvoinnin ja valoarkuuden keskeisimpänä aiheuttajana. Pääasiassa aivot ovat tuntoaistittomia, mutta kolmoishermon gangliosta lähtee nosiseptiivinen hermoverkosto, jossa kolmoishermoston perifeeristen haarojen hermosyyt hermottavat kallon sisäisiä ja ulkoisia verisuonia sekä aivokalvoja. Kyseisten rakenteiden, erityisesti kovakalvon (keskushermoston uloin sidekudoksinen paksu kalvo), mekaaninen, sähköinen tai kemiallinen stimulaatio aiheuttaa migreenimäisen päänsäryn. Kolmoishermon ganglion keskushermoston yhdistyvät selkäytimen trigeminaalitumakkeen kaudaaliosassa (Sp5C) ja ylemmässä kaularangan selkäytimessä (kaulanikamat C1-C2) toisen asteen neuroneihin. Ne muodostavat trigeminokervikaalisen kompleksin. (Goadsby ja muut 2017.) Aktivaation vaikutuksesta nosiseptiivisistä säikeistä vapautuu verisuonia laajentavia neuropeptidejä, kuten kalsitoniinigeeniin liittyvää peptidiä (CGRP) ja aivolisäkkeen adenylyylisyklaasia aktivoivaa polypeptidiä (PACAP), jotka toimivat kovakalvon verisuonia laajentavina tekijöinä eli vasodilaattoreina. (Uddman ja muut 1993.)

CGRP:n määrä lisääntyy toistuvan stimulaation aikana sekä trigeminaaligangliossa että trigeminaalitumakkeen kaudaaliksessa, mikä korreloi migreenikohtausten aikana todettujen CGRP-tasojen nousun potilailla. Lisääntynyt CGRP vapautuminen ylläpitää sen

varastoitumista kyseisissä hermoston osissa, mikä saattaa olla keskeistä migreenin kroonistumisessa. PACAP toimii migreenissä samanlaisilla mekanismeilla ja lisääntyy nopeasti stimulaation alussa. Migreenikohtausten aikana PACAP-pitoisuudet veressä kohoavat ja palautuvat normaalitasolle kohtauksen jälkeen. PACAP vaikutukset välittyvät PAC1-reseptorin kautta ja aiheuttaa kallonsisäisten verisuonten laajenemista ja vaikuttaa hermoston kipureitteihin. PAC1-reseptorien ilmentyminen lisääntyy stimulaation myötä, mikä viittaa siihen, että PAC1 saattaa säädellä PACAP vapautumista negatiivisella palautemekanismissa. PAC1 kautta PACAP voi vaikuttaa sekä presynaptiseen PACAP neuropeptidin vapautumiseen, että postsynaptisten tapahtumien säätelemiseen, mikä edistää kipuaistimuksen voimistumista migreenin aikana. (Zhang ja muut 2019.)

Serotoniini (5-hydroksitryptamiini, 5-HT) aiheuttaa verisuonten supistumista, eli vasokonstriktiota. Matalat serotoniinitasot laajentavat verisuonia ja voivat siten käynnistää migreenin. On myös mahdollista, että serotoniini emäksisenä amiinina aiheuttaa aivojen pH-tasoissa muutoksia, mikä voi laukaista migreenikohtauksen. Normaalit endogeenisen serotoniinin tasot aivoissa estävät migreenipäänsärkyä. Tähän perustuu myös serotoniinin takaisinottoa estävien lääkkeiden käyttö migreenin estohoidossa sekä triptaanien käyttö kohtauslääkkeinä. (Aggarwal ja muut 2012.)

Suurin osa neuroneista, jotka sijaitsevat raphe-tumakkeissa ja kolmoishermostolmukkeessa, ovat serotonergisiä eli serotoniini toimii niissä välittäjäaineena. On havaittu, että rotan kolmoishermostolmukkeessa noin puolet neuroneista sisältää myös verisuonia laajentavaa typpioksidia. Onkin mahdollista, että serotoniini ja typpioksidi vapautuvat yhdessä. Matala serotoniinitaso johtaa siihen, että typpioksidi pääsee laajentamaan verisuonia liiallisesti, koska sillä ei ole vastavaikuttajaa. Vasodilaatio johtaa kipusignaalin syntyyn. On havaittu, että serotoniinin agonistit palauttavat selektiivisesti myös kohonneen CGRP pitoisuuden seerumissa normaaliksi. Yhteenvedona serotoniini vaikuttaa vasodilaattoreihin alentamalla CGRP tasoa ja vastustamalla typpioksidin vaikutusta. Serotoniini on myös selittävä tekijä hormonaalisessa migreenissä, sillä kuukautisten aikana estrogeenitasojen lasku vähentää serotoniinitasoa, mikä voi laukaista migreenin. (Aggarwal ja muut 2012.)

Migreenikohtauksen aikana endogeeninen serotoniinin varastointi verihiutaleissa heikentyy, ja serotoniinia vapautuu plasmaan, jolloin serotoniinipitoisuus seerumissa kasvaa (Izzati-Zade 2008).

Migreenin patofysiologiaan yhdistyy myös mitokondrion toiminta. Mitokondriot vaikuttavat verisuonten tonukseen eli jännitykseen stabiloimalla solunsisäisen kalsiumin ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ja reaktiivisten happiradikaalien (ROS) pitoisuuksia. Typpioksidi (NO), joka on voimakas vasodilaattori eli verisuonia laajentava aine, liittyy prosessiin mitokondrion hengitysketjun kautta. Mitokondrioiden hengitysketjun kompleksi IV eli sytokromi-c-oksidaasi (COX) pystyy sitomaan typpioksidia. Jos verisuonissa on COX:ia runsaasti, se voi sitoa typpioksidia niin, että verisuonten vasodilaatio estyy. Verihiutaleiden toiminnan häiriöt voivat muuttaa verisuonimekaniikkaa, esimerkiksi mitokondriossa toimivien entsyymien NADH-dehydrogenaasin, COX:in ja sitraattisyntaasin puutteen seurauksena. (Yorns ja Hardison 2013.)

Puutteellinen oksidatiivinen fosforylaatio mitokondrion sisäkalvolla, liiallinen happiradikaalien (ROS) tuotanto ja energiavaje vaikuttavat astrozyytteihin. Astrozyytit ovat veriaivoesteessä esiintyviä ioni- ja kemiallista tasapainoa sääteleviä hermotukisoluja. Ne poistavat reaktiivisia happiyhdisteitä. Mitokondrioiden toimintahäiriöistä johtuva energiavaje heikentää astrozyyttien optimaalista toimintaa, mikä lisää neuronien alttiutta CDS-ilmiölle. (Yorns ja Hardison 2013.) CDS-ilmiöön vaikuttaa hapettumista edistävien (pro-oksianttien) ja estävien (antioksidanttien) tasapaino. Antioksidantit estävät CDS-ilmiötä. Migreeniä laukaisevat mekanismit, kuten mitokondrion toimintahäiriöt, kalsiumista riippuvainen eksitotoksisuus ja NO-syntaasin toiminnan sivutuotteet aiheuttavat oksidatiivista stressiä. (Grinberg ja muut 2012.)

