

**Kirjallisuuskatsaus sarjoittaiseen päänsärkyyn  
ja sen itsehoitokeinoihin, sekä  
kyselytutkimussuunnitelma hoitokeinojen  
koettujen vaikutusten tutkimiseksi**

Sakari Rusanen  
Syventävien opintojen opinnäytetyö  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Farmasian laitos / Farmakologia ja toksikologia  
Joulukuu, 2016

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

SAKARI RUSANEN: Kirjallisuuskatsaus sarjoittaiseen päänsärkyyn ja sen itsehoitokeinoihin, sekä kyselytutkimussuunnitelma hoitokeinojen koettujen vaikutusten tutkimiseksi

Syventävien opintojen opinnäytetyö, 50 sivua, 1 liite

Ohjaajat: dosentti Markus Storvik, professori Hannu Raunio

Joulukuu, 2016

## Tiivistelmä

Sarjoittainen päänsärky on yleisin harvinaisista trigeminaalisten autonomisten neurovaskulaaristen päänsärkyjen oireyhtymistä. Sairauden elinikäinen esiintyvyys väestössä on n. 1/1000 ja se on miehillä yleisempää. Kuvaileva nimi viittaavaa sairauden tyyppilliseen esiintymismuotoon: äärimmäisen voimakas, äkillisesti alkava ja loppuva toispuoleinen päänsärky iskee hoitamattomana minuuteista tunteihin kestävinä kohtauksina, jotka voivat toistua useita kertoja vuorokaudessa. Päänsärlyn lisäksi kohtauksiin liittyy joukko muita, pääosin neurologisia oireita. Episodisessa tautimuodossa kohtaukset toistuvat muodostaen viikkoja, jopa kuukausia kestäviä sarjoja, joiden välillä on yli kuukauden kestäviä oireettomia jaksoja. Kroonisessa muodossa oireettomat jaksot kestävät alle kuukauden tai niitä ei ole lainkaan. Sairauden etiologia on merkittävältä osin tuntematon, mutta joitakin patofysiologisia mekanismeja tunnetaan. Sairaus on osin perinnöllinen. Sarjoittainen päänsärky voidaan Suomessa luotettavasti diagnosoida vain erikoissairaanhoidossa, mutta sairauden hoito voidaan toteuttaa perusterveydenhuollossa. Sairauden hoito jaetaan kohtausten akuuttihoitoon ja kohtausten ehkäisyhoitoon. Akuuttihoitossa vahvinta näyttöä on hapen ja suonensisäisten triptaanien tehosta, ehkäisyhoitossa verapamiilista ja kortikosteroideista. Mikäli lääkehoidot ovat osoittautuneet riittämättömiksi tai sopimattomiksi, voidaan sarjoittaisen päänsärlyn hoitamisessa turvautua myös kirurgisiin keinoihin, joista selkeintä näyttöä on takaraihohermon neuromodulaatiosta. Sopivin hoitokeino löytyy vain kokeilemalla.

Vaihtoehtoisina hoitomuotoina sarjoittaisen päänsärlyn estohoidossa erityisesti klassisiksi psykedeeliksi luokiteltavilla psilositybiinienillä ja LSD:llä koetaan kolmen retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella olevan selkeästi paitsi muita itsehoitokeinoja, myös tavanomaista lääkehoitoa tehokkaampi vaikutus. LSD-analogi BOL-148:lla (2-bromo-LSD) on tehty pieni kliininen tutkimus, jossa sen estohoitovaikutuksen koettiin vastaavan kyselytutkimuksissa kuvailtua LSD:n vaikutusta. Kahden retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella hieman tavanomaista lääkehoitoa tehokkaampaa estohoitovaikutusta koetaan olevan myös psykedeelisiä ergoliineja sisältävillä siemenillä. Psykedeelien käyttö kohtaushoitokeinona on harvinaisempaa, mutta kahden retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella psilositybiini koetaan hengitettävän hapen veroiseksi kohtaushoitokeinoksi. Vaikutusta koettiin olevan myös ei-psykedeelillä annoksilla ja ei-psykedeelinen BOL-148 koettiin yhtä tehokkaaksi kuin psykedeeliset aineet. Haittavaikutukset koettiin vähäisiksi. Olemassaolevat tutkimukset aiheesta ovat hyvin alustavia, mutta toisaalta niistä saadut tulokset ovat lupaavia ja tämän vuoksi lisätutkimus on aiheellista. Huolellisen kirjallisuuskatsauksen jälkeen esitellään laatimani kyselytutkimussuunnitelma eri hoitokeinojen koettujen vaikutusten tutkimiseksi.

Avainsanoja: sarjoittainen päänsärky, vaihtoehtohoito, psilositybiini, LSD, BOL-148, LSA, psykedeeli.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medical Studies Program

SAKARI RUSANEN: A literature review on cluster headache and its alternative treatments, and a questionnaire study plan to study the perceived effects of different treatment methods

Final project of Specialisation studies, 50 pages, 1 attachment

Instructors: adjunct professor Markus Storvik, professor Hannu Raunio

December, 2016

## **Abstract**

Cluster headache is the most common trigeminal autonomic cephalalgia. Lifetime prevalence is about 1/1000 and men are more commonly affected. The name describes the typical form of the illness. When untreated, an excruciatingly severe unilateral headache occurs several times per day accompanied by certain neurological symptoms. The symptoms begin and end suddenly lasting from minutes to hours. In the episodic form of the illness the attacks occur several times per day for months, with a yearly symptomless period of spontaneous remission of at least a month. In the chronic form there are no periods of spontaneous remission or the remission periods last for less than a month. The etiology of the illness is mostly unknown but there are some known pathophysiological mechanisms. The illness is partly hereditary. In Finland, cluster headache can be reliably diagnosed only in specialist health care but the treatment can be administered and followed in primary health care. There are acute and preventive treatments. According to scientific evidence, acute treatment with oxygen and triptans is the most recommended while using verapamil and corticosteroids is the most recommended form of preventive treatment. Surgical treatments can be attempted if medication proves ineffective or unsuitable. Neuromodulation of the occipital nerve is the most recommended form of surgical treatment. The most suitable treatment method can only be found by trial and error.

According to three retrospective questionnaire studies, using certain classical psychedelics (psilocybin mushrooms or LSD) as an alternative form of preventive medication is perceived more effective than other forms of alternative or ordinary preventive treatment. A small clinical study using the LSD-analogue BOL-148 (2-bromo-LSD) shows the preventive effect of BOL-148 to be similar to the perceived effect of LSD in the questionnaire studies. Also, according to two retrospective questionnaire studies, using seeds containing psychedelic ergolines is perceived as slightly more effective than ordinary preventive treatments. Using psychedelics in acute treatment is not as common, but according to two retrospective questionnaire studies, psilocybin mushrooms are perceived as effective as oxygen. Therapeutic effect was perceived also with non-psychedelic doses and the non-psychedelic BOL-148 was perceived as effective as the psychedelic substances. Side effects were perceived to be minor. The existing scientific studies concerning the use of psychedelics as an alternative form of medication are preliminary but the results are promising and more studies are needed to further examine the subject. After a thorough review of the literature, a questionnaire study on the subject is introduced.

Keywords: cluster headache, alternative treatment, psilocybin, LSD, BOL-148, LSA, psychedelic.

# Sisällysluettelo

<b>1. Johdanto</b> .....	7
1.1 Sarjoittainen päänsärky.....	7
1.2. Sarjoittaisen päänsäryn itsehoito.....	8
<b>2. Sarjoittainen päänsärky</b> .....	9
2.1. Yleisyys ja periytyvyys .....	9
2.2. Oirekuva .....	9
2.3. Etiologia.....	10
<b>3. Diagnoosi</b> .....	12
3.1. Diagnostiset kriteerit.....	12
3.2. Diagnostiikka ja erotusdiagnoosi.....	12
<b>4. Hoito</b> .....	13
4.1. Kohtaushoidot .....	15
4.1.1. Happi.....	15
4.1.2. Triptaanit .....	16
4.2. Estohoidot .....	18
4.2.1. Synteettiset kortikosteroidit.....	18
4.2.2. Verapamiili.....	20
4.3. Kirurgiset hoidot.....	23
<b>5. Lumevaikutus sarjoittaisessa päänsäryssä</b> .....	24
<b>6. Sarjoittaisen päänsäryn itsehoitokeinot</b> .....	25
<b>7. Psykedeelisten indoliamiinien käyttö sarjoittaisen päänsäryn hoidossa</b> .....	27
7.1. Psykedeelinen vaikutus .....	27
7.2. Psilosybiinisienet .....	28
7.3. LSD .....	30
7.4. Ergoliineja sisältävät siemenet.....	31
<b>8. Kirjallisuuskatsaus psykedeelisten aineiden käyttöön sarjoittaisen päänsäryn itsehoitokeinona</b> .....	33
8.1. Yhteenveto olemassaolevasta tutkimuksesta.....	33
8.2. Kyselytutkimus psilosybiinin ja LSD:n käytöstä sarjoittaisen päänsäryn hoidossa .....	34
8.3. Avoin, satunnaistamaton tapausarja ei-psykedeelisen 2-bromo-LSD:n (BOL-148) käytöstä sarjoittaisen päänsäryn hoidossa .....	35
8.4. Italialainen kysely laittomien päihteiden käytöstä sarjoittaisen päänsäryn itsehoidossa.....	36
8.5. Yhdysvaltalainen kysely psykedeelisten indoliamiinien käytöstä sarjoittaisen päänsäryn itsehoidossa.....	36
<b>9. Kyselytutkimussuunnitelma</b> .....	38
9.1. Tavoitteet, tutkimusaineisto ja menetelmät .....	38
9.2. Eettisiä kysymyksiä .....	40
9.3. Toteutus .....	42
<b>10. Lähdeluettelo</b> .....	43

## Selitesivu

2-bromo-LSD	LSD, jonka yksi vetyatomi on korvattu bromiatomilla
5-HT	Serotoniini
5-MeO-DALT	N,N-diallyyli-5-metoksitryptamiini
AV-solmuke	Eteis-kammiosolmuke
BMJ	British Medical Journal
BOL-148	Kts. 2-bromo-LSD
CC	Creative Commons
CGRP	Calcitonin gene -related peptide
CYP	Sytokromi 450
DMT	N,N-dimetyylitryptamiini
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EAN	European Academy of Neurology
EKG	Elektrokardiogrammi, sydänsähkökäyrä
fMRI	Toiminnallinen magneettikuvaus
HCCIHs	Headache Classification Committee of the International Headache Society
HILMO	Hoitoilmoitusrekisteri
HIV	HI-virus
HPPD	Hallucinogen perception percisting disorder
JAMA	The Journal of the American Medical Association
Kela	Kansaneläkelaitos
LD50	50 % koe-eläimistä tappava annos
LSA	D-lysergihapon amidi (ergiini)
LSD, LSD-25	Lysergihapon dietyyliamidi (lysergidi)
LSH	Lysergihapon hydroksietyyliamidi
MAO	Monoamiinioksidaasi
MRI	Magneettikuvaus
NNRTI	Ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä
NO	Typpioksidi
NSAID	Tulehduskipulääke
SD	Keskihajonta
SNRI	Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä
SSRI	Selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä
SUNA	Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Autonomic features
SUNCT	Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing
TCC	Trigeminokervikaalinen kompleksi
THL	Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos
TT	Tietokonetomografia
VIP	Vasoactive intestinal peptide
YK	Yhdistyneet kansakunnat

## Kuvien tekijänoikeudet

Kuvat 1 – 9 ovat vapaaseen levitykseen annettuja tai Creative Commons (CC) –lisensioituja. Kuvat on hankittu Wikipediasta ja niiden tekijät on kirjattu Wikipedia-nimimerkeillään. Kuvan 10 tekijä ei halua nimeään julkaistavan.

<i>Kuva 1</i>	Jü, CC0-1.0
<i>Kuva 2</i>	Fvasconcellos, vapaassa levityksessä
<i>Kuva 3</i>	Bryan Derksen, vapaassa levityksessä
<i>Kuva 4</i>	Calvero, vapaassa levityksessä
<i>Kuva 5</i>	Vaccinationist, vapaassa levityksessä
<i>Kuva 6</i>	Cburnett, CC BY-SA 3.0
<i>Kuva 7</i>	Harbin, vapaassa levityksessä
<i>Kuva 8</i>	Acdx, CC BY-SA 3.0
<i>Kuva 9</i>	Harbin, vapaassa levityksessä
<i>Kuva 10</i>	Anonyymi kuvaaja, vapaassa levityksessä

# 1. Johdanto

Tässä lääketieteen syventävien opintojen opinnäytetyössä luon katsauksen sarjoittaista päänsärkyä käsittelevään tieteelliseen kirjallisuuteen perehtyen syvemmin psykedeelisten indoliamiinien käyttöön sairauden itsehoitokeinona. Kirjallisuuskatsauksen lisäksi esittelen tutkimussuunnitelman, jonka pohjalta aihetta voidaan tieteellisin menetelmin tutkia.

## 1.1 Sarjoittainen päänsärky

Sarjoittainen päänsärky (klusteripäänsärky, Hortonin päänsärky, Hortonin neuralgia, migrenoosi neuralgia, histamiinipäänsärky) (Lääketieteen termit, 4. painos) on yleisin harvinaisista trigeminaalisten autonomisten neurovaskulaaristen päänsärkyjen oireyhtymistä. Sairauden elinikäinen esiintyvyys väestössä on n. 1/1000 ja se on miehillä yleisempää (Bahra ym., 2002; Schürks ym., 2006; Fischera ym., 2008). Kuvaileva nimi viittaavaa sairauden tyypilliseen esiintymismuotoon: äärimmäisen voimakas, äkillisesti alkava ja loppuva toispuoleinen päänsärky iskee hoitamattomana minuuteista tunteihin kestävinä kohtauksina, jotka voivat toistua useita kertoja vuorokaudessa. Päänsärlyn lisäksi kohtauksiin liittyy joukko muita, pääosin neurologisia oireita. Episodisessa tautimuodossa kohtaukset toistuvat muodostaen viikkoja, jopa kuukausia kestäviä sarjoja, joiden välillä on yli kuukauden kestäviä oireettomia jaksoja. Kroonisessa muodossa oireettomat jaksot kestävät alle kuukauden tai niitä ei ole lainkaan. Sairauden etiologia on merkittävältä osin tuntematon, mutta joitakin patofysiologisia mekanismeja tunnetaan. Sairaus on osin perinnöllinen (Goadsby ym., 2012). Sarjoittainen päänsärky voidaan Suomessa luotettavasti diagnosoida vain erikoissairaanhoidossa, mutta sairauden hoito voidaan toteuttaa perusterveydenhuollossa (Färkkilä ym., 2009).

Sairauden hoito jaetaan kohtausten akuuttihoitoon ja kohtausten ehkäisyhoitoon. Akuuttihoitossa vahvinta kliinistä näyttöä on hapen, sekä intranasaalisesti tai subkutaanisesti annosteltujen triptaanien tehosta, ehkäisyhoitossa verapamiilista ja kortikosteroideista. Näyttöä on myös ergotamiinin, intranasaalisesti annostellun lidokaiinin ja kokaiinin, sekä subkutaanisesti annostellun okreetidin tehosta (Ekbom ym., 1991; Robbins, 1995; Costa ym., 2000; Van Vliet ym., 2003; Matharu ym., 2004; Cittadini ym., 2006; May ym., 2006; Cohen ym., 2009). Kohtaushoitojen rinnalla suositellaan käytettäväksi estohoitolääkkeitä paitsi sairauden oireiden hillitsemiseksi, myös kohtaushoitolääkkeiden yliannostuksen välttämiseksi. Estohoidossa käytettävistä lääkkeistä selkeintä kliinistä näyttöä on kortikosteroidien ja verapamiilin tehosta. Jonkin verran näyttöä on myös litiumin, topiramaatin, methysergidin ergotamiinin, valproaatin, baklofeenin ja melatoniinin, intranasaalisen kapsaisiinin, gabapentiinin ja pizotifeenin tehosta. (May ym., 2006; Goadsby ym., 2012).

Mikäli lääkehoidot ovat osoittautuneet riittämättömiksi tai sopimattomiksi, voidaan sarjoittaisen päänsärlyn hoitamisessa turvautua myös kirurgisiin keinoihin, joiden kohdalla selkeintä näyttöä on takaraivohermon puudutuksista ja neuromodulaatiosta (May ym., 2006; Burns ym., 2009; Goadsby ym., 2012).

Merkittävällä osalla sarjoittaista päänsärkyä sairastavista potilaista esiintyy sarjoittaisen päänsärlyn oireita huolimatta asianmukaisesta esto- ja kohtauslääkityksestä. Lisäksi sairauden hoidossa käytetyistä lääkkeistä aiheutuu osalle potilaalle haittavaikutuksia. Monet potilaat eivät saa apua mistään

lääkkeellisestä tai kirurgisesta hoitokeinosta (Bahra ym., 2002; May ym., 2006; Burns ym., 2009; Goadsby ym., 2012; Mitsikostas ym., 2014; Schindler ym., 2015).

Sopivimman hoitokeinon löytämiseen ei ole muuta vaihtoehtoa kuin eri keinojen kokeileminen; yleensä kokeileminen aloitetaan lääkärin ohjeistuksessa eniten näyttöä omaavista keinoista (Goadsby ym., 2012). Erityisesti tavanomaisista hoitokeinoista riittämättömän vasteen saavat potilaat saattavat kuitenkin omatoimisesti kokeilla hyvin monenlaisia hoitokeinoja psykofyysisistä harjoitteista erilaisiin kemiallisiin aineisiin ja yhdisteisiin (Sewell ym., 2006; Karst ym., 2010; Goadsby ym., 2012; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

## **1.2. Sarjoittaisen päänsäryn itsehoito**

Eräänä puolipoutaisena iltapäivänä huomasin seuraavani mielenkiintoista luentoa suomalaisten sarjoittaista päänsärkyä sairastavien henkilöiden itsehoitokeinoista. Merkittävimpinä itsehoitolääkkeinä esille nousivat erinäiset psykedeeliset indoliamiinit (ergoliineja sisältävät siemenet, LSD, psilosybiiniset ja 5-MeO-DALT), joiden luennoitsijan mukaan koettiin olevan sarjoittaisen päänsäryn estolääkkeinä selkeästi tavanomaisia lääkehoitoja tehokkaampia ja paremmin siedettyjä. Päätin perehtyä aiheeseen ja erinäisten vaiheiden kautta päädyin laatimaan aiheesta lääketieteen syventävien opintojeni opinnäytetyötä.

Opinnäytetyössäni kuvaillaan olemassaolevaa tietämystä sarjoittaisen päänsäryn luonteesta ja luodaan katsaus sen tavanomaisiin hoitokeinoihin. Lisäksi selvitetään, millaista tutkimusta psykedeelisten indoliamiinien käytöstä sarjoittaisen päänsäryn hoidossa on aikaisemmin toteutettu ja julkaistu ja millaisia tuloksia tutkimuksissa on saatu.