Sangiorgin ja muiden (1994) tutkimuksessa havaittiin, että aurattoman migreenin potilailla on mitokondrioentsyymien toimintahäiriöitä. Aurallista migreeniä sairastavilla potilailla löytyi Shimomuran ja muiden (1994) tutkimuksen mukaan verihiutaleissa alhaisempi taso superoksididismutaasientsyymiä (SOD), joka suojaa soluja oksidatiiviselta stressiltä, verrattuna kontrolliryhmään. Tämä viittaa siihen, että aurallisen migreenipotilaiden solut voivat olla herkempiä hapettumisvauroille.

### 2.1.1 Auran patofysiologia

Auran laukaisevat tekijät voivat liittyä käyttäytymiseen, ympäristöön, ruokavalioon, kemikaaleihin tai hormoneihin. (Aggarwal ja muut 2012.) Nämä tekijät vaikuttavat kipureseptoreita aktivoivien neuronien toimintaan, mikä johtaa aivojen tyvässä verisuonten supistumiseen, verenvirtauksen heikentymiseen ja vasodilatoivien aineiden, kuten

adenosiinin, ADP ja typpioksidin (NO), kertymiseen. Samalla kolmoishermit stimuloituvat, joka johtaa substanssi P ja CGRP vapautumiseen.

Migreeniauran hypoteesi perustuu masennuksen kaltaiseen ilmiöön aivokuorella, jota kutsutaan kortikaaliseksi leviäväksi depressioksi (CSD). CSD syntyy, kun sähköiset ja kemialliset signaalit stimuloivat aivokuorta. Se johtaa aivokuoren toiminnan kiihtymiseen, jota seuraa aivokuoren neuronien pitkäkestoinen depolarisaatio, joka leviää asteittain aivokuoren läpi. Sitä seuraa oligemia-aalto, jossa aivokuoren paikallinen verenkierto heikkenee. (Aggarwal ja muut 2012.)

Aurallisesta migreenistä kärsivillä potilailla verinäytteiden serotoniinipitoisuudet ovat matalammat verrattuna sekä aurattoman migreenin potilaisiin että migreeniä sairastamattomiin henkilöihin (Nagata ja muut 2006).

### 3 Magnesium

Magnesium on elimistölle välttämätön kivennäisaine, joka osallistuu lukuisiin biologisiin prosesseihin. Se liittyy solun energia-aineenvaihduntaan, hermoston toiminnan säätelyyn ja ylläpitää verisuonten sävyä. Magnesium osallistuu myös luurankolihas- ja sydänlihaksen toimintaan säatelemällä lihassolujen supistumista ja rentoutumista. Sen merkitys lihasten toiminnassa perustuu erityisesti sen rooliin kalsiumin ( $\text{Ca}^{2+}$ ) vastavaikuttajana. (Mauskop ja Varughese 2012). Magnesium toimii kofaktorina yli 300 entsymaattisessa reaktiossa vaikuttaen pääasiassa ATP:n tuotantoon ja varastointiin. Täysjyväviljatuotteet, maitovalmisteet, kasvikset, sisäelimet ja liha sisältävät magnesiumia. (Dolati ja muut 2020.)

Magnesium imeytyy suoliston epiteelikanavien kautta ja reabsorboituu kalsiumin kanssa munuaisten nousevassa lingossa sekä distaalisen tubulusen kanavissa. Ionisoitua magnesiumia ( $\text{Mg}^{2+}$ ) säädellään lisäkilpirauhashormonien välityksellä. Aikuisen elimistössä on noin 25-35 g magnesiumia, josta noin 53 % sijaitsee luustossa ja noin 46 % solujen sisällä lihaksissa ja muissa kudoksissa. Vain 1-2 % on solunulkoisessa tilassa, josta se on mitattavissa verikokeilla. Näin ollen verikokeet eivät heijasta kehon todellisia magnesiumivarastoja (Domitrz ja Cegielska 2022; Mauskop ja Varughese 2012). Normaali veriplasman magnesiumipitoisuus on 0,7-1,05 mmol/l terveillä ihmisillä. (Dolati ja muut 2020.)

Magnesiumin puutos eli hypomagnesimia on harvinaista terveillä ihmisillä. Sen sijaan puutostila on löydetty potilailta, joilla esiintyy alkoholismia tai on kroonisia sairauksia, kuten sydän- ja verisuonitauteja, diabetes tai keliakia. Magnesiumin puute esiintyy yleensä yhdessä muiden elektrolyyttihäiriöiden, kuten hypokalemian, hyponatremian, hypokalsemian ja hypofosfatemian kanssa. Jotkin lääkkeet, kuten diureetit, aminoglykosidit ja digoksiini voivat vaikuttaa magnesiumin imeytyvyyteen. (Innerarity 2000.)

### 3.1 Magnesiumin rooli migreenin patofysiologiassa

Magnesiumin puute migreenin patofysiologiassa vaikuttaa välittäjäaineiden erityksen muutoksiin, verihutaleiden aggregaation lisääntymiseen ja aivokuoren laaja-alaisen depolarisaation eli kortikaalisen levinneisyysaallon (CSD) käynnistymiseen. (Dolati ja muut 2020.) Kortikaalinen leviävä depressio (CSD) on harmaan aineen alueella etenevä vaimenemisaalto, joka tilapäisesti estää hermokudoksen sähköisen toiminnan ionitasapainon häiriintymisen seurauksena. Se on yhdistetty migreeniauraan.

Magnesiumionit ( $Mg^{2+}$ ) osallistuvat N-metyyli-D-aspartaatti eli NMDA-glutamaattireseptorien säätelyyn toimien salpaajina, mikä estää kalsiumvirran neuroneihin ja ehkäisee kipusignaalien herkistymistä. Tarkoituksena on ylläpitää kalsiumtasapainoa. NMDA-reseptorien aktivaatio liittyy migreenikohtausten aikana CSD-ilmiöön. Magnesiumin sitoutuminen reseptoriin estää aivojen kiihdyttävää glutamatergistä signaalinvälitystä. Teoriassa alhainen magnesiumtaso voi voimistaa glutamatergista neurotransmissiota, luoden suotuisat olosuhteet eksitotoksisuudelle, mikä puolestaan voi aiheuttaa oksidatiivista stressiä ja johtaa hermosolujen kuolemaan. Epänormaali glutamaterginen neurotransmissio on yhdistetty migreeniin. Aivojen magneettisella resonanssispektroskopialla (MRS) on osoitettu, että migreenipotilailla on sekä kohtausten aikana että niiden välillä alentuneet magnesiumtasot. (Kirkland ja muut 2018.)

Magnesiumin puutos voi lisätä substaatti P:n vapautumista, jonka oletetaan vaikuttavan sensorisiin hermosäikeisiin aiheuttaen päänsärkytunteuksia (Innerarity 2000).