Mitä sarjoittaisen päänsäryn itsehoitokeinoihin tulee, voidaan yhteenvedona todeta, että sarjoittaisen päänsäryn estohoidossa erityisesti klassisiksi psykedeeliksi luokiteltavilla psilosybiinisenillä ja LSD:llä koetaan kolmen retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella olevan selkeästi paitsi muita itsehoitokeinoja, myös tavanomaista lääkehoitoa tehokkaampi vaikutus. LSD-analogi BOL-148:lla (2-bromo-LSD) on tehty pieni kliininen tutkimus, jossa sen estohoitovaikutuksen koettiin vastaavan kyselytutkimuksissa kuvailtua LSD:n vaikutusta. Kahden retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella hieman tavanomaista lääkehoitoa tehokkaampaa estohoitovaikutusta koetaan olevan myös psykedeelisiä ergoliineja sisältävillä siemenillä. Psykedeelien käyttö kohtaushoitokeinona on harvinaisempaa, mutta kahden retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella psilosybiini koetaan hengittävän hapen veroiseksi kohtaushoitokeinoksi. Vaikutusta koettiin olevan myös ei-psykedeelillä annoksilla ja ei-psykedeelinen BOL-148 koettiin yhtä tehokkaaksi kuin psykedeeliset aineet. Haittavaikutukset koettiin vähäisiksi. (Sewell ym., 2006; Karst ym., 2010; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

Opinnäytetyötä tehdessä syntyi ajatus oman kyselytutkimuksen tekemisestä ja sen vuoksi tämän kirjallisuuskatsauksen lopulla kuvaillaan suunnittelemani, sarjoittaista päänsärkyä sairastaville suomalaisille henkilöille kohdistettavaa kyselytutkimusta, jonka avulla käytettyjen hoitokeinojen koettuja vaikutuksia on tarkoitus selvittää. Aihetta on Suomessa tutkittu vain yhdessä hoitotyön koulutusohjelman opinnäytetyön osana toteutetussa kyselytutkimuksessa (Knief, 2016).



## 2. Sarjoittainen päänsärky

### 2.1. Yleisyys ja periytyvyys

Sarjoittainen päänsärky on verrattain harvinainen sairaus, johon elämänsä aikana sairastuu noin yksi tuhannesta. Sairaus on miehillä yleisempää. Suomessa potilaita on n. 15 000 (Atula, 2015).

Tarkasta esiintyvyydestä ja ilmaantuvuudesta on eri metodeilla saatu erilaisia tuloksia. Vuonna 2008 Cephalalgia-lehdessä julkaistun artikkelin mukaan sairauden elinikäinen esiintyvyys on 124/100 000 ja vuosittainen esiintyvyys 53/100 000 (Fischera ym., 2008). Miehillä sairaus on 2,5 – 3,5 kertaa naisia yleisempää (Bahra ym., 2002; Schürks ym., 2006).

Sairaus ilmaantuu tyypillisimmin kolmannen ja viidennen ikävuosikymmenen välillä sukupuolesta riippumatta, mutta voi ilmaantua muulloinkin. Keskimääräinen ikä diagnoosia asettaessa on vuonna 2006 Headache-lehdessä julkaistun artikkelin mukaan 36,9 vuotta (SD 11,8) (Schürks ym., 2006). Taudin kulkua on vaikea ennustaa, mutta oirekuvassa voi iän myötä tapahtua muutoksia (Goadsby ym., 2012).

Sarjoittainen päänsärky on ainakin osittain perinnöllistä. The Lancet Neurology -lehdessä vuonna 2004 julkaistun artikkelin mukaan potilaan ensimmäisen asteen sukulaisella on muuhun väestöön verrattuna 18-kertainen ja toisen asteen sukulaisella 1 – 3 -kertainen riski sairastua sarjoittaiseen päänsärkyyn elämänsä aikana. Periytyvyyden tyyppi ilmeisimmin vaihtelee suvuittain; toistaiseksi sairauteen liittyviä geenejä ei ole todettu (Russell, 2004).

### 2.2. Oirekuva

Sarjoittainen päänsärky ilmenee tyypillisimmillään äärimmäisen voimakkaina, äkillisesti alkavina ja loppuvina toispuoleisina päänsärkykohtauksina, jotka voivat toistua useita kertoja vuorokaudessa. Päänsärlyn lisäksi kohtauksiin liittyy joukko erinäisiä, pääosin neurologisia oireita. Kipu alkaa äkillisesti ja voimistuu muutaman minuutin kuluessa äärimmilleen (Goadsby ym., 2012). Kohtaukset kestävät keskimäärin 72 – 159 minuuttia ja hälvenevät yhtä nopeasti kuin alkoivatkin. Kohtauksia on vuorokaudessa keskimäärin 4,6 ja kohtaussarjojen kesto on keskimäärin 8,6 viikkoa (Bahra ym., 2002; Goadsby ym., 2012). Sairauden episodisessa muodossa kohtaussarjojen välillä on määritelmänsä mukaisesti yli kuukauden kestäviä oireettomia jaksoja ja tyypillisimmillään kohtaussarjoja on kerran vuodessa (Bahra ym., 2002). Noin 10 %:lla potilaista on krooninen tautimuoto, jossa oireettomat jaksot kestävät alle kuukauden tai niitä ei ole lainkaan (Goadsby ym., 2012). Usein sairauskohtaukset iskevät tiettyyn, ennustettavaan aikaan vuorokaudesta, useimmiten öisin, ja episodisen tautimuodon kohtaussarjojen alkaminen liittyy usein tiettyyn vuodenaikaan (Bahra ym., 2002).

Potilaat kuvailevat sarjoittaiseen päänsärkyyn liittyvää kipua voimakkaammaksi kuin mikään muu kokemansa kipu. Kipu on toispuoleista vähintään 97 %:lla episodista tautimuotoa sairastavista potilaista ja keskittyy pääosin silmän (88 – 92 %), ohimon (69 %) tai yläleuan (50 – 53 %) seutuun, mutta voi tuntua myös muualla päässä tai niskassa. Kipua kuvaillaan teräväksi tai polttavaksi ja tasaiseksi tai sykkiväksi. Kohtauksen aikana kivun paikka ei muutu, mutta kohtaussarjojen ja harvemmin yksittäisten kohtauksen välillä kipu voi vaihtaa paikkaa (Goadsby ym., 2012).

Päänsäryn lisäksi kohtauksiin liittyy autonomiseen hermostoon liittyviä oireita, jotka esiintyvät samalla puolella kuin kipu ja useimmiten hälvenevät täysin kohtauksen myötä. Joskus, erityisesti toistuvien kohtausten myötä voi osittainen Hornerin oire viipyillä vielä muiden oireiden hälvettyä (Goadsby ym., 2012). Kohtaukseen liittyviä oireita on lueteltu alla; kaikki neurologiset oireet ovat toispuoleisia.

Neurologisia oireita ovat kyynelvuoto (91 % potilaista), sidekalvon verestys (77 %), silmäluomen ptoosi (74 %), nenän tukkoisuus (75 %) tai nenäeritevuoto (72 %), silmäluomen tai kasvojen turvotus (74 %), kasvojen hikoaminen (38 %) ja mioosi (29 %). Kaikki edellä mainitut oireet ovat toispuoleisia. Osalla potilaista on lisäksi migreenityyppisiä auroireita (14 %) (Goadsby ym., 2012).

Muita kohtauksiin liittyviä oireita ovat levottomuus ja agitaatio (70 – 93 %), silmän valonarkuus (54 – 64 %), ääniyliherkkyys (43 %), pahoinvointi (28 – 50 %), oksentaminen (23 %) ja hajuyliherkkyys (26 %) Lisäksi ainakin kroonista muotoa sairastavilla on dokumentoitu myös voimattomuutta (37 %) ja vatsakipua (14 %) (Goadsby ym., 2012).

Osalla potilaista tietyt asiat saattavat kohtaussarjan aikana laukaista kohtauksen. Näitä ovat muun muassa voimakkaat tuoksut, alkoholi (Goadsby ym., 2012), sildenafili (Evans 2006) ja nitraatit (Ekbom 1968). Glyseryyliitrinitraattia on käytetty koeolosuhteissa laukaisemaan kohtauksia (May ym., 1998).

Taudin kulkua on vaikea ennustaa, mutta oirekuvassa voi iän myötä tapahtua muutoksia (Goadsby ym., 2012).

### **2.3. Etiologia**

Vaikka sarjoittaiseen päänsärkyyn liittyviä patofysiologisia mekanismeja kyetään jonkin verran kuvailemaan, on sairauden etiologia yhä merkittävältä osin tuntematon. On epäselvää, mistä sarjoittaisen päänsäryn sairauskohtaukset saavat alkunsa, mutta niihin liittyvien oireiden synnyssä trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktivaatio ja siihen liittyvä autonomisen hermoston toimintahäiriö vaikuttaisivat olevan merkittävässä roolissa (Drummond, 2006; Akerman ym., 2011).

Kivun ja muiden oireiden synnyn tarkka mekanismi on epäselvä, mutta sen arvellaan liittyvän kallonsisäisten verisuonten laajenemiseen, mikä saa aikaan verisuonia hermottavan kolmoishermon (V aivohermo, trigeminovaskulaarinen järjestelmä) kipusäikeiden aktivoitumisen. Kipusäikeet synapsoivat trigeminokervikaalisessa kompleksissa (TCC), josta kipuviesti välittyy hypotalamukseen ja talamukseen ja niiden kautta aivokuorelle, jossa tietoinen kipuaistimus syntyy. TCC:n kautta kipuviesti saa aikaan myös trigeminovaskulaarisen refleksikaaren aktivoitumisen kasvohermon (VII aivohermo) haarakkeiden välityksellä, mikä johtaa verisuonten yhä suurempaan laajentumiseen ja kipuviestin noidankehämäiseen voimistumiseen. Kasvohermon haarakkeiden aktivoitumisen oletetaan osaltaan johtavan myös autonomisten oireiden syntyyn (Drummond, 2006).

Trigeminovaskulaarisen refleksikaaren aktivoituessa kolmoishermon päätehaarakkeista erittyy välittäjäaineita, joista tämän prosessin kannalta merkittävimpiä lienevät neuropeptidit VIP (vasoactive intestinal polypeptide) ja CGRP (calcitonin gene-related peptide), sekä typpioksidi (NO). Näiden neuropeptidien erittymisen epäillä olevan osaltaan syynä myös kasvojen ihon ja silmän sidekalvon

toispuoleiseen punoitukseen, sekä nenän limakalvojen toispuoleisen turpoamiseen pintaverisuonten laajentuessa kolmoishermon niitä hermottavien perifeeristen haarojen aktivoituessa, mikä on syynä myös toispuoleiseen kyyneleritykseen ja hikoiluun (Drummond, 2006).

Verisuonten laajenemisen uskotaan liittyvän myös ptoosin ja mioosin (osittainen Hornerin oire) kehittymiseen silmän liikehermon (III aivohermo) sympaattisten hermosäikeiden viestinkulun estyessä niiden jäädessä puristuksiin mitä ilmeisimmin lokeroveriviemäriin (sinus cavernosus) tai sisemmän kaulavaltimon kanavan alueella sijaitsevien verisuonten laajentuessa. Sympaattisten hermosäikeiden pinnettä voi olla niin voimakas, että hermosäikeet vaurioituvat, minkä seurauksena ptoosi ja mioosi saattavat viipyä pitkään kohtauksen muiden oireiden jo väistyttyä ja väistyä hiljalleen vasta hermosäikeiden parannuttua (Drummond, 2006).

Sympaattisen hermotuksen poistamisen on rotan aivoissa havaittu lisäävän syöttösolujen määrää aiemmin sympaattisesti hermotetulla alueella, ja sarjoittaisen päänsäryn sairauskohtauksiin liittyvän sympaattisten hermojen pinnettä oletetaan ihmisessä saavan aikaan saman ilmiön. Syöttösoluissa on VIP- ja CGRP-reseptoreita, joiden aktivaation on arveltu saavan aikaan solujen sisältämien tulehdusvälittäjäaineiden (mm. histamiini) vapautumista ja paikallisten verisuonten laajenemista myös tulehdusprosessin välityksellä. Näin verisuonten laajeneminen VIP:n ja CGRP:n välityksellä johtaisi niiden laajenemiseen myös tulehdusprosessin kautta, mikä ylläpitäisi sairauskohtausta kunnes syöttösolujen tulehdusvälittäjäaineet kuluvat loppuun, endogeeninen kivunhallintamekanismi tukahduttaa trigeminaalisen aktivaation tai trigeminovaskulaarinen refleksiikkaari väsyä (Drummond, 2006).

Edellä kuvattu mekanismi ei kuitenkaan selitä kaikkia sairauden piirteitä. Joskus oireet eivät ole yksinomaan toispuoleisia, eikä sarjoittaisen päänsäryn hoitona joskus käytetty kolmoishermon katkaiseminen aina johda oireiden väistymiseen, mikä saattaisi viitata sentraalisempaan tekijään oireiden synnyn taustalla. Sarjoittaiseen päänsärkyyn liittyy usein selkeä vuorokausirytm, minkä vuoksi vuorokausirytm sääteilyyn merkittävällä tavalla liittyvän hypotalamuksen on arveltu liittyvän sairauskohtausten syntyyn ja toiminnallisen magneettikuvauksen (fMRI) avulla onkin havaittu posteriorisen hypotalamuksen aktivoitumista sarjoittaisen päänsärkykohtauksen aikana (May ym., 1998; Drummond, 2006; Akerman ym., 2011).

Sarjoittaisen päänsäryn alkamiseen liittyy joillakin potilailla anekdoottisen tiedon mukaan tietynlaisia psyykkisiä prosesseja: muutama potilas on kuvannut allekirjoittaneelle, että ensimmäistä sairauskohtausta on edeltänyt äärimmäisyyksiin edennyt pakkoajatus- tai pakkotoimintaketju, jonka he liittävät sairauden alkamiseen. Pakkoajatukset ja -toiminnot voivat olla esim. ahdistuksen hallintakeinoksi tulkittavia psyykkisiä mekanismeja (Huttunen, 2015). Esimerkkinä eräs potilas on ensimmäistä sairauskohtausta edeltävästi mielessään pakonomaisesti iteroinut tiettyä matemaattista funktiota, kunnes hän koki jonkinlaisen rajan tulleen vastaan. Samalla hetkellä alkoi sietämätön kipu toisen silmän seudussa (henk. koht. tiedonanto). Tästä aiheesta ei ole olemassa tieteellisiä artikkeleita, mutta anekdoottiset tiedot herättävät ajatuksen mahdollisista psykosomaattisista mekanismeista sairauden patogeneesissä.

### 3. Diagnoosi

#### 3.1. Diagnostiset kriteerit

Kriteerit on laatinut Headache Classification Committee of the International Headache Society. Suomalaisissa kirjoissa ja artikkeleissa käytetään samoja kriteerejä.

- A) Ainakin viisi kriteerit B – D täyttävää sairauskohtausta
- B) Voimakas tai hyvin voimakas toispuoleinen orbitaalinen, supraorbitaalinen ja/tai temporaalinen kipu, joka kestää hoitamattomana 15 – 180 minuuttia
- C) Kivun lisäksi vähintään yksi seuraavista oireista:
  - samanpuoleinen konjunktivaalinen verestys ja/tai kyynelvuoto
  - samanpuoleinen nenän tukkoisuus ja/tai nenäeritevuoto
  - samanpuoleinen silmäluomiturvotus
  - samanpuoleinen otsan ja kasvojen hikoaminen
  - samanpuoleinen mioosi ja/tai ptoosi
  - levottomuus tai agitaatio
- D) Kohtauksia on vuorokaudessa yhdestä kahdeksaan
- E) Oireet eivät liity muuhun sairauteen

Episodinen sarjoittainen päänsärky:

Kohtaukset esiintyvät sarjoissa, jotka kestävät seitsemästä vuorokaudesta vuoteen ja sarjojen välillä on yli kuukauden pituinen oireeton jakso.

Krooninen sarjoittainen päänsärky:

Kohtaussarja jatkuu yli vuoden ilman oireettomia jaksoja tai oireettomat jaksot ovat alle kuukauden pituisia.

#### 3.2. Diagnostiikka ja erotusdiagnoosi

Sarjoittainen päänsärky diagnosoidaan hyvien esitietojen ja huolellisen kliinisen tutkimuksen perusteella, kun toissijaiset syyt oireiden taustalla on suljettu pois (Haanpää, 2008; Goadsby ym., 2012). Diagnostiset kriteerit on lueteltu yllä. On tärkeää, että sarjoittaiseen päänsärkyyn sopivia oireita ensimmäistä kertaa kuvaileva potilas tutkitaan huolellisesti ja nopeasti, sillä samankaltaisten oireiden taustalla voi olla välittömästi henkeä uhkaava sairaus. Sarjoittaisen päänsärkyyn kaltaista oirekuvaa on raportoitu muun muassa karotis- ja vertebraalisvaltimodissekatioihin, kallonsisäisiin aneurysmiin ja verenvuotoihin, sekä kallonsisäisiin laskimo- ja valtimotrombooseihin liittyen, sekä myös kallonsisäisiin ja -ulkoiisiin kasvaimiin ja infektioihin liittyen, eikä näiden mahdollisuutta kyetä yksinomaan kliinisen kuvan perusteella poissulkemaan (Wilbrink ym., 2009). Henkeä uhkaavien syiden poissulkemiseksi pään ja tarpeen mukaan myös kaulavaltimoiden kuvantamista TT- tai MRI-laitteella tulisi harkita erityisesti, mikäli oirekuva on vähänkään epätyypillinen (Wilbrink ym., 2009).

Sarjoittaiseen päänsärkyyn verrattuna tyyppillisesti samankaltaisin oirekuva on muissa trigeminaalisissa autonomisissa päänsärkysairauksissa, joita ovat paroksysmaalinen hemikrania, sekä SUNCT/SUNA

(Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing / Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Autonomic features), joissa kohtausten kesto on lyhyempi (2 – 30 minuuttia paroksysmaalisessa hemikraniassa ja 5 – 240 sekuntia SUNCT/SUNA:ssa) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (HCCIH), 2004; Goadsby ym., 2012). Eroavuuksia on myös muun muassa kohtaustiheydessä ja kohtaukselle altistavissa tekijöissä (HCCIH, 2004; Goadsby ym., 2012). Paroksysmaaliselle hemikranialle diagnostista on erinomainen hoitovaste indometasiinille (HCCIH, 2004).

Migreeniin verrattuna sarjoittaisen päänsäryn kohtaukset kestävät tavallisesti lyhemmän aikaa ja niihin liittyvä kipu on voimakkaampaa (HCCIH, 2004; Goadsby ym., 2012). Autonomiseen hermostoon liittyvät oireet ovat migreenissä harvinaisempia, lievempiä ja useammin molemminpuoleisia (Lai ym., 2009). Migreenikohtaukset eivät myöskään iske yhtä säännöllisesti ja kellontarkasti, niihin liittyy lisäksi yleensä pahoinvointia, oksentelua ja valonarkuutta ja toisin kuin sarjoittaisessa päänsäryssä, on potilaiden usein helpompi olla paikoillaan kuin liikkeessä (HCCIH, 2004; Goadsby ym., 2012).

Trigeminiushermon neuralgia (kolmoishermon särky) ilmenee usein tuntoaistiärsyksen laukaisemina, mutta myös spontaanisti ilmaantuvina äkkinäisinä kiputuikahduksina yhden tai useamman kolmoishermon haaran alueella. Tuikahdusta voi seurata pidempikestoinen, lievempi jomottava tuntemus (HCCIH, 2004).

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Neurologinen yhdistys ry:n ja Suomen Lastenneurologinen Yhdistys ry:n asettamien työryhmien laatimien Käypä hoito -suositusten mukaan (Migreeni 18.9.2008 ja Päänsärky (lapset) 11.6.2010) sarjoittaiseen päänsärkyynkin sopivat oireet ovat aihe jatkotutkimuksiin lähettämiseksi (Färkkilä ym., 2008; Hämäläinen ym., 2010), mikä käytännössä tarkoittaa sitä, että sarjoittaiseen päänsärkyyn sopivia oireita ensimmäistä kertaa valittava tai sarjoittaista päänsärkyä sairastava potilas, jonka oirekuva on akuutisti muuttunut, tulee lähettää päivystyksellisesti ambulanssikuljetuksella julkisen erikoissairaanhoidon puolelle lähimpään päivystyksellisen neurokirurgisen valmiuden omaavaan sairaalaan pahanlaatuisten syiden poissulkemista ja tarvittaessa niiden hoitamista varten.