Magnesiumilla on vaikutuksia serotoniinireseptorien affiniteettiin aivojen verisuonten sileissä lihaksissa.  $Ca^{2+}$  sekä  $Mg^{2+}$ -pitoisuuden lasku edistää serotoniinin vapautumista (Peters ja muut 1988). Ionisoidun magnesiumipitoisuuden nousu vähentää laskimoiden spontaania supistustoimintaa ja vaikuttaa serotoniinin aiheuttamiin vasteisiin vähentämällä solunsisäisen kalsiumin saatavuutta, joka toimii 5-HT-välitteisissä verisuonten supistuksissa (Goldstein ja Zsotér 1978). Jos aivoverisuonet supistuvat liikaa, verenvirtaus heikkenee ja vasodilaatioon johtavat mekanismit käynnistyvät.

### 3.2 Magnesium vaikutus migreenin ennaltaehkäisyyn sekä kohtauksen kipuun ja oireisiin

Kansallisten ravitsemussuositusten mukaan magnesiumin suositeltu päivittäinen saanti on miehille 350 mg ja naisille 300 mg. 1-3 vuotiaille lapsille vastaava suositus on 170 mg/vrk ja 4-10 vuotiaille 230 mg/vrk sukupuolesta riippumatta. 11-17 vuotiaille pojille suositus on 300 mg/vrk ja vastaavasti tytöille 250 mg/vrk, sitä vanhemmille pätevät aikuisten suositukset. (Valtion ravitsemusneuvottelu kunta, 2024.) USHC (United States Headache Consortium) luokittelee magnesiumin suositeltavaksi makroravinteeksi migreenin ennaltaehkäisyssä.

Hormoneja pidetään yhtenä yleisimpänä migreenikohtauksen aiheuttajana, ja kaikkia kolmea estrogeenireseptorialatyyppeä ilmennetään migreeniin liittyvissä nosiseptiivisissä reiteissä keskushermostossa sekä trigeminaaligangliossa (Krause ja muut 2021). Estrogeenin vaikutusta migreeniin ei ole kuitenkaan täysin vielä ymmärretty. Kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin magnesiumin vaikutusta hormonaaliseen migreeniin 20 potilaan ryhmässä. Potilaille annettiin suun kautta joko 360 mg magnesiumia tai plaseboa päivittäin kahden kuukauden ajan. Toisena hoitokuukautena päänsärkykipujen voimakkuus väheni molemmissa ryhmissä, mutta magnesiumia saaneilla potilailla kipu väheni merkittävämmiin kipuindeksiin (asteikko 0-10) perusteella mitattuna. Ainoastaan magnesiumia saaneessa ryhmässä päänsärkypäivien määrä väheni. Neljän kuukauden seurannan jälkeen kipuindeksiin tulokset osoittivat kivun lievittymistä magnesiumia saaneilla potilailla. Solunsisäiset magnesiumin ( $Mg^{2+}$ ) pitoisuudet nousivat magnesiumhoidon aikana lymfositteissä ja granulocyteissa (polymorfonukleaarisisissa soluissa), kun taas plasmassa ja punasoluissa ei havaittu muutoksia. Tulokset viittaavat, että magnesiumlisä voi vähentää hormonaalisen migreenin oireita sekä kivun voimakkuutta että esiintyvyyttä. (Facchinetti ja muut 1991.)

Useiden tutkimusten mukaan suun kautta otettu magnesium näyttää olevan tehokas hoitomuoto migreenin ennaltaehkäisyyn. Peikertin ja muiden (1996) tutkimuksessa 81 18-65-vuotiasta potilasta saivat 12 viikon ajan 600 mg magnesiumia tai lumelääkettä päivittäin. Viikkoina 9-12 migreenikohtaukset vähenivät 41.6 % magnesiumia saaneilla potilailla verrattuna 4 viikon peruskauteen ennen hoidon aloittamista. Korkeista magnesiumipitoisuuksista johtuen 18.6 %:lla potilaista esiintyi ripulia sekä 4.7 % suolen ärsytystä. Toisessa tutkimuksessa aurattoman migreenin potilaille annettiin myös 600 mg magnesiumia päivittäin kolmen kuukauden ajan, ja tuloksena migreenikohtausten tiheys,

vaikeusaste sekä visuaalisessa hermoimpulssitutkimuksessa (aivojen sähköinen aktiivisuus) mitattu P1-amplitudi vähenivät verrattuna ennen hoitoa mitattuihin arvoihin (Köseoglu ja muut 2008). Kolmannessa tutkimuksessa migreenipotilaille (potilaista 53 %:lla aurallinen ja 47 %:lla auraton migreeni) annettiin magnesiumoksidia 500 mg päivässä kolmen kuukauden ajan kohtauslääkkeiden lisäksi. Ensimmäisenä kuukautena lumeryhmään verrattuna ei ollut merkittävää eroa kohtauksien tiheydessä, mutta kolmantena kuukautena kohtauksien määrä väheni vaikeasta, keskivaikeasta ja lievästä migreenistä kärsivien potilaiden kohdalla merkittävästi verrattuna kontrolliryhmään. (Ardalani ja muut 2016.) Tutkimuksia on koottuna taulukkoon 1.

Akuutin kohtauksen pysäyttämiseksi tutkittiin magnesiumin vaikutusta. Bigal ja muiden (2002) kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin magnesiumsulfaatin ( $MgSO_4$ ) vaikutusta akuutin aurallisen ja aurattoman migreenin hoitoon yli 18-vuotiailla. Tutkimukseen osallistui 60 potilasta molemmista migreeniluokista, jotka satunnaisesti saivat kohtauslääkkeenä joko 1000 mg magnesiumsulfaattia suonensisäisesti liuotettuna suolaliuokseen tai lumelääkkeenä fysiologista suolaliuosta. Aurattoman migreenin ryhmässä magnesiumsulfaatilla ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta kivun lievitykseen tai pahoinvoinnin helpottamiseen verrattuna lumelääkkeeseen. Valo- ja ääniherkkyyden intensiteetti kuitenkin väheni merkittävästi magnesiumsulfaattia saaneilla potilailla. Aurallisen migreenin ryhmässä magnesiumsulfaatti vähensi tehokkaasti kipua ja muita migreenioireita kontrolliryhmään verrattuna. Pieni osa potilaista koki edelleen auraoireita tunnin kuluttua magnesiumsulfaatin annosta, jolloin heille annettiin muita kohtauslääkkeitä. Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että magnesiumsulfaatti voi olla hyödyllinen hoitomuoto aurallisen migreenin oireiden lievittämisessä ja mahdollisesti lisähoitona aurattoman migreenin tiettyjen oireiden, kuten valo- ja ääniherkkyyden, hallinnassa. (Bigal ja muut 2002.)

On mahdollista, että migreenipotilailla on systeeminen magnesiumin puute, joka altistaa migreenikohtauksille. Trauninger:in ja muiden tutkimuksessa (2002) huomattiin, että suun kautta annetun magnesiumlaktaatin jälkeen migreenipotilailla oli merkittävästi alhaisempi virtsan magnesiumeritys verrattuna terveisiin. Se viittaa siihen, että migreenipotilailla keho säästää magnesiumia. Seeruminäytteissä ei ollut merkittäviä eroja koe- ja kontrolliryhmän välillä.

Yhteenvetona voidaan todeta, että magnesiumlisillä on hyötyä sekä akuutin että ennaltaehkäisevän migreenin hoidossa. Edeltävien tulosten nojalla ennaltaehkäisevässä

hoidossa magnesiumia tulee syödä päivittäin vähintään kolmen kuukauden ajan halutun vasteen takaamiseksi.

**Taulukko 1.** Yhteenveto kliinisistä tutkimuksista magnesiumin vaikutuksesta migreenin hoitoon.

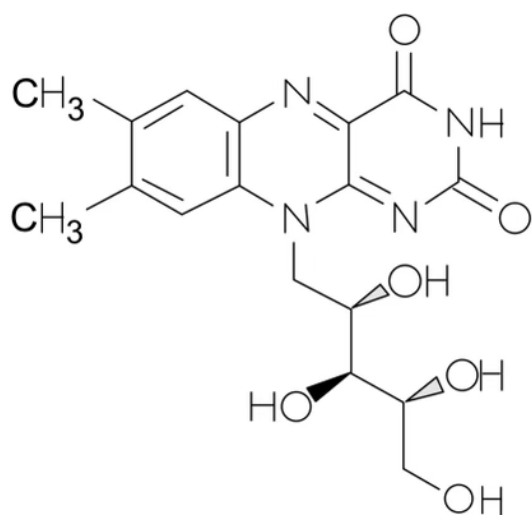
Tutkijat	Otanta (n)	Annos (per päivä)	Tulokset
Facchinetti ja muut (1991)	20	360 mg suun kautta	Migreenien esiintymistiheys väheni vain magnesiumia saaneilla potilailla. Kohtausten intensiteetti väheni molemmissa kontrolli- ja koeryhmässä.
Bigal ja muut (2002)	60	1000 mg MgSO <sub>4</sub> suonensisäisesti kohtauslääkkeenä	Magnesiumsulfaatti vähensi aurallisen migreenin valo- ja ääniherkkyys auroireita. Kipuun ei todettu olevan vaikutusta.
Peikert ja muut (1996)	81	600 mg suun kautta	Migreenikohtauspäivät vähenivät 41,6 % 9-12 viikon hoitojakson jälkeen.
Köseoglu ja muut (2008)	40	600 mg suun kautta	Migreenin esiintymistiheys väheni hoitojakson jälkeen. Myös kohtausten voimakkuus heikkeni.
Ardalani ja muut (2016)	100	500 mg suun kautta	Migreenin esiintymistiheys väheni merkittävästi hoitojakson jälkeen verrattuna kontrolliryhmään.

Khani ja muut (2021)	Ryhmä B, n=70. Ryhmä C, n=70.	Ryhmä B, 500 mg magnesium + 400 mg valproaatti suun kautta. Ryhmä C, 500 mg magnesium suun kautta	Molemmissa ryhmissä havaittiin merkittävä vähentyminen kohtauspäivissä, kohtauksien voimakkuuksissa ja kestossa. Esiintymistiheys väheni ryhmässä B 72 %, kun puolestaan ryhmässä C noin 43 % kolmen kuukauden hoitojakson jälkeen.
Karimi ja muut (2021)	63	500 mg suun kautta	Migreenikohtauspäivät vähenivät noin 73 % ja kohtausten lukumäärä noin 66 % kahden kuukauden hoitojakson jälkeen.
Tarighat Esfanjani ja muut (2012)	68	500 mg suun kautta	12 viikon hoitojakson jälkeen kohtauksien määrä väheni noin 67 % ja migreenipäivien noin 75 %. Myös kohtauksien voimakkuudet heikkenivät.

## 4 Riboflaviini

Riboflaviini, joka tunnetaan myös vesiliukoisena vitamiini B<sub>2</sub>:na, osallistuu energia-aineenvaihduntaan. Se osallistuu soluhengitykseen, jossa rasvoja, proteiineja ja hiilihydraatteja glukoosiksi, jota muunnetaan soluhengityksessä ATP:n välityksellä energiaksi. Riboflaviini toimii koentsyymien flaviinimononukleotidin (FMN) ja flaviiniadeniinidinukleotidin (FAD) esiasteena, jotka toimivat mitokondriossa oksidatiivisessa fosforylaatioissa elektroninsiirtäjinä NAD<sup>+</sup> ja NADP<sup>+</sup>:n kanssa. Näiden koentsyymien avulla se toimii myös immuunipuolustusreaktioissa antioksidanttina ja edistää ihon, limakalvojen ja punaisten verisolujen toimintaa. Riboflaviini on välttämätön normaalille kehitykselle, imetykselle, fyysiselle suorituskyvylle ja lisääntymiselle. (Mahabadi ja muut 2024.)

Riboflaviinin puutostila on harvinainen, mutta sitä voi esiintyä vakavan aliravitsemuksen ja kroonisen alkoholismin yhteydessä. Se ilmenee epäspesifisillä oireilla, kuten heikkoudella, kurkkukivulla, limakalvotulehduksilla, huulihalkioilla ihotulehduksilla ja anemialla. Edes suurilla annoksilla riboflaviinilisä ei ole havaittu aminohappojen toimintaan liittyvän alaniiniaminotransferaasin arvojen nousua tai maksatoksisuutta. (McNulty ja muut 2023.)



**Kuva 1.** Riboflaviinin kemiallinen rakenne

#### 4.1 Riboflaviinin rooli migreenin patofysiologiassa

Mitokondrion metaboliaan vaikuttavasta riboflaviinista voi olla hyötyä migreenin ennaltaehkäisevässä hoidossa. Kun aivojen mitokondrioissa varastoitu energiaa vähenee, kolmoissuonijärjestelmän aktivaatioon liittyvät biokemialliset muutokset johtavat migreenikohtaukseen.

Epänormaali mitokondrion toiminta, kuten puutteellinen oksidatiivinen fosforylaatio ja liiallinen happiradikaalien tuotanto johtavat energiahäiriöihin neuroneissa ja astrozyyteissa. Astrozyytit ovat hermoston homeostaattisia soluja, jotka voivat säädellä esimerkiksi ionipitoisuuksia. Se voi synnyttää migreenille tyypillisen laaja-alaisen depressioaallon aivoissa. Riboflaviini toimii esiasteena mitokondrioentsyymien synteesissä, jotka osallistuvat oksidatiiviseen fosforylaatioon. Tästä syystä sen puutos voi laukaista migreenikohtauksen. Lisäksi NADH-CoQ-reduktaasin puutetta on hoidettu riboflaviinilla, mikä korostaa sen merkitystä mitokondrioiden energiantuotannon tukemisessa. (Yorns ja Hardison 2013.)