## 4. Hoito

Suomen sosiaali- ja terveysministeriön asettaman työryhmän laatiman Kiirettömän hoidon perusteet -oppaan mukaan sarjoittaista päänsärkyä voidaan hoitaa perusterveydenhuollossa, kun se katsotaan luotettavasti diagnosoiduksi ja tavanomaisin hoitokeinoin saavutetaan riittävä vaste. Luotettava diagnoosi perustuu kliinisessä tutkimuksessa osoitettuun sairaudelle tyypillisiin löydöksiin, täydennettynä tarvittaessa kuvantamis-, kliinisen neurofysiologian tai laboratoriotutkimusten löydöksillä (Färkkilä ym., 2009).

Tavanomainen lääkkeellinen kivunhoito (NSAID-lääkkeet, parasetamoli, opioidit) on tehontonta sarjoittaisen päänsäryn hoidossa (Goadsby ym., 2012). Sarjoittaisen päänsäryn hoitokeinot voidaan jakaa kohtauksen akuuttihoitoon ja kohtauksia ehkäisevään hoitoon.

Vuonna 2006 European Journal of Neurology -lehdessä julkaistiin EFNS:n (European Federation of Neurological Societies, nyk. EAN (European Academy of Neurology)) antamat suositukset sarjoittaisen

päänsäryn hoidosta (May ym., 2006).

Kohtauksien hoitoon suositellaan ensisijaisesti puhtaan hapen hengittämistä sekä subkutaanisesti tai intranasaalisesti annosteltavia triptaaneja. Mikäli edellä mainituilla ei saada riittävää vastetta, niihin liittyvät haittavaikutukset ovat liian suuria tai ne ovat kontraindisoituja, suositellaan toissijaisina lääkkeinä intranasaalista lidokaiinia, subkutaanista okreetidiä tai peroraalista tsolmitriptaania (May ym., 2006).

Kohtauksia ehkäisevässä hoidossa ensisijaisiksi lääkkeiksi suositellaan verapamiilia ja synteettisiä kortikosteroideja. Toissijaisina lääkkeinä suositellaan litiumia, methysergidiä, topiramaattia, ergotamiinia, pizotifeeniä tai melatoniinia. Tarvittaessa voidaan kokeilla myös intranasaalista kapsaisiiniä, tai peroraalista gabapentiiniä, pizotifeeniä, valproaattia tai baklofeeniä, tai takaraivohermon seutuun injisoituja paikallispuudutteita tai kortikosteroideja (May ym., 2006).

Osa potilaista ei saa riittävää vastetta mistään yksittäisestä estolääkkeestä, jolloin tulee harkita estolääkkeiden yhdistelmän käyttöä. Osa potilaista ei saa mistään aiempina luetelluista lääkkeistä yhdistelmähoitonakaan lainkaan apua oireisiinsa tai vaste lääkehoidolle jää kokonaisuudessaan riittämättömäksi. Lääkehoito voi olla sopimatonta myös liiallisten haittavaikutusten tai kontraindikaatioiden vuoksi (May ym., 2006; Goadsby ym., 2012).

Mikäli lääkehoidolla ei ole saatu aikaiseksi riittävää vastetta, voivat kirurgiset hoidot, ensisijaisesti takaraivohermon neuromodulaatio, tulla kyseeseen (May ym., 2006; Goadsby ym., 2012).

Merkittäväällä osalla sarjoittaista päänsärkyä sairastavista potilaista esiintyy sarjoittaisen päänsäryn oireita huolimatta asianmukaisesta esto- ja kohtauslääkityksestä ja lisäksi sairauden hoidossa käytetyistä lääkkeistä aiheutuu osalle potilaalle haittavaikutuksia. Monet potilaat eivät saa apua mistään lääkkeellisestä tai kirurgisesta hoitokeinosta (Bahra ym., 2002; May ym., 2006; Burns ym., 2009; Goadsby ym., 2012; Mitsikostas ym., 2014; Schindler ym., 2015).

Sopivimman hoitokeinon löytämiseen ei ole muuta vaihtoehtoa kuin eri keinojen kokeileminen; yleensä kokeileminen aloitetaan lääkärin ohjeistuksessa eniten näyttöä omaavista keinoista. Erityisesti tavanomaisista hoitokeinoista riittämättömän vasteen saavat potilaat saattavat kuitenkin omatoimisesti kokeilla hyvin monenlaisia itsehoitokeinoja psykofyysisistä harjoitteista erilaisiin kemiallisiin aineisiin ja yhdisteisiin (Sewell ym., 2006; Goadsby ym., 2012; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

Tässä katsauksessa ensisijaisiksi EFNS:n mukaan luokitellut hoitomuodot esitellään suomalaisen näkökulman esiintuomiseksi siten, kuten niitä Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecimissa vuonna 2009 julkaistussa Näin hoidan -artikkelissa suositellaan käytettäväksi. Erilaisten itsehoitokeinojen käyttö suositeltujen hoitokeinojen rinnalla tai niiden sijaan on suhteellisen yleistä, joten suositeltujen hoitomuotojen jälkeen esitellään lisäksi sarjoittaisen päänsäryn itsehoitokeinoja perehtyen tarkemmin lupaavimmalta vaikuttavien itsehoitokeinojen, eli psilosybiinisientien, LSD:n ja ergoliinialkaloideja sisältävien siementen käyttöön sarjoittaisen päänsäryn hoidossa. Mahdollisia vaikutusmekanismeja kuvailtaessa ei aihetta koskevan tiedon vähäisyyden vuoksi mennä reseptoritasoa syvemmälle.

## 4.1. Kohtaushoidot

Sarjoittaisen päänsäryn kohtaushoitoina käytetään pääsääntöisesti tiiviin maskin kautta hengitettävää puhdasta happea tai triptaaneja subkutaanisesti tai intranasaalisesti annosteltuna. Huolellisesti tutkituista kohtaushoitomuodoista happihoito vaikuttaisi olevan tehokkain ja parhaiten siedetty. Subkutaaninen sumatriptaani vaikuttaisi olevan teholtaan hapen veroinen kohtaushoitomuoto intranasaalisten triptaanien jäädessä teholtaan hieman heikommiksi, joskin erot ovat pieniä ja tutkimus aiheesta on vähäistä (Ekbom ym., 1991; Van Vliet ym., 2003; Cittadini ym., 2006; May ym., 2006; Cohen ym., 2009).

Näyttöä on myös ergotamiinin, intranasaalisen lidokaiinin ja kokaiinin, sekä subkutaanisen okreetidin (somatostatiinianalogi) tehosta (Robbins, 1995; Costa ym., 2000; Matharu ym., 2004; May ym., 2006). Kohtaushoitojen rinnalla suositellaan käytettäväksi estohoitolääkkeitä paitsi sairauden oireiden hillitsemiseksi, myös kohtaushoitolääkkeiden yliannostuksen välttämiseksi (May ym., 2006).

### 4.1.1. Happi

Puhtaan hapen hengittäminen on osoittautunut yhdeksi tehokkaimmista ja parhaiten siedetyistä kohtaushoitomuodoista. On kuitenkin yhä pääosin epäselvää, mihin hapen vaikutus sarjoittaisen päänsäryn hoidossa perustuu. Sarjoittaisen päänsäryn rottakoemalleissa on havaittu puhtaan hapen hengittämisen estävän tiettyjen kasvohermon (VII aivohermo) parasympaattisten hermosäikeiden toimintaa sairauskohtauksen aikana, minkä oletetaan liittyvän sen hoitovaikutuksiin myös ihmisessä. Merkittävää on, että happihoidolla ei ole vaikutusta muiden trigeminaalisten autonomisten päänsärkysairauksien oireisiin (Akerman ym., 2009; Rozen, 2012).

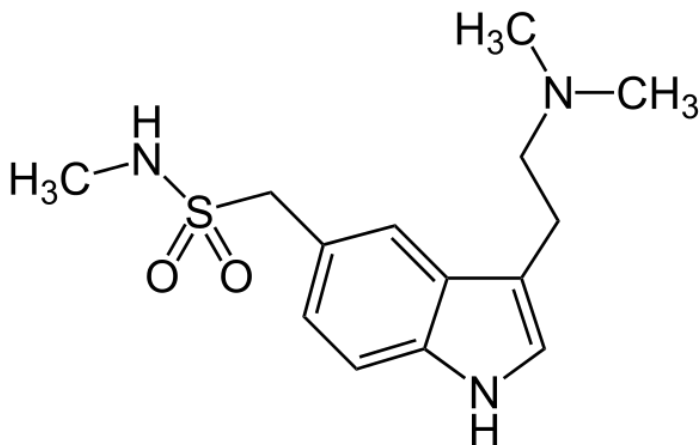
Lääketieteellisessä Aikakauskirja Duodecimissa julkaistussa Näin hoidan -artikkelissa sarjoittaisen päänsäryn kohtaushoitona suositellaan käytettäväksi puhdasta happea tiiviin maskin läpi hengitettynä 7 – 12 litran minuuttivirtauksella 15 minuutin ajan. Happipullon voi hankkia kotiin ja lääkärin A-todistuksen kanssa siitä ja käytetystä hapesta saa Kelalta korvauksen (Nissilä, 2009; Suomen Sairausvakuutuslaki, 5. luku, 9 §).

Vuonna 2009 JAMA:ssa (The Journal of the American Medical Association) julkaistun kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun ja satunnaistetun vaihtovuoroisen tutkimuksen (n=109, 18 – 70 -vuotiaita miehiä ja naisia) mukaan puhtaan hapen hengittäminen virtausnopeudella 12 l/min sai 15 minuutin kuluessa aikaan kivun häviämisen 78 %:lla (95 % luottamusvälillä 71 – 85 % 150:sta kohtauksesta). Lumelääkkeenä käytettyä ilmaa hengittäneistä kivuttomia 15 minuutin kuluessa oli vain 20 % (95 % luottamusvälillä 14 – 26 % 148 kohtauksesta). Löydökset olivat tilastollisesti merkittäviä (p < 0,001). Merkittäviä sivuvaikutuksia ei havaittu (Cohen ym., 2009).

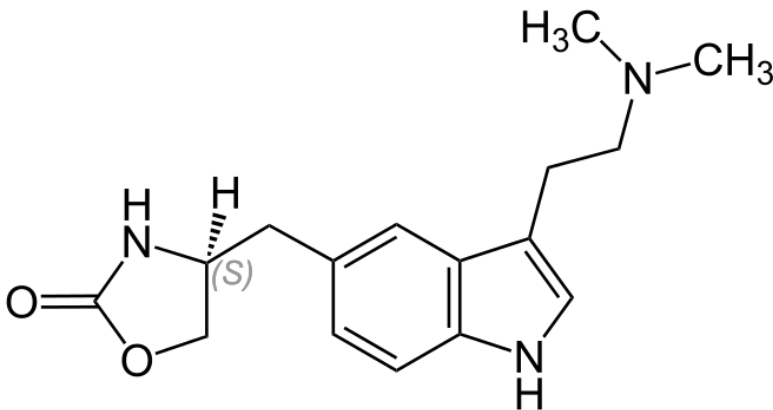
Yksiselitteisesti happihoitoon liittyviä haittavaikutuksia ei ole tullut esille. Happihoidolle ei myöskään ole olemassa vasta-aiheita, eikä sillä ole haitallisia yhteisvaikutuksia muiden kohtaushoitolääkkeiden kanssa. Happihoitoa käytetäänkin usein rinnan muiden kohtaushoitolääkkeiden kanssa, mikäli monoterapiasta ei ole saatu riittävää vastetta (May ym., 2006; Cohen ym., 2009).

### 4.1.2. Triptaanit

Triptaanit ovat indoliamiineihin kuuluvia, lääkeaineiksi luokiteltuja molekyyliä, joiden vaikutus elimistössä perustuu nykytietämyksen mukaan pääasiassa 5-HT<sub>1B</sub>- ja 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoriagonismiin. Osalla triptaaneista on vaikutusta myös 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1E</sub>- ja 5-HT<sub>1F</sub>-reseptoreihin. Tässä katsauksessa tarkemmin esitellyt sumatriptaani ja tsolmitriptaani ovat selektiivisiä 5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub>-agonisteja (Tepper ym., 2002; Koulu ym., 2014). Triptaanit metaboloituvat pääosin MAO-A-entsyymin välityksellä ja metaboliatuotteet erittyvät virtsaan (Duodecim lääketietokanta).



Kuva 1: Sumatriptaani



Kuva 2: Tzolmitriptaani

suositellaan käytettäväksi subkutaanisesti 6 mg tai tsolmitriptaania intranasaalisesti 5 mg, kumpaakin 1 – 2 kertaa vuorokaudessa. Triptaani- ja happihoitoja voidaan vuorotella ja näin tuleekin tehdä, mikäli triptaanien enimmäisvuorokausiannos muuten ylittyisi (Nissilä, 2009).

Triptaanien käytöstä sekä episodisen että kroonisen tautimuodon kohtaushoidossa on julkaistu joukko satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja tutkimuksia. New England Journal of Medicinessä vuonna 1991 julkaistun tutkimuksen (myös vaihtovuoroinen) mukaan 6 mg sumatriptaania subkutaanisesti annosteltuna sai 15 minuutin kuluessa aikaan kivun vähenemisen 74 %:lla ja kivun häviämisen 36 %:lla (placebolla 26 % ja 3 %, n=39 (18-65-vuotiaita miehiä ja naisia), p<0,001).

Triptaanien tarkka vaikutusmekanismi sarjoittaisen päänsäryn kohtausoireiden helpottamisessa on epäselvä, mutta oletettavasti se liittyy pääasiallisesti kohtauksen yhteydessä laajentuneiden verisuonten supistumiseen, joka katkaisee trigeminovaskulaarisen refleksin ylläpitämän noidankehän. Verisuonten supistumista aiheuttaa paitsi triptaanien suora vaikutus suonten seinämän sileään lihakseen, myös suonia laajentavien neuropeptidien vapautumisen estyminen. 5-HT<sub>1</sub>-tyyppisiä reseptoreja on pääasiassa kallonsisäisissä verisuonissa, minkä vuoksi triptaanien vaikutus kohdistuu pääosin kallonsisäisiin verisuoniin. 5-HT<sub>1</sub>-tyyppisiä reseptoreja on kuitenkin myös muualla elimistössä, minkä vuoksi triptaaneilla on myös heikko systeeminen vasokonstriktiivinen vaikutus (Tepper ym., 2002).

Triptaanit annostellaan tyypillisesti subkutaanisesti tai intranasaalisesti mahdollisimman nopean vaikutuksen aikaansaamiseksi. Sumatriptaania



Merkittäviä sivuvaikutuksia ei havaittu (Ekblom ym., 1991). Neurology-lehdessä vuonna 2003 julkaistun tutkimuksen mukaan 20 mg sumatriptaania intranasaalisesti annosteltuna sai 30 minuutin kuluessa aikaan jonkinlaisen hoitovasteen 57 %:lla ja kivun häviämisen 47 %:lla (placebolla 26 % ja 18 %, n=154 (18 – 65-vuotiaita miehiä ja naisia), p<0,01). Merkittäviä sivuvaikutuksia ei havaittu (Van Vliet ym., 2003). Archives of Neurology- lehdissä vuonna 2006 julkaistun tutkimuksen (myös vaihtovuoroinen) mukaan 10 mg tsolmitriptaania intranasaalisesti annosteltuna sai 30 minuutin kuluessa aikaan jonkinlaisen hoitovasteen 61 %lla ja kivun häviämisen 50 %:lla (placebolla 23 % ja 16 %, n=63 (placebolla n=61), p<0,01) (Cittadini ym., 2006).

Subkutaanisen sumatriptaatin haittavaikutukset ovat enimmäkseen paikallisia ja liittyvät injektioneulan ja injisoidun nesteen aiheuttamiin kudosaivuriin, mutta myös systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy. Valmisteyhteenvedon mukaan hyvin yleisiä (>10 %) haittavaikutuksia ovat ohimenevä kipu injektio paikassa, injektio paikan pistely, polttava tunne pistopaikalla, turvotus, punoitus, hematooma ja verenvuoto pistopaikasta. Yleisiä (>1 %) haittavaikutuksia ovat huimaus, uneliaisuus, parestesiat, ohimenevä verenpaineen kohoaminen, ihon punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja lihassärky, sekä painon, kivun, kuumen, kylmän, puristuksen tai ahdistuksen tunne jossain kehon osassa (Duodecim lääketietokanta).

Myös intranasaalisen tsolmitriptaatin haittavaikutukset ovat enimmäkseen paikallisia, mutta myös systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy. Haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin subkutaanisella sumatriptaanilla. Valmisteyhteenvedon mukaan hyvin yleisiä (>10 %) haittavaikutuksia ovat makuhäiriöt. Yleisiä (>1 %) haittavaikutuksia ovat aistipoikkeamat ja -häiriöt, huimaus, päänsärky, hyperestesia, parestesia, uneliaisuus, lämmöntunne, sydämentykytys, nenäverenvuoto, epämukava olo nenäontelossa, ei-infektioosi riniitti, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, nielemishäiriö, lihasheikkous, lihassärky, voimattomuus, sekä painon, ahtauden tai puristuksen tunne kurkussa, kaulassa, raajoissa tai rinnassa (Duodecim lääketietokanta).

Vaikka triptaanien vaikutus kohdistuukin pääosin kallonsisäisiin verisuoniin, on niillä myös systeemisesti verisuonia supistavaa vaikutusta, minkä vuoksi niiden käyttö on vasta-aiheista verenpainetauti, iskeemistä sydänsairautta, sepelvaltimospasmeja (ns. Prinzmetal-angina) tai perifeeristä verisuonitautia sairastavilla potilailla, sekä aivoverenkiertohäiriöitä sairastaneilla potilailla. Triptaanien käyttö on vasta-aiheista myös maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jotkin triptaanit, kuten esim. sumatriptaani, mutta ei esim. tsolmitriptaani, sisältävät sulfonamidiryhmän, minkä vuoksi niiden käyttö sulfa-allergikoilla saattaa olla vasta-aiheista (Duodecim lääketietokanta; Koulu ym., 2014).

Triptaanien käyttö muiden 5-HT<sub>1</sub>-agonistien (esim. ergotamiini, metysergidi, SSRI- ja SNRI-lääkkeet) kanssa on kontraindisoitua. Triptaanit metaboloituvat pääasiassa MAO-A-entsyymin välityksellä, joten myöskin MAO-estäjien käyttö triptaanien kanssa on kontraindisoitua. Tsolmitriptaani eliminoituu osin maksassa CYP1A2-entsyymin välityksellä. Triptaanien käyttö muiden 5-HT<sub>1</sub>-agonistien tai MAO-estäjien kanssa voi aiheuttaa potentiaalisesti hengenvaarallisen serotoniini-oireyhtymän (Duodecim lääketietokanta; Koulu ym., 2014).