Riboflaviinilisällä voidaan nostaa mitokondrion sisäisiä FAD-tasoja, mikä voi kompensoida migreenipotilailla mahdollisesti heikentynyttä mitokondrion toimintaa. Riboflaviini vaikuttaa myös glutamaatin eksitotoksisuuteen estämällä hermosolujen sisäisen glutamaatin vapautumisen. Lisäksi riboflaviini säätelee tryptofaani-kineuriinireittiä, joka tuottaa kineuriineiksi kutsuttuja neuroaktiivisia yhdisteitä. Nämä yhdisteet vaikuttavat glutamaatin reseptoreihin ja säätelevät glutamaatin eksitotoksisuutta. (Marashly ja Bohlega 2017.)

Riboflaviini saattaa vaikuttaa antioksidantientsyyminä toimivaan superoksididismutaasiin (SOD). Wang:in ja muiden (2011) tutkimuksessa todettiin, että riboflaviinihoito voi nostaa sydänlihassolujen SOD-aktiivisuutta diabetekseen liittyvässä kardiomyopatiassa. Toisessa tutkimuksessa Yu ja muut (2016) totesivat, että riboflaviinihoito rottamallissa estää vatsan aortan aneurysmaa aktivoimalla endogeenisesti SOD:ta aneurysman seinämissä. Se vähentää ROS-tasoja.

## 4.2 Riboflaviinin vaikutus migreenin ennaltaehkäisyyn sekä kohtauksen kipuun ja oireisiin

Riboflaviinin päivittäinen saantisuositus ruoasta on miehille ja naisille noin 1,6 mg/vrk. 1-3 vuotiaille lapsille vastaava suositus on 0,6 mg/vrk, 4-6 vuotiaille 0,7 mg/vrk ja 7-10 vuotiaille 1,0 mg/vrk sukupuolesta riippumatta. 11-14 vuotiaille pojille suositus on 1,4 mg/vrk ja vastaavasti tytöille 1,3 mg/vrk, sitä vanhemmille pätevät aikuisten suositukset. (Valtion ravitsemusneuvottelukunta, 2024). Etenkin vegaaneille suositellaan riboflaviinilisiä. Tutkimusten mukaan riboflaviinilisiä migreenin hoidossa on myös hyvin siedetty.

Boehneken ja muiden (2004) avoimessa tutkimuksessa 23:lle potilaalle annettiin 400 mg/päivä riboflaviinikapseleita kolmen kuukauden ajan. Migreenipäivien esiintymistiheyttä ja kohtausten kestoa sekä intensiteettiä tutkittiin kuuden kuukauden hoitajaksoilla. Tutkimus aloitettiin neljän viikon lääkkeettömällä vertailujaksolla, jota seurasi kolmen kuukauden hoitajakso. Tulokset koottiin, jonka jälkeen potilaat kirjasivat tuloksia vielä seuraavat kolme kuukautta ilman päivittäistä riboflaviiniannosta. Tutkimuksen ajan potilaat pitivät migreenipäiväkirjaa, jossa arvioitiin asteikolla 1-5 kipu, oireet ja mahdollinen täsmä- eli kohtausten kipulääkitys. Tuloksista havaittiin, että riboflaviinin käyttö vähensi kohtausten esiintyvyyttä. Kohtauspäivät vähenivät vertailujakson neljästä päivästä kuukaudessa kahteen päivään kuukaudessa kolmen ja kuuden kuukauden jälkeen. Täsmälääkityksen tarve väheni 42,9 % verrattuna hoitajaksoon. Kohtauksien kestot ja intensiteetit eivät muuttuneet merkittävästi. (Boehnke ja muut 2004.)

Rahimdel ja muiden (2015) yksöissokkotutkimuksessa 90 migreenipotilasta jaettiin kahteen ryhmään, jossa toisessa ryhmässä potilaat saivat riboflaviinikapseleita 400 mg/päivä kolmen kuukauden ajan, kun toinen ryhmä sai natriumvalproaattia. Potilaat tutkittiin tutkimuksen alussa sekä 4, 8 ja 12 viikon jälkeen. Tutkittavia parametreja oli migreenikipu, kohtausten esiintyvyys ja kohtausten vakavuus. Tulokset osoittivat, että kohtausten esiintyvyys, kesto ja vakavuus väheni molemmissa potilasryhmissä. Kohtausten esiintymistiheys väheni keskimäärin noin 73 %. Natriumvalproaatilla ja riboflaviinilla ei ollut merkittävää eroa tutkittavissa parametreissa, mutta riboflaviinilla havaittiin vähemmän komplikaatioita ja sivuvaikutuksia. (Rahimdel ja muut 2015.)

Condò:n ja muiden (2009) tutkimuksessa riboflaviinin vaikutusta lapsipotilaisiin tutkittiin otannalla, joka koostui 16 pojasta ja 25 tytöstä, iältään 8–18 vuotta. 51,2 % potilaista saivat 200 mg/päivässä riboflaviinia, kun taas 48,8 % saivat tupla-annoksen 400 mg. Määrät

valikoitiin satunnaisesti. Potilaat pitivät kirjaa kohtausten määrästä, oireista ja mahdollisesta muusta lääkityksestä. Riboflaviinia annettiin 3, 4 tai 6 kuukauden ajan. Tutkimus toteutettiin kolmen kuukauden jaksoissa: perusjakso ilman ennaltaehkäiseviä lääkkeitä, riboflaviinihoitajakso ja seurantajakso riboflaviinihoidon jälkeen. Potilaista 42,5 %:a saivat täyden vasteen hoidosta, eli kohtausten esiintymistiheys väheni vähintään 50 %. 17,5 %:lla potilaista esiintymistiheys hoitajaksoilla väheni 25-50 %:a verrattuna perusjaksoon. Pidempi riboflaviinihoitajakso paransi vastetta. Lisäksi kohtausten intensiivisyys, auraoireet ja niiden kesto sekä kohtauslääkkeiden tarve väheni hoitajakson aikana. 200 mg ja 400 mg päiväannoksella ei huomattu merkityksellistä eroa tuloksissa, eikä myöskään sukupuoli, iällä tai migreenityypillä. Yhteenvetona voidaan sanoa, että riboflaviinista on hyötyä lasten ja nuorten migreenin hoidossa, sillä kokonaisuudessaan 77,1 % potilaista ilmoitti riboflaviinin vähentävän kohtauksia ja niiden intensiteettiä. (Condò ja muut 2009.)

Riboflaviinin vaikutuksesta on ristiriitaisia tuloksia. Osa potilaista ei saanut vastetta riboflaviinihoidosta, kun taas osalla kohtaukset vähenivät yli 50 %. Hoidon tehokkuus voi riippua myös riboflaviinin annostuksesta. Bruijn ja muiden (2010) tutkimuksessa 50 mg/päivä annostus ei vähentänyt kohtauspäiviä lapsipotilaille. Eri tutkimuksia ja niiden tuloksia on koottu taulukkoon 2.