## 4.2. Estohoidot

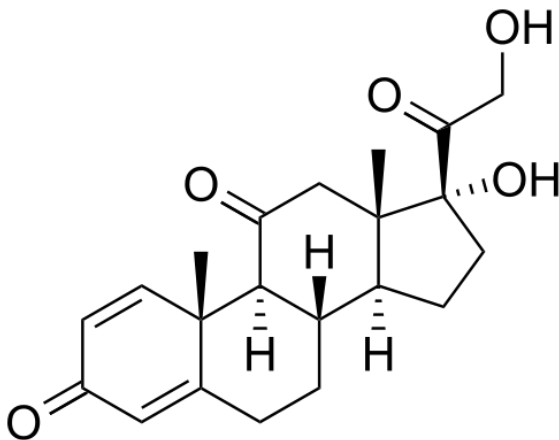
Sarjoittaisen päänsäryn estohoidoilla pyritään vähentämään särkykohtauksien määrää ja kivun voimakkuutta. Episodisessa tautimuodossa estolääkitys pyritään aloittamaan päänsärkysarjan ensioireiden ilmaantuessa, kroonisessa tautimuodossa estolääkitystä saatetaan joutua käyttämään jatkuvasti. Episodisessa tautimuodossa estolääkitys suositellaan asteittain lopetettavaksi kun päänsärkykohtauksia ei ole kahteen viikkoon esiintynyt. Mikäli estolääkitys on kokonaan poistanut potilaan oireet, se lopetetaan kun päänsärkysarjan oletetaan aiemman kokemuksen perusteella loppuneen ja kun annoksen asteittainen pienentäminen ei johda oireiden ilmaantumiseen (Haanpää, 2008; Nissilä, 2009; Goadsby ym., 2012). Osa potilaista ei saa riittävää vastetta mistään yksittäisestä estolääkkeestä, jolloin tulee harkita estolääkkeiden yhdistelmän käyttöä (May ym., 2006).

Estohoidossa käytettävistä lääkkeistä selkeintä näyttöä on kortikosteroideista ja verapamiilista, joita EFNS pitää tehokkaina hoitomuotoina. Todennäköisesti tehokkaita EFNS:n mukaan ovat kuitenkin myös litium, topiramaatti, methysergidi ja ergotamiini ja mahdollisesti tehokkaita valproaatti, baklofeeni ja melatoniini (May ym., 2006). Rajallisempaa näyttöä on myös intranasaalisesti käytetyn kapsaisiinin, sekä takaraivohermon seutuun injisoitujen puudutteiden ja kortikosteroidien, (May ym., 2006) sekä peroraalisen gabapentiinin ja pizotifeenin vaikutuksesta (Goadsby ym., 2012).

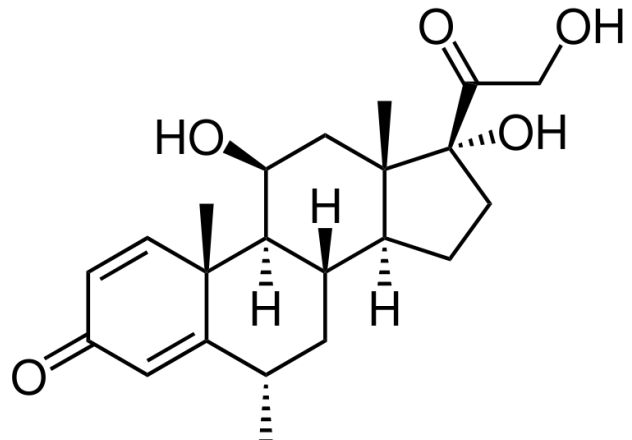
Verapamiilin vaikutuksen ilmaantuminen kestää 2 – 3 viikkoa, mutta kortikosteroidien vaikutus ilmaantuu huomattavasti nopeammin. Tämän vuoksi verapamiilihoidon aloittamisen rinnalla suositellaan ensimmäisten viikkojen aikana käyttämään lisäksi kortikosteroideja (May ym., 2006; Nissilä, 2009; Goadsby ym., 2012).

### 4.2.1. Synteettiset kortikosteroidit

Kortikosteroidit ovat lisämunuaisen kuorikerroksessa syntyviä hormoneja. Ihmisen elimistö tuottaa kahdenlaisia kortikosteroideja: kortisolia (hydrokortisoni) ja aldosteronia. Aldosteroni on puhdas mineralokortikoidi, kortisoli taas pääasiallisesti glukokortikoidi, mutta sillä on myös mineralokortikoidivaikutusta. Glukokortikoidivaikutuksella tarkoitetaan kortikosteroidin tulehdusta vähentävää vaikutusta, sekä hiilihydraatti-, proteiini- ja rasva-aineenvaihduntaan liittyviä vaikutuksia.



Kuva 3: Prednisoni



Kuva 4: Metyyliprednisoloni

Mineralokortikoidivaikutuksella tarkoitetaan kortikosteroidin vaikutusta neste- ja elektrolyyttitasapainoon. Elimistön tuottamien kortikosteroidien lisäksi nykyään valmistetaan lukuisia lääkeaineiksi luokiteltavia synteettisiä kortikosteroideja, kuten prednisoni tai metyyliiprednisoloni. Prednisonilla itsellään ei ole merkittäviä biologisia vaikutuksia ennen sen muuttumista prednisoloniksi maksassa CYP3A4-entsyymin välityksellä (Koulu ym., 2014).

On epäselvää, mihin kortikosteroidien vaikutus sarjoittaisen päänsäryn hoidossa perustuu. Sarjoittaiseen päänsärkyyn liittyy syöttösoluvälitteinen tulehdusprosessi, joten on mahdollista, että kortikosteroidien teho perustuu niiden tulehdusta vähentävään vaikutukseen. Kortikosteroidihoidon on havaittu aikaansaavan endogeenisten opioidien pitoisuuden kasvua sarjoittaista päänsärkyä sairastavien ihmisten veriplasmassa, mikä viittaa siihen, että osa vaikutuksesta saattaa perustua endogeenisen opioidijärjestelmän lisääntyneeseen aktivaatioon. Hypotalamuksen arvellaan liittyvän sarjoittaisen päänsäryn patogeneesiin, minkä vuoksi osa kortikosteroidihoidon hoitovaikutuksista saattaa välittyä hypotalamus-hypofyysi-lisämunaainen -akselin kautta (Shapiro, 2005).

Edellä mainitussa Näin hoidan -artikkelissa kortikosteroidihoitona suositellaan käyttämään prednisonia tai metyyliiprednisolonia. Prednisoni suositellaan aloittamaan annoksella 80 mg x 1/vrk ja metyyliiprednisoloni annoksella 64 mg x 1/vrk (Nissilä, 2009). Kortikosteroidilääkitys suositellaan annosteltavaksi aamuisin piristävän vaikutuksen vuoksi (Sane, 2008). Molempien lääkkeiden kohdalla annostusta vähennetään asteittain siten, että kuuri kestää 2 – 3 viikkoa (Nissilä, 2009). Annostuksen asteittainen vähentäminen on tärkeää, jotta aivolisäkkeen kortikotropiini- ja lisämunaaisen kortisolieritys ehtisivät sopeutua epäfysiologiseen kortikosteroidipitoisuuteen. Pitkäkestoisessa kortikosteroidihoidossa esiintyvien haittavaikutusten vuoksi pidempikestoista hoitoa ei suositella (Nissilä, 2009; Koulu ym., 2014), mutta joskus kohtauksia ei muilla tavoin saada hillittyä (May ym., 2006).

Kortikosteroidien käytöstä sarjoittaisen päänsäryn hoidossa on julkaistu vain joitakin pieniä tutkimuksia. Ainoa kaksoissokkoutettu tutkimus julkaistiin Diseases of the Nervous System -lehdessä vuonna 1975. Siinä 19 silloisille tavanomaisille hoidoille (methysergidi, kofeiini, ergotamiini, fenobarbitaali ja kipulääkkeet) resistentille potilaalle annosteltiin prednisonia suun kautta ensin 30mg ja sen jälkeen 20mg joka toinen päivä. Hoidetuista potilaista 15:lla (79 %) kohtaukset pysyivät poissa ainakin 180 päivää ja 11:lla (58 %) ainakin 450 päivää. Julkaistuissa retro- ja prospektiivisissä tapaussarjoissa tulokset ovat olleet saman suuntaisia (Jammes, 1975; Shapiro, 2005).

Synteettisten kortikosteroidien haittavaikutukset riippuvat käytetystä annoksesta ja hoidon kestosta. Sarjoittaisen päänsäryn hoidossa käytettävät prednisoni- ja metyyliiprednisoloniannokset ovat verrattain suuria. Haittavaikutusten riski lisääntyy selvästi kun prednisonin annostus ylittää 7,5 mg/vrk tai metyyliiprednisolonin annostus 6 mg/vrk (Duodecim lääketietokanta).

Prednisonilla ja metyyliiprednisolonilla on glukokortikoidivaikutus ja prednisonilla myös hieman mineralokortikoidivaikutusta, mutta molempien haittavaikutukset liittyvät pääosin epäfysiologiseen glukokortikoidivaikutukseen. Haittavaikutukset johtuvat pääosin synteettisten kortikosteroidien immuunipuolustusta vaimentavasta vaikutuksesta (infektiot), niiden vaikutuksesta glukoosiaineenvaihduntaan (hyperglykemia, insuliiniresistenssi, diabetes), ruokahalua lisäävästä vaikutuksesta ja vaikutuksesta rasva- ja proteiiniaineenvaihduntaan (painonnousu, rasvakudoksen epäfysiologinen jakautuminen, lihaskato), vaikutuksesta kalsiumaineenvaihduntaan, luusolujen

toimintaan ja kollageenisynteesiin (osteoporoosi, ihoatrofia), vaikutuksesta kaliumaineenvaihduntaan (hypokalemia), silmänpainetta nostavasta vaikutuksesta (glaukooma, kaihi) ja vaikutuksesta keskushermostoon (unettomuus, psyykkiset häiriöt), sekä myös mineralokortikoidisesta vaikutuksesta (natrium- ja nesteretentio, hypertensio). Synteettisen, glukokortikoidivaikutuksellisen kortikosteroidin suuri pitoisuus elimistössä saa aikaan aivolisäkkeen kortikotropiinin erityksen lamaantumisen, mikä lamaa lisämunaiskuoren fysiologisen kortikosteroidierityksen ja pitkäaikaisessa käytössä johtaa lisämunaiskuoren atrofiaan. Vakavan hypokortisolismin välttämiseksi kortikosteroidihoitoa ei siksi tule keskeyttää äkillisesti (Sane, 2008; Koulu ym., 2014; Vähäkangas, 2014).

Metyyliprednisolonin yleisiä (>1 %) haittavaikutuksia ovat valmisteyhteenvedon mukaan infektiot, Cushingin oireyhtymän kaltainen tila, masentuneisuus, euforinen mieliala, kaihi, hypertensio, peptinen haavauma, ääreisturvotus, mustelmat, ihon atrofia, akne, luukato, lihasheikkous, haavojen paranemisen heikkeneminen ja hypokalemia, sekä pitkäaikaisessa käytössä elimistön oman kortikotropiini- ja kortisolierityksen esto (Duodecim lääketietokanta). Tässä listauksessa ei ole mainittu käytettyä annosta.

Prednisonin yleisiä (>1 %) haittavaikutuksia ovat valmisteyhteenvedon mukaan infektiot, Cushingin oireyhtymän oireet, diabeteksen paheneminen/ilmaantuminen, hypokalemia, natriumretentio, hypertensio, ihon oheneminen, hidastunut kudovaurion paraneminen ja arpeutuminen, akne, striat, mustelmaherkkyys, ekkymoosit, lihasatrofia, osteoporoosi ja turvotus, sekä pitkäaikaisessa käytössä elimistön oman kortikotropiini- ja kortisolierityksen estyminen (Duodecim lääketietokanta). Tässä listauksessa ei ole mainittu käytettyä annosta.

Kortikosteroidilääkityksen suhteellisia vasta-aiheita ovat maha- tai pohjukaissuolihaava, diabetes, osteoporoosi, tuore sydäninfarkti, verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, epilepsia, glaukooma, kilpirauhasen vajaatoiminta, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, tulehduksellinen suolistosairaus, loisinfektio ja tuberkuloosi (Duodecim lääketietokanta).

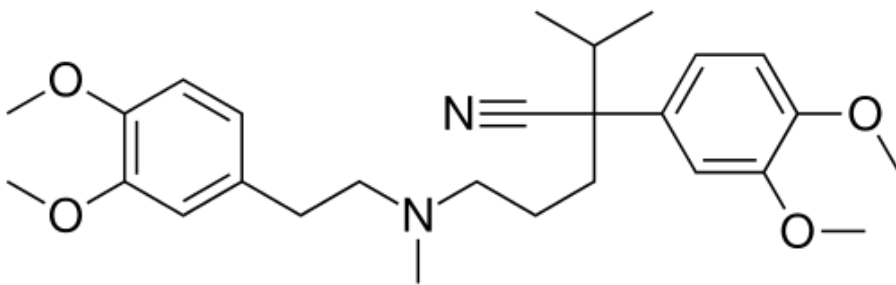
Prednisoni (prednisoloni) ja metyyliiprednisoloni metaboloituvat maksassa CYP3A4-entsyymin välityksellä aineenvaihduntatuotteiksi, jotka erittyvät sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina virtsaan. Molempia erittyy virtsaan myös sellaisenaan (Koulu ym., 2014).

#### **4.2.2. Verapamiili**

Verapamiili on kalsiumkanavan salpaajiin kuuluva, lääkeaineeksi luokiteltu aine. Solun pinnassa sijaitsevan kalsiumkanavan salpaaminen estää kalsiumin virtausta solun ulkoisesta tilasta solun sisään, jolloin vapaan kalsiumin määrä solussa vähenee. Kalsiumkanavan salpaajia käytetään yleisimmin verenpainelääkkeinä, jolloin pääasiallisia vaikutusmekanismeja tavoiteltujen hoitovaikutusten taustalla ovat sileän lihaksen ja sydänlihaksen supistumisedellytysten heikentyminen solun sisäisen vapaan kalsiumin pitoisuuden alentuessa, sekä eteis-kammiosolmukkeeseen viestinvälityksen hidastuminen. Rakenteeltaan erilaisten kalsiumkanavan salpaajien vaikutukset vaihtelevat suuresti ja suurta vaihtelua on myös yksittäisen lääkeaineen vaikutuksissa eri ihmisten kohdalla. Verapamiilin pääasiallinen vaikutus kohdistuu L-tyyppin kalsiumkanaviin, mutta sillä on vaikutusta myös T- ja P-, sekä mahdollisesti myös N- ja Q-tyyppin kalsiumkanaviin (Tfelt-Hansen ym., 2009; Koulu ym., 2014).

Myös verapamiilin kohdalla on epäselvää, mihin sen hoitovaikutus sarjoittaisessa päänsäryssä tarkkaan ottaen perustuu. Toisen kalsiumkanavan salpaajan, nimodipiinin, on in vitro havaittu vaikuttavan vuorokausirytmien kannalta merkittävän suprakiasmaattisen tumakkeen toimintaan. Koska sarjoittaisella päänsäryllä on usein selkeä vuorokausirythmi, on tämän mekanismin arveltu liittyvän kalsiumkanavan salpaajien hoitovaikutuksiin. Käytetty annos oli kuitenkin yli satakertainen tavanomaisiin in vivo -annoksiin nähden ja elimistössä veriaivoeste estää paitsi nimodipiinin, myös verapamiilin pääsyä keskushermostoon. Lipofiilisenä aineena verapamiili kyllä läpäisee veriaivoesteen, mutta veriaivoesteen P-glykoproteiini kuljettaa sen tehokkaasti ja nopeasti pois keskushermostosta. Jonkin verran verapamiilia pääsee kuitenkin vaikuttamaan keskushermostoon ja verapamiilin pääasiallisen hoitovaikutuksen epäillään sarjoittaisessa päänsäryssä välittyvän hypotalamuksessa sijaitsevien T-, L-, N-, P- tai Q-tyypin kalsiumkanavien salpauksen kautta. Verapamiili estää myös tiettyjen keskushermostossa yleisten kaliumkanavien toimintaa (Tfelt-Hansen ym., 2009; Koulu ym., 2014).

Edellä mainittu Näin hoidan -artikkeli suosittelee ensisijaiseksi estohoitoimuodoksi verapamiilia annoksella 80 – 200mg x 3/vrk (Nissilä, 2009). Annosnosto tulee haittavaikutusten välttämiseksi tehdä hitaasti, mutta suomenkielisessä sarjoittaista päänsärkyä käsittelevässä kirjallisuudessa ei ole suositusta verapamiilihoidon annosnoston nopeudesta. BMJ:n vuonna 2012 julkaistussa katsausartikkelissa (Goadsby ym., 2012) suositellaan hoidon aloittamista annoksella 80 mg x 3/vrk ja annoksen nostamista 80 mg:lla kahden viikon välein. BMJ:ssä riittäväksi kuvailtu annos on vähintään 480 mg/vrk ja jopa 960 mg/vrk annoksia kerrotaan joskus tarvittavan riittävän vasteen saavuttamiseksi (Goadsby ym., 2012). Sopiva annos löytyy vain kokeilemalla (Tfelt-Hansen ym., 2009). Verapamiililääkitys tulee lopettaa asteittain. (Nissilä, 2009) Verapamiili on L-tyypin kalsiumkanavien salpaaja ja voi aiheuttaa muun muassa sydämen johtumishäiriöitä ja rytmihäiriöitä (Cittadini ym., 2006), joten ennen hoidon aloittamista suositellaan EKG:n ottamista ja hoidon aikana säännöllistä EKG-seurainta (Cohen ym., 2007; Nissilä, 2009; Goadsby ym., 2012).



Kuva 5: Verapamiili

Verapamiilin tehosta on julkaistu yksi satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaihtovuoroinen monikeskustutkimus. Neurology-lehdessä vuonna 2000 julkaistussa tutkimuksessa 30 koehenkilöä jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai verapamiilia kahden viikon ajan annoksella 120 mg x 3/vrk viiden päivän annosnostojakson jälkeen (n=15) ja toinen placeboa (n=15). Tutkittavat olivat 18 – 60 -vuotiaita ja he sairastivat taudin episodista muotoa. Kun lääkitys hoitoannoksella (360 mg/vrk) oli jatkunut kaksi viikkoa (seurannan päättyessä), 80 % koehenkilöistä koki saaneensa jonkinlaisen vasteen hoidolle (placeboryhmästä 0 %), joskin vain 27 % oli tällöin täysin oireettomia (placeboryhmästä 0 %). Vastetta mitattiin kysymällä koehenkilöiltä päivittäisten päänsärkykohtausten lukumäärää ja sitä, kuinka monta kertaa vuorokaudessa he joutuivat turvautumaan kohtaushoitolääkkeisiin. Ensimmäisen

hoitoannoksella lääkityn viikon aikana verapamiilia ja placeboa saaneet ryhmät eivät eronneet toisistaan kohtausten lukumäärän (verapamiili  $1,1 \pm 1,02$ , placebo  $1,7 \pm 1,12$ ), eivätkä kohtaushoitolääkkeiden käytön suhteen (verapamiili  $1,0 \pm 0,96$ , placebo  $1,2 \pm 0,92$ ). Toisen viikon aikana sekä kohtausten lukumäärä (verapamiili  $0,6 \pm 0,88$ , placebo  $1,65 \pm 1,01$ ;  $p < 0,001$ ), että kohtaushoitolääkkeiden käyttö (verapamiili  $0,5 \pm 0,87$ , placebo  $1,2 \pm 1,03$ ;  $p < 0,01$ ) olivat verapamiilia saaneilla vähäisempiä, viitaten hoitovaikutuksen asteittaiseen ilmaantumiseen. Vaikutuksen suuruus oli seurannan päättyessä verapamiiliryhmissä 1,9 ja placeboaryhmässä -0,49 (Leone ym., 2000).