**Taulukko 2.** Yhteenveto kliinisistä tutkimuksista riboflaviinin vaikutuksesta migreenin hoitoon.

Kirjailija	Otanta (n)	Annos (per päivä), suun kautta	Tulokset
Boehnke ja muut (2004)	23	400 mg	Riboflaviini vähensi migreenikohtausten esiintymistiheyttä (50 %)
Rahimdel ja muut (2015)	90	400 mg	Riboflaviini vähensi migreenikohtausten esiintymistiheyttä (73 %), kohtausten kestoja ja voimakkuutta
Condò ja muut (2009)	41	200 mg tai 400 mg	Riboflaviini vähensi lapsipotilaille migreenikohtausten

			esiintymistiheyttä (77,1 %) ja kohtausten intensiteettiä
Bruijn ja muut (2010)	42	50 mg	Migreenikohtausten esiintymistiheys ei vähentynyt lapsipotilailla riboflaviinihoidon aikana. Toisaalta jännityspäänsärkytiheys väheni.
Schoenen ja muut (1998)	55	400 mg	56 %:lla potilaista kohtausten esiintymistiheys väheni vähintään 50 %:a riboflaviinihoidolla. Koko riboflaviiniryhmässä kohtaukset vähenivät keskimäärin 47,8 %:a.
MacLennan ja muut (2008)	48	200 mg	Noi 44 %:lla lapsipotilaista kohtausten esiintymistiheys väheni vähintään 50 %:a riboflaviinihoidolla.
Di Lorenzo ja muut (2009)	40, josta 29:llä löydettiin mtDNA:sta H-haplotyyppi, joka eroaa muista energiametabolialtaan.	400 mg	40 %:a potilaista sai vasteen riboflaviinista. Vasteen saaneista 67,5 % ei omannut H-haplotyyppiä.

## 5 Magnesiumin, riboflaviinin ja ubikinonin yhteisvaikutus migreenin hoidossa

Ubikinoni Q10 on rasvaliukoinen, vitamiinin kaltainen koentsyymi, joka toimii keskeisenä osana solujen energia-aineenvaihduntaa ja antioksidanttina. Ubikinonia valmistetaan fenyylialaniinista ja tyrosiinista, ja sitä esiintyy sekä eläin- että kasvisoluissa. Ubikinonia esiintyy kaikissa solukalvoissa ja veressä, ja se on ainoa endogeeninen lipidien antioksidantti. Q10-lisäravinteet ovat hyvin siedettyjä ja turvallisia, eivätkä ne aiheuta merkittäviä haittavaikutuksia. (Gaul ja muut 2015.)

Mitokondrioissa syntyy reaktiivisia happiyhdisteitä, kuten vetyperoksidia (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Liiallinen happiradikaalien tuotanto aktivoi kolmoissuonijärjestelmää. Ubikinoni Q10 toimii antioksidanttina vetyperoksidia vastaan ja linkittyy migreeniin vähentämällä matriksin metalloproteinaasi-9:n (MMP-9) ja sytokiinien ilmentymistä. MMP-9 pilkkoo soluväliaineen komponentteja. Migreenissä kohonnut MMP-9-taso kohonnut taso liittyy veriaivoesteen toimintahäiriöön ja edistää hermotulehdusta, mikä pahentaa migreenikohtauksia. (Nattagh-Eshtivani ja muut 2018.)

Magnesium ja riboflaviini ovat tärkeitä kompleksi I ja kompleksi II komponentteja elektroninsiirtoketjussa mitokondrion sisäkalvolla. Ubikinoni on myös olennainen osa mitokondrioiden sisäkalvon hengitysketjua, jossa se toimii elektroninsiirtäjänä siirtäen elektroneja kompleksilta I/kompleksilta II sytokromi C:lle. (Talandashti ja muut 2024.)

C. Gaulin ja muiden (2015) tutkimuksessa arvioitiin magnesiumin, riboflaviinin ja ubikinonin (koentsyymi Q10) yhdistelmän vaikutusta migreenin ennaltaehkäisyssä kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 130 potilasta (ikä 18–65 vuotta), joilla oli vähintään kolme migreenikohtausta kuukaudessa. Tutkittavissa oli aurallisesta sekä aurattomasta migreenistä kärsiviä potilaita. Ennaltaehkäisevänä hoitona käytettiin yhdistelmäravintolisää, jota annosteltiin kolmen kuukauden ajan, minkä jälkeen seurasi neljän viikon mittainen jakso ilman ravintolisähoitoa.

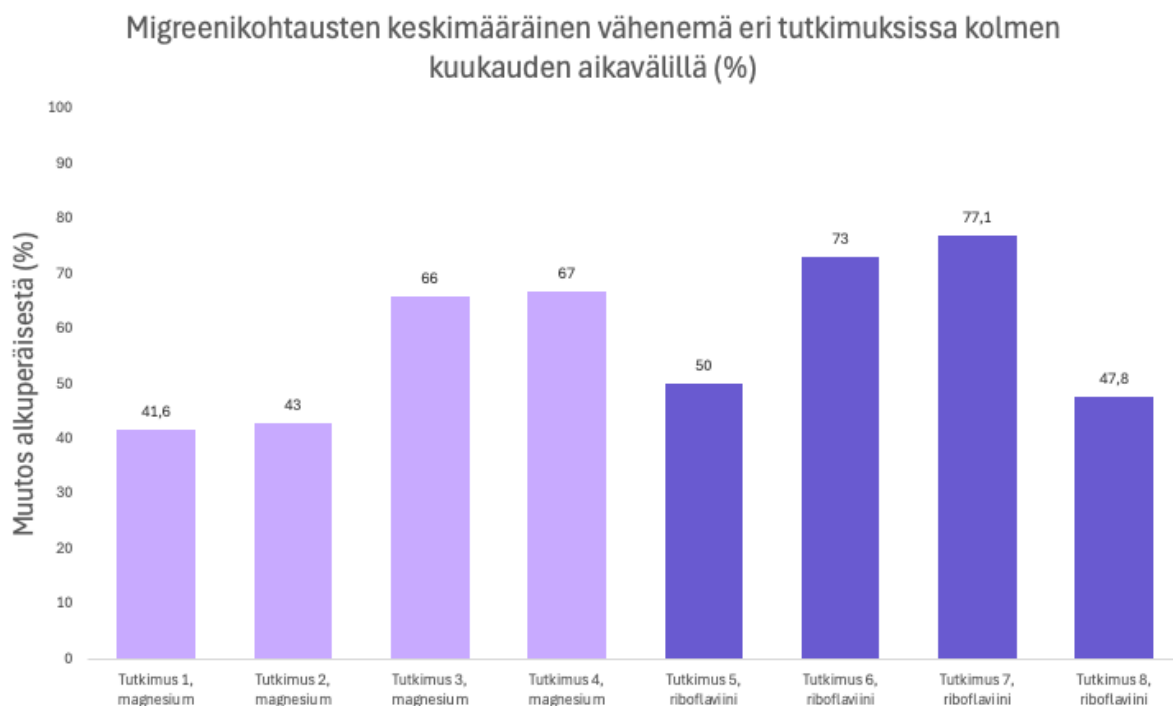
Käytetty ravintolisä (Investigational Nutritional Product, INP) oli EU-säädösten mukainen erityisravinnoksi luokiteltu valmiste (Migravent®, Dolovent®). Sen päivittäinen annos sisälsi 400 mg riboflaviinia, 600 mg magnesiumia ja 150 mg koentsyymi Q10:tä sekä monivitamiineja ja hivenaineita.

Hoidon avulla migreenipäivien määrä väheni lähtötason 6,2 päivästä 4,4 päivään hoitojakson lopussa, mikä on 1,8 migreenipäivää vähemmän per kuukausi. Lumeryhmässä vastaava arvo oli 1,3 päivää. Sen sijaan migreenipäivien suurimman kivun intensiteetti väheni merkitsevästi aktiiviryhmässä (0,24 pistettä kolmiportaisella asteikolla) verrattuna lumehoitoon (0,06 pistettä,  $p = 0,03$ ).

Tutkimus osoitti, että magnesiumin, riboflaviinin ja ubikinonin yhdistelmä voi vähentää migreenipäivien määrää ja lievittää migreenin voimakkuutta. Vaikka kohtausten esiintymistiheyden vähentyminen ei ollut tilastollisesti merkitsevä, intensiteetin vähenemä tukee hoidon mahdollista hyödyllisyyttä kliinisessä käytössä migreenin hallinnassa. (Gaul ja muut 2015.)

## 6 Yhteenveto

Migreenin patofysiologia liittyy monimutkaisiin hermoston ja verisuoniston vuorovaikutuksiin, joissa trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktivaatio ja sitä stimuloiva oksidatiivinen stressi ovat keskeisiä. Magnesium ja riboflaviini vähentävät kohtauksien määrää kuukausitasolla. Ne eivät kuitenkaan yksinään poista kohtauksia, mutta vähentämällä kuukausittaisten migreenikohtausten määrää jopa 70 %:a, voi niillä olla positiivinen vaikutus potilaan elämänlaatuun. Ravintoaineet vähensivät migreenikohtausten esiintymistä jo kuukauden käytön jälkeen, mutta paras vaste saavutettiin kolmen kuukauden jälkeen. Pidemmällä aikavälillä kohtaukset eivät vähentyneet merkittävästi enempää.



**Kuva 2.** Pylväsdiagrammi magnesiumin (vaaleat pylväät) ja riboflaviinin (tummat pylväät) vaikutuksesta migreeniin. Pylväät kuvastavat migreenikohtausten keskimääräistä vähenemää eri tutkimuksissa kolmannen kuukauden aikana verrattuna lääkkeettömään perusjaksoon. Tutkimus 1 Peikert ja muut (1996), tutkimus 2 Khani ja muut (2021), tutkimus 3 Karimi ja muut (2021), tutkimus 4 Tarighat Esfanjani ja muut (2012), tutkimus 5 Boehnke ja muut (2004, tutkimus 6 Rahimdel ja muut (2015), tutkimus 7 Condò ja muut (2009), tutkimus 8 Schoenen ja muut (1998).

Pylväsdiagrammista (kuva 2.) voidaan havaita, että molemmat ravintoaineet vähensivät migreenikohtausten esiintymistä kolmen kuukauden käytön jälkeen. Vaikka saman ravintoaineen välillä esiintyi hajontaa, kaikissa tapauksissa kohtausten määrä väheni vähintään 40 % alkuperäisestä, mikä voi olla merkittävä helpotus potilaille, joilla migreeni on toistuva ja toimintakykyä heikentävä.

Vaste magnesiumiin ja riboflaviiniin saattaa olla henkilökohtaista. Siihen voi vaikuttaa myös muut ruokavaliotekijät, sillä näitä ravintoaineita saadaan ensisijaisesti ruuasta eikä lisäravinteista. Näyttäisi kuitenkin siltä, että migreenin estossa suurempi magnesiumin ja riboflaviinin saanti voi olla merkityksellinen, vaikka ei olisikaan puutetta siitä. Migreenin hoito on tyypillisesti monitekijäinen prosessi, jossa lääkitys, elämäntavat, ruokavalio ja muut hoitokeinot muodostavat yhdessä optimaalisen kokonaisuuden. Magnesium- ja riboflaviinilisät toimivat tukena migreenin ennaltaehkäisyssä tarjoten turvallisen ja hyvin siedetyn vaihtoehdon osana laajempaa hoitoa.

## Lähteet

- Aggarwal, M., Puri, V. & Puri, S. (2012) Serotonin and CGRP in Migraine. *Ann Neurosci* **19**:88–94.
- Atula, S. (2023) *Lääkärikirja Duodecim*. 2024 Kustannus Oy Duodecim.
- Bigal, M. E., Bordini, C. A., Tepper, S. J. & Speciali, J. G. (2002) Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia Int J Headache* **22**:345–353.
- Boehnke, C., Reuter, U., Flach, U., Schuh-Hofer, S., Einhäupl, K. M. & Arnold, G. (2004) High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: An open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* **11**:475–477.
- Bruijn, J., Duivenvoorden, H., Passchier, J., Locher, H., Dijkstra, N. & Arts, W.-F. (2010) Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: A preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia Int J Headache* **30**:1426–1434.
- Condò, M., Posar, A., Arbizzani, A. & Parmeggiani, A. (2009) Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain* **10**:361–365.
- Di Lorenzo, C., Pierelli, F., Coppola, G., Grieco, G. S., Rengo, C., Ciccolella, M., ... Schoenen, J. (2009) Mitochondrial DNA haplogroups influence the therapeutic response to riboflavin in migraineurs. *Neurology* **72**:1588–1594.
- Dolati, S., Rikhtegar, R., Mehdizadeh, A. & Yousefi, M. (2020) The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biol Trace Elem Res* **196**:375–383.
- Domitrz, I. & Cegielska, J. (2022) Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine-From Theory to Practice. *Nutrients* **14**.
- Facchinetti, F., Sances, G., Borella, P., Genazzani, A. R. & Nappi, G. (1991) Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: Effects on intracellular magnesium. *Headache* **31**:298–301.
- Gaul, C., Diener, H.-C. & Danesch, U. (2015) Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain* **16**:516.
- Ghasem Fattahzadeh Ardalani, E. G. (2016) Relation between Serum Magnesium Level and Severity and Frequency of Migraine Headache Attacks. *Journal of Applied*