Sarjoittaisen päänsäryn hoidossa käytettävät verapamiiliannokset ovat verrattain suuria – tavanomaisessa käyttötarkoituksessaan verenpainelääkkeenä 480 mg/vrk on tavanomaisen annostuksen yläraja (Cohen ym., 2007; Nissilä, 2009; Goadsby ym., 2012). Verapamiilin haittavaikutukset liittyvät pääosin sen verisuonia laajentavaan vaikutukseen ja negatiiviseen inotrooppiseen vaikutukseen. Haittavaikutusten todennäköisyyttä vähentää hoidon aloittaminen pienellä annoksella, (mahdollisimman pieni hoitoannos ja lyhyt hoitoaika) sekä annoksen vaihteellinen nostaminen (ja laskeminen). Valmisteyhteenvedon mukaan yleisiä (>1 %) verapamiilin haittavaikutuksia ovat ummetus, dyspepsia, pahoinvointi, huimaus, päänsärky, uneliaisuus, bradykardia, sydämen vajaatoiminta, nilkkojen turvotus, hypotensio, ihottuma, eksanteema, urtikaria, kutina ja väsymys. Ummetus on yleisin haittavaikutus ja se liittyy erityisesti hoidon alkuvaiheeseen (Duodecim lääketietokanta). Edellä mainitussa tutkimuksessa ummetusta sai 53 % verapamiilia saaneista (Leone ym., 2000). Neurology -lehdessä vuonna 2007 julkaistussa, verapamiilin sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia selvittäneessä seurantatutkimuksessa (n=108) 19 % tutkittavista sai verapamiilihoidon aikana sydämen rytmihäiriöitä ja 36 % bradykardiaa (Cohen ym., 2007).

Verapamiili poistuu elimistöstä osin erittymällä muuttumattomana virtsaan ja osin metaboloitumalla maksassa pääosin CYP3A4-entsyymien välityksellä erilaisiksi aineenvaihduntatuotteiksi. Osa verapamiilin aineenvaihduntatuotteista on aktiivisia, kuten esim. norverapamiili, jolla on hidastavaa vaikutusta AV-solmukkeeseen toimintaan (Duodecim lääketietokanta; Tfelt-Hansen ym., 2009; Koulu ym., 2014).

Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset voivat kasvaa liian voimakkaiksi, jos verapamiilia käytetään yhdessä muiden AV-solmukkeeseen johtumiseen vaikuttavien lääkkeiden, kuten amiodaronin, disopyramidin, dofetilidin, flekainidin, kinidiinin, sisapridin, beetasalpaajien, inhalaatioanesteettien, tai muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa (Duodecim lääketietokanta).

Verapamiili on CYP3A4-entsyymille ja P-glykoproteiinille paitsi substraatti, myös inhibiittori, mikä saa aikaan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia useiden lääkeaineiden kanssa. Verapamiililla on vaikutusta myös munuaisten kautta erittyvien aineiden metaboliaan. Metaboliaan liittyvät yhteisvaikutukset on syytä huomioida, kun verapamiilia aiotaan käyttää yhdessä muun muassa dihydropyridiinityyppisten kalsiumkanavan salpaajien, digoksiinin, propranololin, atenololin, metoprololin, timololin, dofetilidin, kinidiinin, amiodaronin, disopyramidin, pratsosiinin, keftriaksonin, klindamysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, erytromysiinin, rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, litiumin, kolkisiinin, imipramiinin, fluoksetiinin, nefatsodonin, sertindolin, sertraliinin, venlafaksiinin, ketokonatsolin (ja todennäköisesti myös itrakonatsolin ja flukonatsolin), doksorubisiinin, paklitakselin, tamoksifeenin, syklofosfamidin, toremifeenin, midatsolaamin, triatsolaamin, busipironin, simetidiinin, HIV-proteaasi-inhibiittorien, NNRTI-tyyppisten HIV-lääkkeiden,

sirolimuisin, takrolimuisin, everolimuisin, simvastatiinin, atorvastatiinin, lovastatiinin, teofylliinin, sulfiinipyratsolin, mäkikuisman, etanolin tai greippimehun kanssa (Duodecim lääketietokanta).

Verapamiili voimistaa hermolihaskiitos salpaajien, kuten vekuroniumin tai dantroleeninatriumin vaikutuksia ja heikentää sen vaikutuksen kumoamiseen käytetyn neostigmiinin tehoa. Verapamiili tehostaa ainakin digoksiinin, metoprololin, propranololin, pratsosiinin, teratsosiinin, karbamatsapiinin ja dabigatranieteksilaatin imeytymistä ja rifampisiini puolestaan heikentää voimakkaasti verapamiilin imeytymistä. Verapamiili tehostaa asetyylisalisyylihapon antitromboottista vaikutusta (Duodecim lääketietokanta).

Verapamiililääkityksen vasta-aiheita ovat digitalisintoksikaatio, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, vaikea vasemman kammion vajaatoiminta, vaikea hypotensio, II-III-asteen AV-katkos, sairas sinus -oireyhtymä, merkittävä bradykardia, sekä Wolff-Parkinson-Whiten ja Ganong-Levinen oireyhtymä. Suhteellisia vasta-aiheita ovat hypertrofinen kardiomyopatia, aorttaläpän ahtauma, selittämätön lapsettomuus, maksan ja munuaisten vajaatoiminta, myasthenia gravis, Lambert-Eatonin oireyhtymä ja Duchennen lihasdystrofia (Duodecim lääketietokanta).

### 4.3. Kirurgiset hoidot

Osa potilaista ei saa mistään aiempaan luetelluista lääkkeitä yhdistelmähoitonakaan lainkaan apua oireisiinsa tai vaste lääkehoidolle jää kokonaisuudessaan riittämättömäksi. Lääkehoito voi olla sopimatonta myös liiallisten haittavaikutusten tai kontraindikaatioiden vuoksi (May ym., 2006; Goadsby ym., 2012). Vuonna 2014 Journal of Headache and Pain -lehdessä julkaistiin ehdotus hoitoresistentin kroonisen sarjoittaisen päänsäryn diagnostisiksi kriteereiksi. Kriteerien tarkoitus on auttaa päättämään, milloin kirurgisia hoitovaihtoehtoja tulisi harkita (Mitsikostas ym., 2014).

Mikäli lääkehoidot ovat osoittautuneet riittämättömiksi tai sopimattomiksi, voidaan sarjoittaisen päänsäryn hoitamisessa turvautua myös kirurgisiin keinoihin (May ym., 2006; Nissilä, 2009; Goadsby ym., 2012). Selkeintä näyttöä on takaraivohermon neuromodulaatiosta, jota BMJ suosittelee osaksi valikoitujen potilaiden lääkeresistentin sarjoittaisen päänsäryn hoitoon. Alustavaa näyttöä on myös hypotalamukseen kohdistuvan neuromodulaation tehosta. (Goadsby ym., 2012) Hoitokeinona on käytetty myös trigeminaalihermon perifeerisiin osiin kohdistuvaa destruktiivista kirurgiaa, mutta sitä ei suositella ensisijaiseksi kirurgiseksi hoitokeinoksi siihen liittyvien riskien vuoksi ja koska luotettavaa näyttöä destruktiivisen kirurgian pitkäaikaistuloksista ei toistaiseksi ole (May ym., 2006).

Edellä mainitun Näin hoidan -artikkelin mukaan Suomessa olisi mahdollista antaa takaraivohermon neuromodulaatiohoitoa, mutta artikkelin kirjoittajan tiedossa ei ole yhtään näin hoidettua potilasta (Nissilä, 2009).

Takaraivohermon neuromodulaatiotoimenpiteessä takaraivohermon seutuun asetetaan ensin paikallispuudutuksessa elektrodeja, joiden toimivuus koetetaan ennen kuin yleisanestesiassa elektrodijohdot ankkuroidaan kaulan peitinkalvoon ja tunneloidaan rintakehän tai vatsan ihon alle tehtävään taskuun, johon johtoihin kiinnitettävä impulssigeneraattori upotetaan. Potilaat saavat kauko-ohjaimen, jolla impulssigeneraattorin toimintaa voidaan säädellä (Burns ym., 2009).

Neurology-lehdessä vuonna 2009 julkaistussa tutkimuksessa 14 kroonista tautimuotoa sairastaville asennettiin takaraivohermohormon neuromodulaattori. 17,5 kuukauden mediaanisen seuranta-ajan (4 – 35 kk) kuluessa 10/14 koki sairauden oireiden lieventyneen ja 9/14 suosittelisi toimenpidettä muille. 3/14 koki saavansa merkittävän, 3/14 kohtalaisen ja 4/14 lievän vaikutuksen; 4/14 ei kokenut saavansa minkäänlaista vaikutusta. Vaikutuksen koettiin hälvenevän nopeasti laitteen poiskytkemisen jälkeen. Yleisimpiä haittavaikutuksia seuranta-aikana olivat akun loppuminen (odotettua, akun kesto keskimäärin 15,1 kk) ja elektrodien siirtyminen pois paikoiltaan. Muita haittavaikutuksia olivat lihasten jännittyminen, niskajäykkyys, epämukavat ihotuntemukset, pinnalliset infektiot ja kivulias ylistimulaatio (Burns ym., 2009).

## 5. Lumevaikutus sarjoittaisessa päänsäryssä

Lumevaikutuksella tarkoitetaan karkeasti kuvattuna psykogeenisesti syntyvää vaikutusta. Lumehoidon vaikutus sarjoittaisen päänsäryn hoidossa on merkittävä tieto paitsi itsessään, myös siksi, että siihen voidaan vertailla muiden hoitokeinojen vaikutusta. Lumevaikutus on tärkeä paitsi itsessään, myös osana kaikkia muiden vaikutusmekanismien kautta toimivia hoitokeinoja.

Cephalalgia -lehdessä vuonna 2003 julkaistussa katsausartikkelissa selvitettiin lumevaikutusta sarjoittaisen päänsäryn hoidossa. Artikkelissa käytiin läpi kuusi kohtaushoitoa ja seitsemän estohoitoa käsittelevää tutkimusta, joista kaikki olivat lumekontrolloituja ja yhtä estohoitotutkimusta lukuunottamatta kaikki myös kaksoissokkoutettuja (Nilsson ym., 2003).

Katsauksessa havaittiin, että kohtaushoidossa 7 – 42 % koki lumelääkkeen katkaisevan kohtausten tai lievittävän kipua huomattavasti. Tulosten oletettiin johtuvan paitsi lumevaikutuksesta, myös kohtausten luontaisesta loppumisesta. Estohoidossa lumevaikutus todettiin huomattavan alhaiseksi: viisi seitsemästä käsitellystä tutkimuksesta totesi lumevaikutuksen olevan olematon 0 %. Yhdessä tutkimuksessa lumelääke vähensi kohtaustiheyttä 22 % ja kohtausten voimakkuutta 43 %, toisessa tutkimuksessa lumelääke johti kohtaussarjan katkeamiseen 14 %:lla (Nilsson ym., 2003).

Tässä katsauksessa esitellyissä tutkimuksissa kohtaushoidossa lumelääkkeen saamisen myötä kivuttomiksi tuli 3 – 20 % ja kivun lievenemistä koki 23 – 26 % (Ekbom ym., 1991; Van Vliet ym., 2003; Cittadini ym., 2006). Estolääkityksessä lumelääkettä saaneista 0 % koki saavansa apua (Leone ym., 2000).

Yhteenvetona voidaan siis todeta, että erityisesti sarjoittaisen päänsäryn estohoidossa lumevaikutus on hyvin vähäinen ja mikäli vaikutusta jonkin estohoidossa käytetyn aineen kohdalla koetaan, johtuu se suurella todennäköisyydellä aineen suorista farmakologisista vaikutuksista.



## 6. Sarjoittaisen päänsäryn itsehoitokeinot

Itsehoitokeinoilla tarkoitetaan tässä yhteydessä hoitokeinoja, joiden tehosta ei ole olemassa kliinistä tutkimusta, tai joita koskeva kliininen tutkimus on niin vähäistä, ettei sen perusteella voida antaa hoitosuosituksia. Huomionarvoista on, että suositeltavienkin hoitokeinojen kohdalla olemassaoleva kliininen tutkimusaineisto on sangen vähäistä ja esim. estohoidon kulmakiven, kortikosteroidien, tehosta on olemassa vain yksi kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu tutkimus (jossa n=19).

Kirjallisuuskatsauksen perusteella merkittäväällä osalla sarjoittaista päänsärkyä sairastavista potilaista esiintyy sarjoittaisen päänsäryn oireita huolimatta asianmukaisesta esto- ja kohtauslääkityksestä ja lisäksi sairauden hoidossa käytetyistä lääkkeistä aiheutuu osalle potilaalle haittavaikutuksia. Monet potilaat eivät saa apua mistään lääkkeellisestä tai kirurgisesta hoitokeinosta (Bahra ym., 2002; May ym., 2006; Burns ym., 2009; Goadsby ym., 2012; Mitsikostas ym., 2014; Schindler ym., 2015). Sopivimman hoitokeinon löytämiseen ei ole muuta vaihtoehtoa kuin eri keinojen kokeileminen; yleensä kokeileminen aloitetaan lääkärin ohjeistuksessa eniten näyttöä omaavista keinoista. Erityisesti tavanomaisista hoitokeinoista riittämättömän vasteen saavat potilaat saattavat kuitenkin omatoimisesti kokeilla hyvin monenlaisia hoitokeinoja psykofyysisistä harjoitteista erilaisiin kemiallisiin aineisiin ja yhdisteisiin (Sewell ym., 2006; Goadsby ym., 2012; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

Eräänä puolipoutaisena iltapäivänä seurasin luentoa suomalaisten sarjoittaista päänsärkyä sairastavien henkilöiden itsehoitokeinoista. Itsehoitokeinona kohtauksien hoitamisessa käytetään muun muassa kahvia, tauriinia, energijuomia (sisältävät mm. kofeiinia ja usein myös tauriinia) ja lakritsijuurta, sekä kipualueen tai muiden kehon osien painamista kylmällä tai kuumalla. Estohoitokeinona käytetään muun muassa D-vitamiinia ja melatoniinia (luennoitsijan henk. koht. tiedonanto).

Merkittävimpinä itsehoitolääkkeinä esille nousivat kuitenkin erinäiset psykedeeliset indoliamiinit (ergoliineja sisältävät siemenet, LSD, psilosybiinisenet ja 5-MeO-DALT), joiden luennoitsijan mukaan koettiin olevan sarjoittaisen päänsäryn estolääkkeinä selkeästi paitsi muita itsehoitokeinoja, myös tavanomaisesti sairauden hoidossa käytettyjä lääkehoitoja tehokkaampia ja paremmin siedettyjä. Psykedeelien vaikutus oli luennoitsijan mukaan suorastaan mullistava: edellä mainitut aineet ovat hänen mukaansa saaneet aikaan jopa vuosien pituisia täysin oireettomia jaksoja, joskus vain yhden käyttökerran jälkeen - ilman merkittäviä haittavaikutuksia (luennoitsijan henk. koht. tiedonanto).

Tämä oli mielestäni mielenkiintoista, mutta suuret väitteet mullistavista vaikutuksista herättivät väistämättä epäilyksen hienoisesta liioittelusta... Pehdyin aiheeseen ja kävi ilmi, etteivät luennoitsijan pääosin anekdotaaliseen aineistoon perustuvat väitteet kuitenkaan olleet täysin tuulesta temmattuja. Aihetta käsittelevä tieteellinen kirjallisuus on vähäistä ja puutteellista, mutta yhteenvetona voidaan todeta, että sarjoittaisen päänsäryn estohoidossa erityisesti klassisiksi psykedeeliksi luokiteltavilla psilosybiinisenillä ja LSD:llä koetaan kolmen retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella olevan selkeästi paitsi muita itsehoitokeinoja, myös tavanomaista lääkehoitoa tehokkaampi vaikutus. Kliinistä tutkimusta on tehty LSD-analogi BOL-148:lla (2-bromo-LSD), jonka estohoitovaikutuksen koettiin vastaavan kyselytutkimuksissa kuvailtua LSD:n vaikutusta. Kahden retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella hieman tavanomaista lääkehoitoa tehokkaampaa estohoitovaikutusta koetaan olevan myös psykedeelisiä ergoliineja sisältävillä siemenillä. Psykedeelien käyttö kohtaushoitokeinona on harvinaisempaa, mutta kahden retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella psilosybiini koetaan

hengitettävän hapen veroiseksi kohtaushoitokeinoksi. Vaikutusta koettiin olevan myös ei-psykedeelisillä annoksilla ja ei-psykedeelinen BOL-148 koettiin yhtä tehokkaaksi kuin psykedeeliset aineet. Haittavaikutukset koettiin vähäisiksi. (Sewell ym., 2006; Karst ym., 2010; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

Retrospektiivisten kyselytutkimusten tai tapaussarjojen kohdalla ei voida puhua kovin vankasta tieteellisestä näytöstä, mutta etenkin kun eri tutkimuksista saadut tulokset ovat keskenään samansuuntaisia, antavat ne toivoa aikaisempaa parempien hoitokeinojen löytymisestä.

Aiheen tutkiminen retrospektiivisen kyselytutkimuksen keinoin on haastavaa paitsi kyselytutkimusasetelmaan liittyvien puutteiden vuoksi, myös siksi, ettei potilaiden itsehoidossa käyttämien aineiden koostumusta voida varmuudella määrittää. LSD:tä myydään tai jaetaan tyypillisesti imeytettynä paperi- tai sokeripalaan, harvemmin liuksena, kristallina tai tablettina. Aineen ulkomuodon tai vaikutusten perusteella ei voida varmuudella sanoa, onko kyseessä LSD, vai jokin muu psykedeelinen aine. Myöskään BOL-148:aa ei ulkomuotonsa perusteella voida aistinvaraisesti luotettavasti tunnistaa ja psykoaktiivisten vaikutusten olemattomuuden vuoksi niistäkään ei ole apua sen tunnistamisessa. Ergoliinialkaloideja sisältävissä siemenissä, kuten esim. ruusunorsukierron tai päivänsinen siemenissä, on useita mahdollisesti vaikuttavia aineita, kuten LSA:ta, LSH:ta ja ergometriiniä, joiden pitoisuudet vaihtelevat suuresti, minkä vuoksi siementen vaikutusten luotettava tutkiminen vaatisi edeltävää ergoliinipitoisuuksien määrittämistä (Chao ym., 1973; Floss, 1976; Padhi ym., 2013; Juszczak ym., 2013).

Retrospektiivisen kyselytutkimuksen suhteen luotettavimpia tuloksia tarjoava tutkimuskohde edellä mainittujen lupaavien itsehoitokeinojen joukossa ovat psilosybiinisienet. Psilosybiinisieniä on suhteellisen yksinkertaista kasvattaa itse ja sitä voidaan pitää suositeltavana tapana sienten hankkimiseen, sillä itse kasvattamalla saa varmuuden käytetyn aineen luonteesta ja puhtaudesta. Sienten itiöitä saa tilattua internetistä nimellistä maksua vastaan (kts. esim. fsre.nl, Free Spore Ring Earth). Psilosybiinisieniä voi myös kerätä syksyisin niityiltä; Suomessa yleisin villinä kasvava psilosybiinisieni on suippumadonlakki, psilocybe semilanceata (Jokiranta ym., 1984). Myöskin sienten ostaminen internetistä on sen laittomuudesta huolimatta suhteellisen yksinkertaista. Itse kasvatetut, kerätyt ja erityisesti tuoreena muualta hankitut sienet on yleensä suhteellisen helppo tunnistaa psilosybiinisieniksi paitsi ulkomuotonsa, myös sienen vauriokohtiin ilmaantuvan, psilosybiinin hajoamistuotteesta johtuvan sinerryksen vuoksi. Tunnettujen sienilajien joukossa psykedeelisiä vaikutuksia tuottavat psilosiniin ja psilosybiiniä, sekä pieniä määriä baeokysteiiniä ja norbaeokysteiiniä sisältävien psilosybiinisienten lisäksi ainoastaan muskimolia sisältävät kärpässienilajit (Andersson ym., 2008). Kärpässienet on kuitenkin helppo erottaa psilosybiinisienistä ja myös niiden psykoaktiiviset vaikutukset ovat sangen erilaisia.

Verrattuna esim. LSD:ksi oletettuun aineeseen, voidaan psilosybiinisienten kohdalla suuremmalla varmuudella olettaa, että aine on mitä sen oletetaan olevan ja verrattuna esim. ergoliinialkaloideja sisältäviin siemeniin, ei psilosybiinisienten vaikuttavien aineiden pitoisuudessa ole yhtä suurta vaihtelua (Chao ym., 1973; Floss, 1976; Jokiranta ym., 1984; Andersson ym., 2008; Padhi ym., 2013; Juszczak ym., 2013).

## 7. Psykedeelisten indoliamiinien käyttö sarjoittaisen päänsäryn hoidossa

Aine luokitellaan psykedeeliseksi sen subjektiivisten vaikutusten perusteella, joten psykedeelisistä aineista kertominen lienee mielekästä aloittaa kertomalla lyhyesti siitä, millaisia psykedeeliset vaikutukset ovat. Koen psykedeelien psyykkisten vaikutusten kuvailemisen tarpeelliseksi myös, koska anekdoottisen tiedon perusteella sarjoittaisen päänsäryn etiologiaan saattaa liittyä psykosomaattisia prosesseja ja voi olla, että osa koetusta hoitovaikutuksesta välittyy psykosomaattisten prosessien kautta. Vaikutusten kuvailun jälkeen kerrotaan tarkemmin psilosybiinisten, LSD:stä ja ergoliineja sisältävistä siemenistä. BOL-148:aa käsittelevä tutkimus on niin vähäistä, ettei siihen perehdytä tässä katsauksessa tarkemmin.

### 7.1. Psykedeelinen vaikutus

Sana psykedeeli (eng. psychedelic) on brittiläisen psykiatri Humphrey Osmondin luoma sana, joka koostuu kreikan kielen sanoista psyche (ψυχή) ja delos (δῆλος). Psyche tarkoittaa sielua ja delos on paljastamista kuvaava verbi. Nämä yhdistämällä Osmond pyrki kuvaamaan vaikutusta tarkemmin kuin siihen asti käytössä olleet sanat "psykotomimeettinen" ja "hallusinogeeninen". Psykedeelinen tarkoittaa täten "sielua paljastavaa" (Nichols, 2004; Nichols, 2016).

Sana "psykotomimeettinen" on jäänyt valtaosin pois käytöstä tieteellisessä kirjallisuudessa ja sanaa "hallusinogeeninen" käytetään tätä nykyä pääosin yläkäsitteenä kuvailtaessa aineryhmää, joka kattaa psykedeeliset, dissosiativiset ja deliriöottiset aineet. Yhä törmää kuitenkin myös sanan hallusinogeeni käyttöön sanan psykedeeli synonyyminä. Allekirjoittaneen mielestä psykedeelinen on osuva sana ja sen vuoksi olen käyttänyt ja käytän tässä katsauksessa vain sitä.

Psykedeelisen vaikutuksen kuvaileminen ei vaikutusten monimuotoisuuden vuoksi ole kovin yksiselitteistä. Vaikutus riippuu hyvin paljon siitä mielentilasta ja ympäristöstä (ns. set & setting), jossa käyttö tapahtuu – jopa niin paljon, että näitä voidaan joidenkin lähteiden mukaan pitää ensisijaisina kokemuksen sisältöön vaikuttavina asioina. Esimerkiksi eri mielentilassa ja ympäristössä sama annos samaa ainetta voi tuottaa huomattavasti toisistaan eroavat kokemukset ja tiettyssä mielentilassa ja ympäristössä pieni annos samaa ainetta voi tuottaa voimakkaamman kokemuksen kuin suuri annos jossain toisessa mielentilassa ja ympäristössä (Nichols, 2004; Johnson ym., 2008; Grof, 2008; Nichols, 2016).

Pääsääntöisesti vaikutuksen voimakkuus kuitenkin korreloi annoksen suuruuteen ja vaikutusten monimuotoisuudesta huolimatta psykedeelisissä kokemuksissa on tiettyjä yhdistäviä piirteitä (Nichols, 2004; Nichols, 2016).

Psykedeelit saavat tyypillisesti aikaan muuntuneen, unenomaiselta tuntuvan tajunnanilman, jonka aikana aistihavainnot voimistuvat ja muuntuvat, kokemus ajasta ja tilasta muuntuu ja tiedostamaton aines nousee vapaammin tietoisuuteen muun muassa psykologisten defenssien ja mielen sisäisten rajojen hälvenemisen myötä. Mielleyhtymien voimistuminen voi johtaa uusiin oivalluksiin tai psykoottisiin harhoihin. Voimakkaat tunnetilat ovat yleisiä ja erityisesti suuret annokset voivat johtaa merkityksellisiksi koettuihin hengellisiin kokemuksiin (Passie ym., 2002; Nichols, 2004; Griffiths ym.,

2006; Grof, 2008; Tylš ym., 2014; Nichols, 2016).

Psykedeelisen vaikutuksen alaisena ihminen saattaa kokea intensiivistä ahdistusta, pelkoa, dysforiaa ja/tai vainoharhaisuutta ja erityisesti huonoissa olosuhteissa käytöstä voi seurata myös välittömän vaikutuksen yli ulottuvia mielenterveyden häiriöitä, jotka pahimmassa tapauksessa voivat johtaa itsemurhaan. On arveltu, että niille perimänsä tai aiempien psykoosien vuoksi alttiilla henkilöillä psykedeelien käyttö voi johtaa psykoosiin. Välittömän vaikutuksen aikana koetut voimakkaat tunnetilat ja harhat saattavat johtaa hallitsemattomaan käytökseen ja sen myötä tapaturmiin, joskin vakavat tapaturmat ovat harvinaisia ja niihin liittyy usein päihteiden sekakäyttö (Johnson ym., 2008; van Amsterdam ym., 2011). Tieteellisessä kirjallisuudessa erityisesti LSD:n käyttö on joissakin tapauksissa yhdistetty HPPD:n (hallucinogen perception persisting disorder) ilmaantumiseen. HPPD:ssä psykedeelisen vaikutuksen aikana koettujen kaltaiset aistihäiriöt jatkuvat sen jälkeen, kun käytetyn aineen vaikutusten olisi pitänyt jo päättyä (Studerus ym., 2011). Väestötasolla tilastollista yhteyttä psykedeelien käytön ja mielenterveysongelmien tai itsetuhoisen käytöksen välillä ei kuitenkaan ole todettu, vaan niiden käytön on päinvastoin havaittu ainakin Yhdysvalloissa olevan yhteydessä vähäisempiin mielenterveysongelmiin (Krebs ym., 2013; Johansen ym., 2015; Hendricks ym., 2015).

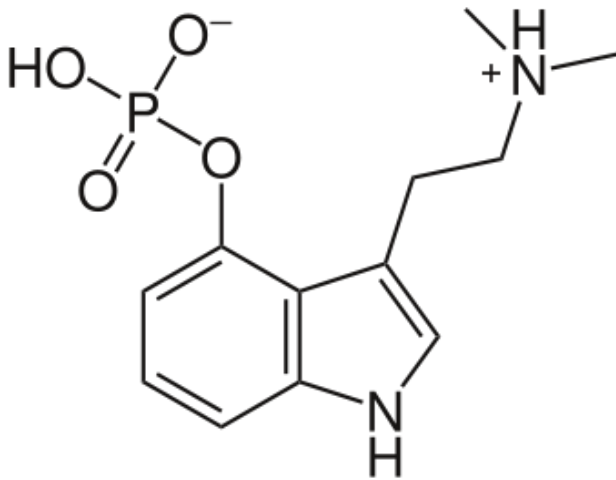
Huomionarvoinen asia on, että psykedeelien psyykkisiä haittavaikutuksia voidaan lisäksi ehkäistä huomioimalla käytön aikaisen mielentilan ja ympäristön vaikutus. Näin menetellen ei tutkimuskontekstissa pitkäkestoisia haittavaikutuksia ole esiintynyt (Johnson ym., 2008).

Vaikutustensa vuoksi psykedeelejä on käytetty vuosituhansien ajan sakramenttinä hengellisissä rituaaleissa ja niiden hengellinen käyttö on yleistä nykypäivänäkin. Psykedeelejä käytetään myös päihteenä. Psykedeelejä on tutkittu ja käytetty myös tietoisuuden tutkimisessa ja psykoterapian apuvälineenä 1950-luvulta alkaen. Vuonna 1971 säädetyn YK:n psykotrooppisia aineita koskevan yleissopimuksen myötä psykedeelit luokiteltiin kaikissa YK:n jäsenmaissa laittomiksi huumausaineiksi, mikä johti niitä koskevan kliinisen tutkimuksen huomattavaan vähenemiseen ja käytön piiloutumiseen. 1990-luvulta alkaen psykedeelejä koskeva kliininen tutkimus on kuitenkin alkanut jälleen yleistyä ja esim. psilosiiniä on tutkittu apuvälineenä muun muassa kuolettaviin sairauksiin liittyvän ahdistuksen ja masennuksen sekä riippuvuuksien hoidossa. Alustavat tulokset viittaavat siihen, että psykedeeliavusteinen psykoterapia on turvallista ja tehokasta (Nichols, 2004; Grob ym., 2011; Johnson ym., 2014; Griffiths, 2015; Bogenschutz ym., 2015; Nichols, 2016).

Sarjoittaisen päänsäryn puhkeamiseen on joillakin potilailla anekdoottisen tiedon mukaan liittynyt pakkoajatuksia- ja toimintoja, jotka voidaan tulkita ahdistusta torjuviksi psyykkisiksi defenseiksi (henk. koht. tiedonanto; Huttunen, 2015). Hoitovaikutus sarjoittaisessa päänsäryssä saattaa liittyä osittain siihen, että psykedeelisen vaikutuksen myötä näiden defenssien toiminta heikkenee.

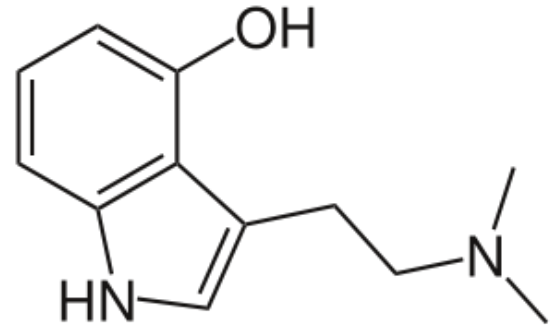
## 7.2. Psilosybiiniset

Psilosybiiniä sisältäviä sienilajeja (ns. taikasieniä) on muun muassa madonlakki-, kirjohelhta-, kuupikka-, karvaslakki- ja lahorusokassienisuvuissa. Suomen luonnossa yleisin psilosybiiniseni on tyypillisesti niityillä syksyisin kasvava suippumadonlakki. Sieniä käyttävät ihmiset keräävät niitä joko luonnosta tai kasvattavat itse eri menetelmiä käyttäen, tai ostavat niitä esim. internetistä. Klassisiksi psykedeeleiksi



Kuva 6: Psilosybiini

luokiteltujen psilosybiinisienten keskeisimmät psykoaktiiviset ainesosat ovat psilosybiini ja sen defosforylaation kautta muodostuva aineenvaihduntatuote psilosiini. Joissakin sienilajeissa on lisäksi baeokystiiniä ja norbaeokystiiniä, mutta alhaisten pitoisuuksien vuoksi niiden merkitys vaikuttaa mitättömältä (Ohenoja ym., 1987; Andersson ym., 2008).



Kuva 7: Psilosiini

Psilosybiinin nopean defosforylaation vuoksi vaikutukset välittyvät pääasiallisesti psilosiinin kautta. Tryptamiiniksi luokiteltavan ja rakenteeltaan triptaaneja muistuttavan (mutta veriaivoesteen läpi ongelmitta kulkevan) psilosiinin vaikutuksen elimistössä oletetaan välittyvän pääasiallisesti keskushermostossa tapahtuvan 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoriagonismin kautta, mutta sillä on havaittu lievempää agonistivaikutusta myös ainakin 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1D</sub>- ja 5-HT<sub>2C</sub>-reseptoreihin (Passie ym., 2002; Nichols 2004).

Psilosybiinisieniä käytetään syömällä niitä joko tuoreena tai kuivattuna, tai juomalla niistä valmistettua hauduketta. Vaikutukset alkavat hiljalleen 20 – 40 minuutin kuluessa ja kestävät 4 – 8 tuntia (Tylš ym., 2014). Psilosiini eliminoituu munuaisten kautta sellaisenaan (3 – 10 %) tai glukuronidikonjugaattina virtsaan (Passie ym., 2002).

Psilosiini saa suoraan ja/tai välillisesti psykosomaattisten mekanismien kautta aikaan muutoksia autonomisen hermoston toiminnassa. Tyypillisin somaattinen vaikutus on sympatikonian aiheuttama, voimakkaimmillaan lievään näön sumenemiseen johtava pupillien laajeneminen, sekä sykkeen nousu ja lihasjänteiden lisääntyminen, sekä parasympatikonian mahdollisesti liittyvä pahoinvointi. Verenpaine ja syke voivat vaihdella ja muina ohimenevinä sivuvaikutuksina voi esiintyä myös heikotusta, väsyneisyyttä, haukottelua, vapinaa, kömpelyyttä ja tuntohäiriöitä (Passie ym., 2002; Tylš ym., 2014). Osalla käyttäjistä psilosybiinin vaikutuksen ja/tai sitä seuraavan vuorokauden aikana esiintyy päänsärkyä (Studerus ym., 2011).

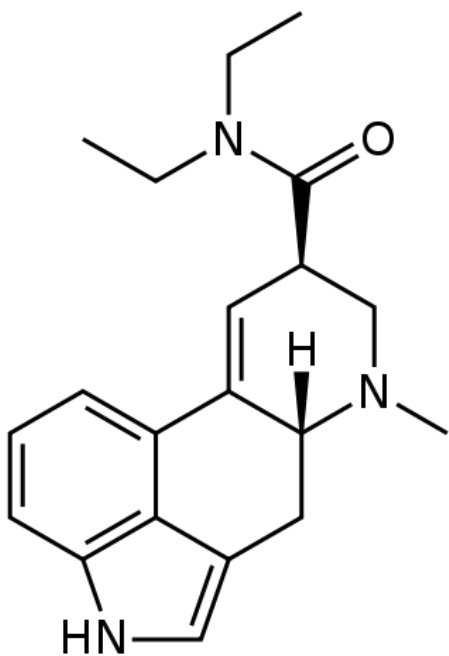
Psilosybiinisieniä pidetään toksisuudeltaan alhaisina ja fysiologisesti hyvin siedettyinä, eivätkä ne aiheuta riippuvuutta tai vieroitusoireita (Passie ym., 2002). Psilosybiinisientien käyttökertoja arvioidaan vuosittain olevan miljoonia ympäri maailmaa, mutta psilosybiinisientien käyttöön liittyviä myrkytyskuolemia on dokumentoitu yhteensä vain muutama ja silloinkin käytössä on ollut myös muita aineita (van Amsterdam ym., 2010; Lim ym., 2012). Vaikuttavan annoksen ja hengenvaarallisenä

pidettävän LD50-annoksen välinen ero on suuri ja LD50-annoksen saavuttamiseksi arvioiden mukaan tuoreita psilositybiinisieniä tulisi syödä 17 kilogrammaa tavanomaisten käyttöannosten (psykoaktiivisia vaikutuksia tavoiteltaessa) ollessa 10 – 50 grammaa (van Amsterdam ym., 2011; Nutt ym., 2013). Vaikkei sairaus- tai kuolemantapauksia ole raportoitu, tulisi sydän- ja verisuonisairauksia sairastavien psilosiinistä aiheutuvan sympatikotonian vuoksi välttää psilositybiinisientien käyttöä tai noudattaa käytössä erityistä varovaisuutta (Nutt ym., 2013).

Psilosiinin merkittävimmät vaikutukset ovat psyykkisiä. Näitä ns. psykedeelisiä vaikutuksia on kuvailtu kappaleessa 7.1. Psyykkisten annosten voimakkuus riippuu annoksesta (Passie ym., 2002; Tylš ym., 2014). Huomioitavaa on, että merkittäviä sarjoittaisen päänsäryn hoitovaikutuksia on koettu myös annoksilla, jotka eivät aikaansaa merkittäviä tiedostettuja psykoaktiivisia vaikutuksia (Sewell ym., 2006; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

On epäselvää, mihin psilosiinin koettu teho sarjoittaisen päänsäryn hoidossa perustuu.

Suomen rikoslaisissa psilositybiinisienet ja niiden sisältävät psykoaktiiviset aineet luokitellaan huumausaineeksi (Rikoslain 50. luku, 1 §; Rikoslain 50. luku, 2a §), mikä saattaa käyttäjän kohdalla johtaa psykososiaalisiin, taloudellisiin ja juridisiin haittavaikutuksiin.



Kuva 8: LSD (lysergidi)

### 7.3. LSD

Lysergihapon dietyyliamidi, lysergidi, eli LSD (LSD-25) on psilosiinin lailla klassinen psykedeelinen aine. Sitä valmistetaan monimutkaisten kemiallisten prosessien kautta muun muassa torajyvistä saatavasta lysergihaposta. Se kulkee helposti veriaivoesteen läpi ja sen psykoaktiivisten vaikutusten oletetaan välittyvän pääasiallisesti keskushermostossa tapahtuvan osittaisen 5-HT<sub>2A</sub>- ja 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriagonismin kautta, mutta sillä on mahdollisesti merkityksellistä agonistivaikutusta myös lukuisiin muihin serotoniinireseptoreihin, kuten 5-HT<sub>1B</sub>-, 5-HT<sub>1D</sub>-, 5-HT<sub>1E</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>5A</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>- ja 5-HT<sub>7</sub>-reseptoreihin. LSD:llä lienee agonistista ja antagonistista vaikutusta myös dopamiinireseptoreihin D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub> ja sillä on havaittu affiniteettia myös adrenergisiin ja histaminergisiin reseptoreihin (Passie ym. 2008).

LSD:tä käytetään tyypillisesti suun kautta veteen sekoitettuna joko sellaisenaan tippoina tai imeytettynä huokoiseen, helposti ruoansulatuskanavassa liukenevaan alustaan, kuten paperiin tai sokeripalaan. LSD-kiteiden käyttäminen sellaisenaan on

harvinaisempaa tavanomaisten käyttöannosten mikroskooppisuuden vuoksi, mutta apuaineiden kera tablettimuotoon puristettua LSD:tä esiintyy ajoittain. Puhdasta LSD:tä voidaan käyttää myös lihaksen- tai suonensisäisesti, mutta se lienee harvinaista tutkimuskontekstin ulkopuolella. Psykoaktiivisia vaikutuksia alkaa ilmetä 25 mikrogramman annoksilla. Psykoaktiivisia vaikutuksia tavoiteltaessa

tyypillinen annos on 100 – 200 mikrogrammaa. Vaikutukset alkavat hiljalleen 30 – 45 minuutin kuluessaan ja kestävät 9 – 12 tuntia. LSD metaboloituu ainakin maksassa lähes täydellisesti psyykkisesti inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi ja erittyy lopulta virtsaan ja osin myös ulosteeseen (Passie ym. 2008).