- Pharmaceutical Science (Vsk. Volume: 6, ss. 145–147). Issue: 6. Noudettu osoitteesta [https://japsonline.com/bib\\_files/abstract.php?article\\_id=japs1909](https://japsonline.com/bib_files/abstract.php?article_id=japs1909)
- Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C. & Akerman, S. (2017) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* **97**:553–622.
- Goldstein, S. & Zsotér, T. T. (1978) The effect of magnesium on the response of smooth muscle to 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol* **62**:507–514.
- Grinberg, Y. Y., van Drongelen, W. & Kraig, R. P. (2012) Insulin-like growth factor-1 lowers spreading depression susceptibility and reduces oxidative stress. *J Neurochem* **122**:221–229.
- Innerarity, S. (2000) Hypomagnesemia in acute and chronic illness. *Crit Care Nurs Q* **23**:1–19; quiz 87.
- Izzati-Zade, K. F. (2008) The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol* **38**:501–505.
- Kaniecki, R. G. (2002) Migraine and tension-type headache. *Neurology* **58**:S15–S20.
- Karimi, N., Razian, A. & Heidari, M. (2021) The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache: A randomized, controlled, double-blind, crossover study. *Acta Neurol Belg* **121**:167–173.
- Khani, S., Hejazi, S. A., Yaghoubi, M. & Sharifipour, E. (2021) Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: A randomized controlled double-blind trial. *J Headache Pain* **22**:21.
- Kirkland, A. E., Sarlo, G. L. & Holton, K. F. (2018) The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients* **10**.
- Krause, D. N., Warfvinge, K., Haanes, K. A. & Edvinsson, L. (2021) Hormonal influences in migraine—Interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nat Rev Neurol* **17**:621–633.
- Köseoglu, E., Talaslioglu, A., Gönül, A. S. & Kula, M. (2008) The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* **21**:101–108.
- MacLennan, S. C., Wade, F. M., Forrest, K. M. L., Ratanayake, P. D., Fagan, E. & Antony, J. (2008) High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* **23**:1300–1304.
- Mahabadi, N., Bhusal, A. & Banks, S. W. (2024) Riboflavin Deficiency. Teoksessa *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

- Marashly, E. T. & Bohlega, S. A. (2017) Riboflavin Has Neuroprotective Potential: Focus on Parkinson's Disease and Migraine. *Front Neurol* **8**:333.
- Mauskop, A. & Varughese, J. (2012) Why all migraine patients should be treated with magnesium. *J Neural Transm* **119**:575–579.
- McNulty, H., Pentieva, K. & Ward, M. (2023) Causes and Clinical Sequelae of Riboflavin Deficiency. *Annual Review of Nutrition*. Annual Reviews.
- Nagata, E., Shibata, M., Hamada, J., Shimizu, T., Katoh, Y., Gotoh, K. & Suzuki, N. (2006) Plasma 5-Hydroxytryptamine (5-HT) in Migraine During an Attack-Free Period. *Headache J Head Face Pain* **46**:592–596.
- Nattagh-Eshtivani, E., Sani, M. A., Dahri, M., Ghalichi, F., Ghavami, A., Arjang, P. & Tarighat-Esfanjani, A. (2018) The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. *Biomed Pharmacother* **102**:317–325.
- Peikert, A., Wilimzig, C. & Köhne-Volland, R. (1996) Prophylaxis of migraine with oral magnesium: Results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia Int J Headache* **16**:257–263.
- Peters, J. A., Hales, T. G. & Lambert, J. J. (1988) Divalent cations modulate 5-HT<sub>3</sub> receptor-induced currents in N1E-115 neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol* **151**:491–495.
- Rahimdel, A., Zeinali, A., Yazdian-Anari, P., Hajizadeh, R. & Arefnia, E. (2015) Effectiveness of Vitamin B2 versus Sodium Valproate in Migraine Prophylaxis: A randomized clinical trial. *Electron Physician* **7**:1344–1348.
- Ruskoaho, H., Hakkola, J., Kantele, A., Korpi, E. R., Moilanen, E., Piepponen, P., ... Aho, I. (2023) *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. ([7., uudistettu painos].). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Sangiorgi, S., Mochi, M., Riva, R., Cortelli, P., Monari, L., Pierangeli, G. & Montagna, P. (1994) Abnormal Platelet Mitochondrial Function in Patients Affected by Migraine With and Without Aura. *Cephalalgia* **14**:21–23.
- Schoenen, J., Jacquy, J. & Lenaerts, M. (1998) Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* **50**:466–470.
- Shimomura, T., Kowa, H., Nakano, T., Kitano, A., Marukawa, H., Urakami, K. & Takahashi, K. (1994) Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* **14**:215–218.
- Suomen Migreeniyhdistys Ry, <https://migreeni.org/> (luettu 8.11.2024)

- Talandashti, M. K., Shahinfar, H., Delgarm, P. & Jazayeri, S. (2024) Effects of selected dietary supplements on migraine prophylaxis: A systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*.
- Tarighat Esfanjani, A., Mahdavi, R., Ebrahimi Mameghani, M., Talebi, M., Nikniaz, Z. & Safaiyan, A. (2012) The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. *Biol Trace Elem Res* **150**:42–48.
- Tarnanen K., Sumelahti M-L. Migreeni. *Duodecim Käypähoito*, 23.05.2024.  
<https://www.kaypahoito.fi/khp00018#duo-references> (Luettu 7.11.2024)
- Uddman, R., Goadsby, P. J., Jansen, I. & Edvinsson, L. (1993) PACAP, a VIP-like peptide: Immunohistochemical localization and effect upon cat pial arteries and cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* **13**:291–297.
- Valtion ravitsemusneuvottelukunta ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2024). Kestävää terveyttä ruoasta – kansalliset ravitsemussuositukset 2024. Helsinki: PunaMusta Oy, 2024. Saatavilla:  
<https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/150005/Kesta%cc%88va%cc%88a%cc%88%20terveytta%cc%88%20ruoasta%20-%20kansalliset%20ravitsemussuositukset%202024.pdf?sequence=7&isAllowed=y>
- Wang, G., Li, W., Lu, X. & Zhao, X. (2011) Riboflavin alleviates cardiac failure in Type I diabetic cardiomyopathy. *Heart Int* **6**:e21.
- Yorns, W. R. & Hardison, H. H. (2013) Mitochondrial Dysfunction in Migraine. *Mitochondrial Dysfunct Neurol Dis* **20**:188–193.
- Yu, Z., Morimoto, K., Yu, J., Bao, W., Okita, Y. & Okada, K. (2016) Endogenous superoxide dismutase activation by oral administration of riboflavin reduces abdominal aortic aneurysm formation in rats. *J Vasc Surg* **64**:737–745.
- Zhang, Q., Han, X., Wu, H., Zhang, M., Hu, G., Dong, Z. & Yu, S. (2019) Dynamic changes in CGRP, PACAP, and PACAP receptors in the trigeminovascular system of a novel repetitive electrical stimulation rat model: Relevant to migraine. *Mol Pain* **15**:1744806918820452.