Psilosiinin lailla myös LSD saa aikaan muutoksia autonomisen hermoston toiminnassa. Tyypillisiä somaattisia vaikutuksia ovat sympatikotoniasta johtuva pupillien laajeneminen, sekä lievä sykkeen ja verenpaineen nousu. Verenpaine ja syke voivat myös laskea ja harvemmin esiintyy takypneaa, hyperterniaa ja/tai hyperglykemiaa. Muita ohimeneviä somaattisia vaikutuksia saattavat olla kevyt olo, pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, heikotus ja vapina (Passie ym., 2008).

Myös LSD:n toksisuus on hyvin alhainen, eikä sen ole todettu aiheuttavan riippuvuutta tai vieroitusoireita. LSD:tä on vaikuttavien annosten mikroskooppisuuden vuoksi helpompi ottaa enemmän kuin oli tarkoitus, mutta yliannostuskuolemia tai muita vakavia somaattisia haittavaikutuksia ei ole dokumentoitu (Passie ym., 2008).

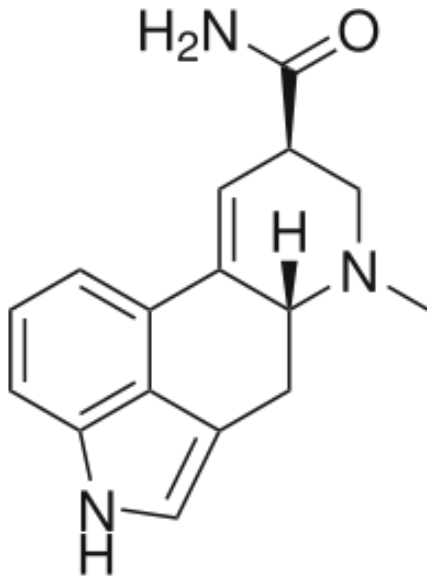
Psilosiinin lailla myös LSD:n merkittävimmät vaikutukset ovat psyykkisiä. Näistä ns. psykedeelisistä vaikutuksista on kerrottu tarkemmin kappaleessa 7.1. Psyykkisten annosten voimakkuus riippuu annoksesta (Passie ym., 2008). Huomioitavaa on, että merkittäviä sarjoittaisen päänsäryn hoitovaikutuksia on koettu myös annoksilla, jotka eivät aikaansaa merkittäviä tiedostettuja psykoaktiivisia vaikutuksia (Tepper ym., 2002; Sewell ym., 2006; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

On epäselvää, mihin LSD:n koettu teho sarjoittaisen päänsäryn hoidossa perustuu.

Suomen rikoslaissa LSD luokitellaan huumausaineeksi (Rikoslain 50. luku, 1 §; Rikoslain 50. luku, 2a §), mikä saattaa käyttäjän kohdalla johtaa psykososiaalisiin, taloudellisiin ja juridisiin haittavaikutuksiin.

#### **7.4. Ergoliineja sisältävät siemenet**

Ergoliinialkaloideja esiintyy tietyissä kasveissa ja sienissä. Aiemmin mainitun torajyväsiemen lisäksi merkittäviä ergoliinialkaloidien lähteitä ovat muiden muassa kiertokasvien heimoon kuuluvien päivänsinen ja ruusunorsukierron siemenet. Siementen on havaittu sisältävän ergometriiniä, ergometriniiniä, lyesgihapon alfahydroksietyyliamidia (LSH), agroklaviinia, chanoklaviinia (I ja II), festuklaviinia, setoklaviinia, isosetoklaviinia, penniklaviinia, elymoklaviinia, molliklaviinia, lysergeeniä, lysergolia, isolysergolia, ergiiniä (LSA) ja isoergiiniä, sekä lisäksi toistaiseksi tunnistamattomaksi jääneitä indoliinalkaloideja. Ruusunorsukierron siemenissä alkaloidipitoisuudet ovat suurempia kuin päivänsinen siemenissä. (Chao ym., 1973; Floss, 1976; Padhi ym., 2013; Juszczak ym., 2013). Rakenteeltaan nämä ergoliinialkaloidit muistuttavat sarjoittaisen päänsäryn hoidossa käytettyjä metysergidiä ja ergotamiinia, sekä LSD:tä (Sewell ym., 2008).



Kuva 9: LSA (ergoliini)

Siemeniä ja niiden sisältämiä ergoliineja käsittelevä tieteellinen aineisto on huomattavasti vähäisempää verrattuna esim. psilosybiinisieniin tai LSD:een. Ergoliineja sisältävien siementen psykoaktiivisten vaikutusten taustalla lienee valtaosin LSD:tä rakenteellisesti muistuttava ergoliini (LSA), mutta oletettavasti myös joillakin muilla ergoliineilla on psykoaktiivista vaikutusta. Vaikutusten kesto ja luonne vaihtelee suuresti siemenerästä toiseen ergoliinipitoisuuksien vaihtelun vuoksi ja oman osansa erityisesti somaattisiin vaikutuksiin saattavat tuoda muut siementen sisältämät alkaloidit, sekä myös erilaiset torjunta- ja säilöntäaineet, joita siementen päällä saattaa olla (Shawcross WE, 1983; Sewell ym., 2008; Padhi ym., 2013). On epäselvää, minkä mekanismien kautta siementen ergoliinien vaikutukset syntyvät, mutta vaikutusten psykedeelisten piirteiden vuoksi on oletettavaa, että osa alkaloideista toimii 5-HT<sub>2A</sub>-agonisteina. Ainakin ergotamiinilla on vaikutusta 5-HT<sub>1</sub>- ja 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin ja lisäksi sillä ja muilla aminohapposivuketjun sisältämällä ergoliineilla on myös alfareseptoria salpaavaa vaikutusta (Koulu ym., 2007).

Siemeniä käytetään suun kautta otettuna, tyyppillisesti jauhattuna ja sekoitettuna johonkin niiden epämiellyttävää makua peittävään. Siemenjauheella voidaan myös täyttää nieltäviä kapseleita tai niistä voidaan valmistaa hauduketta. Tyyppilliset käyttöannokset psykoaktiivisia vaikutuksia tavoiteltaessa ovat 5 – 10 ruusunorsukierron siementä tai 150 – 200 päivänsinen siementä. Vaikutukset alkavat hiljalleen 20 – 180 minuutin kuluessa ja kestävät 4 – 12 tuntia. Vaikutusten keston suuri vaihtelu johtuu vaihtelevista alkaloidipitoisuuksista (Shawcross, 1983; Klinke ym., 2009; Kremer ym., 2012).

Ergoliineja sisältävillä siemenillä on psykedeelinen vaikutus, joka ei kuitenkaan ole niin voimakas kuin aiemmin käsitellyillä psilosybiinisienillä tai LSD:llä. Psykedeelisiä vaikutuksia on käsitelty aiempaan kappaleessa 7.1. Suuremmilla annoksilla siementen somaattiset sivuvaikutukset voimistuvat siinä määrin, ettei voimakkaampien psykoaktiivisten vaikutusten tavoittelu annosta nostamalla ole mielekäästä. Tieteellisen kirjallisuuden mukaan siementen aiheuttamia somaattisia vaikutuksia ovat ainakin pahoinvointi, vatsakivut, huimaus, hypertensio, takykardia, takypnea ja mydriaasi. Päivänsinen ja ruusunorsukierron siementen toksisuutta ei liene juuri tutkittu, sillä en löydä toksisuutta käsitteleviä artikkeleita. Sinänsä mahdollisuus merkittävään yliannostukseen on olemassa, sillä esim. päivänsinen siementen tyyppinen annostus on yli kymmenkertainen ruusunorsukierron siementen tyyppiseen annostukseen nähden ja käyttäjä saattaa erehtyä siemenistä. Myrkytyskuolemia ei kuitenkaan ole raportoitu (Shawcross, 1983; Klinke ym., 2009; Kremer ym., 2012; Juszczak ym., 2013). Siementen mahdollisesti sisältämien vasokonstriktiivisten ergoliinien vaikutusten vuoksi sydän- ja verisuonisairauksia sairastavien tulisi välttää siementen käyttöä tai noudattaa niiden käytössä erityistä varovaisuutta (Koulu ym., 2007).

Myös ergoliineja sisältävien siementen kohdalla on epäselvää, mihin koettu teho sarjoittaisen päänsäryn hoidossa perustuu.



Sekä ruusunorsukierto, että päivänsini ovat Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen laatimalla rohdoslistalla, minkä vuoksi muun muassa niiden valmistaminen, maahantuonti, varastointi, myynti ja luovuttaminen ovat lääkerikkomuksia, josta voidaan tuomita sakkoon (Läkelain 3 §, Läkelain 98 §). Siementen syöminen, valmistaminen, maahantuonti, varastointi, myynti ja luovuttaminen muita tarkoituksia varten on kuitenkin laillista ja edellä mainittujen kasvien siemeniä myydään Suomessa hyvin varustetuissa kukkakaupoissa. Mikäli siemeniä aikoo syödä, lienee siemeniä syytä torjunta- ja säilöntäaineiden välttämiseksi ostaa kukkakauppojen sijaan nettikaupoista, joissa siementen käyttötarkoitus on huomioitu.

## **8. Kirjallisuuskatsaus psykedeelisten aineiden käyttöön sarjoittaisen päänsäryn itsehoitokeinona**

Käsitellessäni psykedeelisten aineiden ja BOL-148:n käyttöä sarjoittaisen päänsäryn itsehoitokeinona viittaen tässä kirjallisuuskatsauksessa neljään aihetta käsitelleeseen tieteelliseen artikkeliin, joissa aineiden käyttöä ja käytön hoito- ja haittavaikutuksia on pyritty selvittämään. Aihetta on sivuttu myös muissa tieteellisissä artikkeleissa ja anekdotaalista tietoa löytyy esim. internetistä runsain määrin, mutta varsinaisia tutkimuksia on neljä kappaletta: kolme retrospektiivistä kyselytutkimusta ja yksi avoin, satunnaistamaton tapausarja, jotka tässä osiossa esittelen yhteenvedon jälkeen vielä yksitellen yksityiskohtaisemmin. Lisäksi olemassa on yksi espanjankielinen artikkeli, johon en kuitenkaan kielitaidon puutteen vuoksi pystynyt perehtymään.

### **8.1. Yhteenvedo olemassaolevasta tutkimuksesta**

Aihetta käsittelevä tieteellinen kirjallisuus on vähäistä ja puutteellista, mutta yhteenvetona voidaan todeta, että sarjoittaisen päänsäryn estohoidossa erityisesti klassisiksi psykedeeliksi luokiteltavilla psilositybiinienillä ja LSD:llä koetaan kolmen retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella olevan selkeästi paitsi muita itsehoitokeinoja, myös tavanomaista lääkehoitoa tehokkaampi vaikutus. LSD-analogi BOL-148:lla (2-bromo-LSD) on tehty pieni kliininen tutkimus, jossa sen estohoito vaikutuksen koettiin vastaavan kyselytutkimuksissa kuvailtua LSD:n vaikutusta. Kahden retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella hieman tavanomaista lääkehoitoa tehokkaampaa estohoito vaikutusta koetaan olevan myös psykedeelisiä ergoliineja sisältävillä siemenillä ja yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa samansuuntaisia vaikutuksia koettiin myös ihmisessä endogeenisestä esiintyvällä, niinkään psykedeelillä DMT:llä, joka jätetään kuitenkin tämän katsauksen ulkopuolelle aineiston vähäisyyden vuoksi. Huomiotaherättävää oli, että pitkäkestoinen kohtauksia vähentävä, niiden kesto lyhentävä ja voimakkuutta lieventävä vaikutus koettiin tyypillisesti jo 1 – 3 annoksella. Psilositybiini, LSD ja BOL-148 saivat useiden vastaajien mukaan lisäksi aikaan jopa useita kuukausia kestävästä remissiojakson ja remissiojakson aikana otettuna remissiojakson pidentymisen, mihin tavanomaisilla lääkehoidoilla ei tyypillisesti kyetä. Psykedeelien käyttö kohtaushoitokeinona on harvinaisempaa, mutta kahden retrospektiivisen kyselytutkimuksen perusteella psilositybiini koetaan hengitettävän hapen veroiseksi kohtaushoitokeinoksi. Muita psykedeelisiä aineita hoitomuotona käsittelevä aineisto on hyvin rajallista tai sitä ei ole, joten ne jätetään tämän yhteenvedon ulkopuolelle. Haittavaikutukset koettiin vähäisiksi. (Sewell ym., 2006; Karst ym., 2010; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

Ergoliinejä sisältävistä siemenistä puhutaan usein ergiiniä (LSA) sisältävinä siemeninä, mutta ne sisältävät myös useita muita rakenteeltaan samakaltaisia ergoliinejä, kuten LSH:ta ja ergometriiniä ja myös muita alkaloideja, joilla saattaa olla tekemistä siementen vaikutusten kanssa (Chao ym., 1973; Floss, 1976; Padhi ym., 2013).

Vaikutusta koettiin olevan myös ei-psykedeelillä annoksilla ja ei-psykedeelinen BOL-148 koettiin yhtä tehokkaaksi kuin psykedeeliset LSD ja psilosybiini. Oletettavasti lääkinnällinen vaikutus välittyy siis psykedeelisiä vaikutuksia synnyttävästä mekanismista riippumatta (Sewell ym., 2006; Karst ym., 2010; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015).

Toteutetut kyselytutkimukset olivat retrospektiivisiä ja vain yhdessä (Sewell 2006) vastaajien diagnoosi varmennettiin (Sewell ym., 2006; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015). Tapaussarja oli avoin ja satunnaistamaton (Di Lorenzo ym., 2015). Huomionarvoista tutkimusten puutteista huolimatta on, että eri tutkimuksissa saadut tulokset olivat samansuuntaisia.

Olemassaolevat tutkimukset ovat siis hyvin alustavia, mutta lupaavat tulokset antavat toivoa aikaisempaa parempien hoitokeinojen löytymisestä, minkä vuoksi lisätutkimukselle on mielestäni selvästi tarvetta.

Seuraavissa luvuissa edellä mainitut tutkimukset käydään yksitellen läpi.

## **8.2. Kyselytutkimus psilosybiinin ja LSD:n käytöstä sarjoittaisen päänsäryn hoidossa**

Vuonna 2006 *Neurology* -lehdessä julkaistiin tiettävästi ensimmäinen aihetta käsittelevä tutkimus. Tutkimuksessa 53:lta sairaukertomusten perusteella episodista tai kroonista sarjoittaista päänsärkyä sairastavalta henkilöltä kysyttiin, miten he tavanomaisten lääkehoitojen lisäksi kokevat LSD:n ja psilosybiinin vaikuttavan sairautensa oireisiin. Tavanomaisten lääkehoitojen sijaan kohtaushoidossa psilosybiiniä oli käyttänyt 26 ja LSD:tä 2, estohoidossa psilosybiiniä oli käyttänyt 48 ja LSD:tä 8 (Sewell ym., 2006).

Kohtaushoidossa psilosybiiniä käyttäneistä 85 % koki sen tehokkaaksi (katkaisee päänsärkykohtauksen 20 minuutin kuluessa). Kohtaushoidossa LSD:tä oli käyttänyt vain kaksi henkilöä ja heistä toinen, episodista tautimuotoa sairastava henkilö, koki sen tehokkaaksi kun taas kroonista tautimuotoa sairastava henkilö koki sen tehottomaksi (Sewell ym., 2006).

Estohoidossa psilosybiinä päänsärkysarjan aikana käyttäneistä 52 % koki sen tehokkaaksi (katkaisee päänsärkysarjan) ja 37 % osittain tehokkaaksi (lieventää kohtauksiin liittyvää kipua tai harventaa kohtauksien esiintymistä). Päänsärkysarjan ulkopuolella, remissiojakson aikana psilosybiinä käyttäneistä 91 % koki sen tehokkaaksi (seuraava päänsärkysarja lykkääntyy tai estyy kokonaan). Estohoidossa päänsärkysarjan aikana LSD:tä käyttäneistä 88 % koki sen tehokkaaksi. Remissiojakson aikana 80 % koki LSD:n tehokkaaksi (Sewell ym., 2006).

Kokonaisuudessaan episodista tautimuotoa sairastavat kokivat sekä psilosybiinin, että LSD:n vähentävän oireita voimakkaammin kuin kroonista tautimuotoa sairastavat (Sewell ym., 2006).

Huomioitavaa on, että 58 % vastaajista oli käyttänyt psilosybiiniä tai LSD:tä vain sarjoittaisen päänsäryn hoitamiseksi ja vain 25 % oli käyttänyt edellä mainittuja aineita muussa käytössä, silloinkin vain kaukaisessa nuoruudessaan. Lisäksi 43 % vastaajista koki sekä LSD:n että psilosybiinin kohdalla tehokkaan tai osittain tehokkaan vaikutuksen annoksilla, jotka eivät ole psykedeelisiä (Sewell ym., 2006).

Artikkelissa luetellaan avoimesti tutkimuksen lukuisia puutteita: retrospektiiviseen kyselytutkimusasetelmaan liittyvä muisti- ja valintaharhan mahdollisuus, sekä satunnaistamisen, sokkoutuksen ja lumekontrollin puuttuminen, joiden vuoksi tutkimuksessa havaitun vaikutuksen oletetaan olevan todellista suurempi. Esille tuli kuitenkin huomionarvoisia asioita: minkään aiemmin tutkitun aineen ei ole havaittu tuosta vain kerta-annoksella katkaisevan päänsärkysarjaa, tehokas ja pitkäkestoinen estovaikutus ilmenee LSD:n kohdalla yhden annoksen ja psilosybiinin kohdalla tyypillisesti vain 1 – 3 annoksen jälkeen, eikä tehokkaan vaikutuksen aikaansaamiseksi ole välttämätöntä käyttää psykedeelisen vaikutuksen tuottavia annoksia (Sewell ym., 2006).

### **8.3. Avoin, satunnaistamaton tapausarja ei-psykedeelisen 2-bromo-LSD:n (BOL-148) käytöstä sarjoittaisen päänsäryn hoidossa**

Vuonna 2010 Cephalalgia -lehdessä julkaistiin avoin, satunnaistamaton tapausarja BOL-148:n (2-bromo-LSD) käytöstä sarjoittaisen päänsäryn hoidossa. BOL-148 on LSD:n ei-psykedeelinen analogi. Tutkimukseen osallistui viisi 28 – 47 -vuotiasta miestä, joilla oli vaikeaoireinen sairaus, jonka hoidossa verapamiili ja osin myös muut estohoitolääkkeet olivat osoittautuneet riittämättömiksi tai haittavaikutustensa vuoksi sietämättömiksi. Neljä viidestä sairasti kroonista tautimuotoa (Karst ym., 2010).

Tutkimuksessa kukin potilas sai valvotuissa olosuhteissa BOL-148:aa 30 µg/painokilo kolmena peräkkäisenä annoksena viiden vuorokauden välein. Hoitajakson aikana kaikki potilaat kokivat saavansa pitkäkestoista helpotusta oireisiinsa. Potilas S1 koki kohtaustiheyden vähentyneen 30 %. Potilaan S2 (jolla oli episodinen tautimuoto) päänsärkysarja katkesi ja hän oli remissiossa seuranta-ajan loppuun saakka (6kk ajan). Potilas S3 oli kuukauden ajan remissiossa ja tuon jälkeen seuranta-ajan loppuun saakka (9kk ajan) koki vain ajoittaisia yksittäisiä päänsärkykohtauksia, jotka olivat niin lieviä, ettei hänen tarvinnut käyttää kohtaushoitolääkkeitään. Potilas S4 oli remissiossa alle kuukauden ajan ja tuon jälkeen seuranta-ajan loppuun saakka (6kk ajan) koki kohtaustiheyden vähentyneen huomattavasti aiemmasta ja kohtausten lieventyneen niin, ettei myöskään hänen tarvinnut käyttää kohtaushoitolääkkeitään. Potilas S5 oli 2kk ajan remissiossa ja tuo jälkeen koki seuranta-ajan loppuun saakka kohtaustiheyden vähentyneen (Karst ym., 2010).

Artikkelin kirjoittajien mukaan potilaiden S3, S4 ja S5 kokema muutos oli mitä ilmeisimmin seurausta BOL-148:n käytöstä, mutta potilaiden S1 ja S2 kohdalla kyse saattoi olla myös sairauden luonnollisesta kulusta, vaikka myös he kokivatkin oirekuvansa kohentuneen ennenkokemattomin tavoin. Potilaan S1 kohdalla vaikutuksen vähäisyyden arveltiin osin kenties johtuvan potilaan suositustenvastaisesta alkoholinkäytöstä (Karst ym., 2010).

Merkittäviä sivuvaikutuksia ei ilmennyt. Valtaosa potilaista kuvaili oloaan "lötköksi" tai "hieman

humaltuneeksi”, yksi potilaista koki “hassua oloa”, lihasjännitystä ja kämmenten hikoamista. Kaikki edellä mainitut lievät tuntemukset kestivät 1 – 2 tuntia (Karst ym., 2010).

Artikkelin kirjoittajat toteavat, että tutkimuksen tuloksiin tulisi suhtautua alustavina, koska tutkimus on sokkouttamaton ja kontrolloimaton. Kaikkia mahdollisia estohoitovaihtoehtoja ei myöskään oltu kokeiltu. Lisäksi kahdella artikkelin kirjoittajalla on patenttioikeudet BOL-148:aan. Huomioitavaa kuitenkin on, että lumevaikutusta sarjoittaisen päänsäryn hoidossa selvittäneessä tutkimuksessa sen todettiin kroonisen tautimuodon kohdalla olevan “suhteellisen vaatimaton”, joten mikäli tuloksiin on luottaminen, BOL-148:n annostelun myötä ilmenneet huomattavat ja pitkäkestoiset vaikutukset tuskin ovat vain sattumaa (Nisson ym., 2003; Karst ym., 2010).

Artikkelissa esitellään alustava jatkotutkimussuunnitelma, jossa BOL-148:n mahdollisuuksia sarjoittaisen päänsäryn hoidossa pyritään tarkemmin selvittämään. Tavanomaiset lääkehoidot vaativat päivittäistä annostelua ja vähentävät päänsärkykohtausten tiheyttä, kestoa ja voimakkuutta. BOL-148 aikaansai vain kolmen annoksen myötä edellä mainittujen lisäksi pitkäkestoisen remission. Artikkelin kirjoittajien mukaan BOL-148 voikin osoittautua läpimurroksi sarjoittaisen päänsäryn hoidossa (Karst ym., 2010).

#### **8.4. Italialainen internetkysely laittomien päihteiden käytöstä sarjoittaisen päänsäryn itsehoidossa**

Vuonna 2015 Cephalalgia -lehdessä julkaistussa tutkimuksessa sarjoittaista päänsärkyä sairastavien italialaisten henkilöiden Facebook-vertaistukiryhmään kuuluvia henkilöitä pyydettiin vastaamaan kyselyyn, jossa tiedusteltiin laittomien aineiden käyttöä sarjoittaisen päänsäryn itsehoidossa. Tutkimuksen kriteerit (neurologin diagnosoima sarjoittainen päänsärky ja laittomien aineiden käyttö viimeisen vuoden aikana vain sarjoittaisen päänsäryn itsehoitoon – kummankaan todenperäisyyttä ei varmistettu) täyttäviä henkilöitä löytyi 54, joista 12 oli käyttänyt LSA:ta, 18 psilositybiiniä ja 4 LSD:tä (Di Lorenzo ym., 2015). Ergoliineja sisältävistä siemenistä puhutaan artikkelissa yleistäen LSA:na.

Sarjoittaisen päänsäryn estohoitona LSA:ta käyttäneistä 75 % (9) koki sen täysin tai osittain tehokkaaksi. Psilositybiiniä käyttäneistä vastaava luku oli 77,8 % (14) ja LSD:tä käyttäneistä 75 % (3). Loput kokivat aineet tehottomiksi, kukaan ei kokenut aineiden pahentavan oireitaan. Tyypillisesti käytetyt annokset olivat siinä määrin pieniä, ettei psykedeelisiä vaikutuksia ilmaantunut ja vain 1 – 3 vuosittaisen käyttökerran kuvailtiin riittävän huomattavan estovaikutuksen aikaansaamiseen (Di Lorenzo ym., 2015).

Tässäkin tutkimuksessa on merkittäviä puutteita: muun muassa retrospektiiviseen kyselytutkimusasetelmaan liittyvä muisti- ja valintaharhan mahdollisuus. Tutkimukseen osallistuvien sarjoittainen päänsärky -diagnoosia ei myöskään varmistettu (Di Lorenzo ym., 2015).

#### **8.5. Yhdysvaltalainen internetkysely psykedeelisten indoliamiinien käytöstä sarjoittaisen päänsäryn itsehoidossa**

Vuonna 2015 Journal of Psychoactive Drugs -lehdessä julkaistiin Clusterbusters Inc:n laatiman ja toteuttaman kyselytutkimuksen tulokset. Clusterbusters Inc on Yhdysvaltalainen yleishyödyllinen,

sarjoittaista päänsärkyä koskevaa tutkimusta ja tiedoitusta toteuttava järjestö. Kysely toteutettiin internetissä sijaitsevalla kyselylomakkeella, jota mainostettiin sarjoittaisen päänsärlyn vertaisryhmissä ja päänsärkyklinikoilla. Lomake lähetettiin lisäksi sähköpostitse clusterbusters.org:n jäsenille. Kyselylomakkeen täytti 558 henkilöä, joista vain 496 otettiin huomioon tuloksia analysoidessa, koska he ilmoittivat saaneensa sarjoittainen päänsärky -diagnoosinsa neurologilta tai päänsärlyn hoitoon erikoistuneelta lääkäriltä. Kyselyssä tiedusteltiin, miten vastaajat tavanomaisten lääkehoitojen lisäksi kokevat LSA:n (ergoliineja sisältävistä siemenistä puhutaan artikkelissa yleistäen LSA:na), psilosybiinin, LSD:n DMT:n ja BOL-148:n vaikuttavan sairautensa oireisiin. Estohoidossa tavanomaisten lääkkeiden lisäksi tiedusteltiin kaikkien edellä mainittujen käyttöä, mutta kohtaushoidossa vain psilosybiinin käyttöä (Schindler ym., 2015).

Aineiden vaikutusta pyydettiin arvioimaan neliosaisella asteikolla: ei tehokas, osittain tehokas, kohtuullisen tehokas ja täysin tehokas. Eri aineiden vaikutuksia vertailtiin tutkimuksessa toisiinsa vertailemalla ei tehokkaaksi tai osittain tehokkaaksi ainetta kuvailevien lukumäärää kohtuullisen tehokkaaksi tai täysin tehokkaaksi kuvailevien lukumäärään käyttäen Fischerin tarkkaa testiä (Schindler ym., 2015).

Tavanomaisten kohtaus- ja estolääkkeiden koettu teho vastasi kyselyssä sitä, millaiseksi niiden teho on aikaisemmissa tutkimuksissa todettu (Schindler ym., 2015).

Tavanomaisten lääkehoitojen sijaan kohtaushoidossa psilosybiiniä oli käyttänyt n. kolmannes (146) vastaajista, heistä n. 60 % koki sen kohtuullisen tehokkaaksi ja n. 30 % täysin tehokkaaksi. Psilosybiiniä käytettiin kuivattujen psilosybiinisienten muodossa 0,1 – 5 g annoksina. 0,1 g on hyvin todennäköisesti ei-psykedeelinen annos kun taas 5 g on hyvin todennäköisesti psykedeelinen (Passie ym., 2002; Schindler ym., 2015).

Estohoidossa LSA:ta oli käyttänyt 110, psilosybiiniä 181, LSD:tä 74, DMT:tä 18 ja BOL-148:aa 10 henkilöä. LSA:ta käyttäneistä vähintään kohtuullisen tehokkaaksi sen koki n. 60 %, täysin tehokkaaksi n. 20 %. Psilosybiiniä ja LSD:tä käyttäneistä vähintään kohtuullisen tehokkaaksi sen koki n. 70 % käyttäjistä, täysin tehokkaaksi n. 40 %. DMT:tä käyttäneistä vähintään kohtuullisen tehokkaaksi sen koki n. 40 %, täysin tehokkaaksi n. 10 %. BOL-148:aa käyttäneistä n. 60 % koki sen vähintään kohtuullisen tehokkaaksi, n. 50 % täysin tehokkaaksi. Käyttöannokset vaihtelivat ei-psykedeelisestä selkeän psykedeeliseen, aika annosten välillä muutamasta viikosta kuuteen kuukauteen (Schindler ym., 2015).

Tutkimuksessa todetaan olevan useita puutteita. Tutkimukseen vaikuttivat oletettavasti retrospektiiviseen kyselytutkimusasetelmaan liittyvä valinta- ja muistiharha. Vastaajien sarjoittainen päänsärky -diagnoosia ei myöskään millään tavoin varmennettu, kuten ei myöskään käytettyjen aineiden puhtautta tai annostusta. Kyselyn tulokset ovat kuitenkin samansuuntaisia aiempien kyselyjen kanssa (Schindler ym., 2015).

## 9. Kyselytutkimussuunnitelma

Kirjallisuuskatsauksen perusteella merkittävällä osalla sarjoittaista päänsärkyä sairastavista potilaista esiintyy sarjoittaisen päänsäryn oireita huolimatta asianmukaisesta esto- ja kohtauslääkityksestä ja lisäksi sairauden hoidossa käytetyistä lääkkeistä aiheutuu osalle potilaalle haittavaikutuksia. Monet potilaat eivät saa apua mistään lääkkeellisestä tai kirurgisesta hoitokeinosta (Bahra ym., 2002; May ym., 2006; Burns ym., 2009; Goadsby ym., 2012; Mitsikostas ym., 2014; Schindler ym., 2015).

Kirjallisuuskatsauksen perusteella vaikuttaa siltä, että tietyt ns. itsehoitokeinot, erityisesti psilosybiiniset, LSD ja ergoliineja sisältävät siemenet, sekä BOL-148 saattavat erityisesti sarjoittaisen päänsäryn estohoidossa olla tavanomaisesti käytettyjä hoitokeinoja tehokkaampia ja siedettympiä. Aihetta käsittelevä tutkimus on vähäistä ja puutteellista, mutta tulokset ovat eri tutkimuksissa kuitenkin yhteneväisiä (Sewell ym., 2006; Karst ym., 2010; Di Lorenzo ym., 2015; Schindler ym., 2015). Sarjoittainen päänsärky on suurta kärsimystä aiheuttava sairaus ja aiempaa tehokkaampien hoitokeinojen löytäminen olisi siksi mielestäni tärkeää.

Osana opinnäytetyötäni päätin tämän vuoksi laatia seuraavaksi kuvattavan kyselytutkimussuunnitelman sarjoittaisen päänsäryn eri hoitokeinojen koettujen vaikutusten selvittämiseksi. Liitteenä olevan kyselylomakkeen avulla kerätyn tiedon avulla pyritään myöhemmin selvittämään suomalaisten sarjoittaista päänsärkyä sairastavien potilaiden sairauden piirteitä sekä erilaisten hoitokeinojen koettuja vaikutuksia.

Alun perin koko tutkimus oli tarkoitus tehdä lääketieteen syventävien opintojen opinnäytetyönä, mutta projektin laajuuden vuoksi syventäviksi opinnoiksi päätettiin lohkoa aihetta käsittelevä kirjallisuuskatsaus, sekä kyselytutkimussuunnitelman ja -lomakkeen laatiminen ja itse kyselytutkimus tullaan toteuttamaan erillisenä projektina valmistumiseni jälkeen. Aihetta on Suomessa tutkittu vain yhdessä, hoitotyön koulutusohjelman opinnäytetyön osana toteutetussa kyselytutkimuksessa (Knief, 2016).

### 9.1. Tavoitteet, tutkimusaineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa pyritään netissä Elomake-palvelun kautta julkaistavan strukturoidun kyselyn avulla selvittämään ainakin seuraavia asioita:

- 1) Vastaajien ikä ja sukupuoli.
- 2) Vastaajien sarjoittaisen päänsäryn luonne (alkamisikä, alkamiseen liitettyjä seikkoja, tupakointihistoria, taudin tyypillinen ilmenemistapa ennen minkään hoitokeinon kokeilemistä ml. särkysarjojen kesto ja ilmenemistaajuus, särkykohtausten määrä ja voimakkuus sarjan aikana, sekä sairauden säännöllisyys).
- 3) Taudin puhkeamisesta diagnoosin saamiseen, ensimmäiseen reseptilääkitykseen ja ensimmäiseen itsehoitokeinoon kulunut aika.
- 4) Tehokkaimmaksi koettu hoitokeino tai keinojen yhdistelmä (aine, annostus) ja sen vaikutus särkysarjojen kestoon ja ilmenemistaajuuteen, särkykohtausten määrään ja voimakkuuteen sarjan aikana ja sairauden säännöllisyyteen, sekä koetut haittavaikutukset.

- 5) Käytetyt kohtaushoitokeinot ja niiden koetut hoito- ja haittavaikutukset.
- 6) Käytetyt estohoitokeinot ja niiden koetut hoito- ja haittavaikutukset.
- 7) Käytetyt kirurgiset hoitokeinot ja niiden koetut hoito- ja haittavaikutukset.
- 8) Psykedeelisten aineiden käyttö muihin tarkoituksiin kuin sarjoittaisen päänsäryn hoitoon ja ns. mystisen kokemuksen yhteys koettuihin hoito- ja haittavaikutuksiin.
- 9) Kyselyn lopussa voi halutessaan ilmoittaa henkilötunnuksensa vastauksen yksilöimistä ja diagnoosin varmentamista varten. Diagnoosi varmennetaan käyttäen THL:n HILMO:a.

Hypoteesini on, että tutkimuksen tulokset tulevat olemaan jokseenkin linjassa aiemmin julkaistujen tutkimusten kanssa. Verrattuna muihin myös vaihtoehtoisia hoitokeinoja sisältäneisiin kyselytutkimuksiin, aiheeseen perehdytään suunnittelemassani kyselyssä kuitenkin aiempaa laajemmin ja yksityiskohtaisemmin. Esim. sairauden alkamiseen liittyviä seikkoja ja sairauden säännöllisyyttä ei olemassaolevassa tutkimusaineistossa ole juurikaan käsitelty ja hoitokeinojen haittavaikutukset ovat jääneet vähemmälle huomiolle.

Kaikkien yleisimpien hoitokeinojen (ml. itsehoitokeinot) sisällyttäminen samaan kyselylomakkeeseen tarjoaa mahdollisuuden siihen, että saatuja tuloksia voidaan vertailla useisiin eri hoitokeinoja käsitellessiin tutkimuksiin. Mikäli laajasti käytettyjen hoitokeinojen (esim. verapamiili) vaikutukset koetaan kyselytutkimuksessa samansuuntaisiksi kuin mitä niitä luotettavammin keinoin tutkineissa tutkimuksissa on kuvattu, voidaan tämän perusteella myös harvinaisempia ja vähemmän tutkittuja hoitokeinoja koskevia vastauksia pitää luotettavampina.

Kysely julkaistaan internetissä ja kohdistetaan suomalaisille sarjoittainen päänsärky -diagnoosin saaneille ihmisille. Tutkimusaineisto hankitaan julkaisemalla linkki kyselylomakkeeseen siten, että sen havaitsee mahdollisimman moni sarjoittaista päänsärkyä sairastava suomalainen ja muun muassa vandalismin ehkäisemiseksi mahdollisimman harva sitä sairastamaton. Linkki on tarkoitus julkistaa sarjoittaisen päänsäryn internetissä toimivissa potilasyhteisöissä ja esim. Migreeniyhdistyksen sivuilla. Lisäksi selvitetään mahdollisuutta tiedottaa kyselystä suomalaisissa neurologiyhteisöissä vastaajien hankkimiseksi heidän kauttaan.

Avoin nettikysely on aina jokseenkin epäluotettava kyselymalli johtuen siitä, että kyselyyn voi periaatteessa vastata kuka tahansa, mitä tahansa ja niin monta kertaa kuin haluaa. Myöskään vilpittömästi annetut vastaukset eivät ole täysin luotettavia, sillä muistikuvilla on taipumus vääristyä ja oletettavasti voimakkaita hoito- tai haittavaikutuksia kokeneet vastaavat kyselyyn todennäköisemmin kuin ne, joilla hoitokeinojen vaikutukset ovat olleet vaatimattomampia. Itsehoitokeinoja käyttävät ovat oletettavasti aktiivisempia sairauteensa liittyvien asioiden suhteen, joten on oletettavaa, että vastaajien joukossa itsehoitokeinoja käyttävien osuus korostuu. Itsehoitokeinoja käyttävät ovat muun muassa oletetun aktiivisuutensa vuoksi myöskin järjestäytyneempiä ja ainakin allekirjoittaneen tiedossa olevissa suomalaisissa, netissä toimivissa potilasyhteisöissä itsehoitokeinoja käyttävien osuus on suuri. Itsehoitokeinoja käyttävien joukossa esiintyy anekdoottisen tiedon mukaan lääketiedevaraisuutta johtuen muun muassa lääkäreiden tarjoamien hoitokeinojen heikoiksi tai haitallisiksi koetuista vaikutuksista ja lääkäreiden torjuvista ja tuomitsevista asenteista itsehoitokeinoja kohtaan, sekä yleisemmin ryhmäytymiseen liittyvästä me ja muut -asetelmasta, mikä voi vääristää vastauksia itsehoitokeinoja suosivaksi.

Vastausten luotettavuutta pyritään kasvattamaan muotoilemalla kysely mahdollisimman huolellisesti neutraaliksi ja saattamalla se mahdollisimman monen sarjoittaista päänsärkyä sairastavan ulottuville. Luotettavuutta pyritään kasvattamaan myös pyytämällä halukkaita ilmoittamaan henkilötunnuksensa vastauksen yksilöimistä ja diagnoosin varmentamista varten. Näin on menetelty toistaiseksi vain yhdessä itsehoitokeinoja käsitelleessä kyselytutkimuksessa. Diagnoosin varmentaminen tapahtuu ensisijaisesti pyytämällä Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) sosiaali- ja terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO) tieto diagnoosista. Vaihtoehtoisesti diagnoositietoa voidaan THL:n tietokantojen osoittautuessa riittämättömäksi pyytää suoraan perusterveydenhuollosta, erikoissairaanhoidosta tai yksityislääkäriltä. Taho, jolta diagnoositietoa pyydetään ei tule missään tapauksessa tietämään, mitä henkilötunnuksen antanut henkilö on vastannut kyselyyn. Tutkimusryhmämme puolestaan ei tule saamaan tietoonsa muuta kuin diagnoosin. Henkilötunnusta ja diagnoositietoa käytetään vain ja ainoastaan vastauksen yksilöimiseen ja diagnoosin varmentamiseen tutkimuksen luotettavuuden edistämiseksi. Saatuja tietoja ei luovuteta ulkopuolisille; tietoja säilytetään yliopistolla 10 vuoden ajan, minkä jälkeen ne hävitetään. Vastaajilta pyydetään tietoinen suostumus henkilötietojen käyttöön. Suostumuksen voi peruuttaa milloin tahansa ottamalla allekirjoittaneisiin yhteyttä.

Kysely toteutetaan strukturoidusti, mutta kuitenkin niin, että strukturoitujen osuukien päätteeksi vastausta voi vielä omin sanoin täydentää. Vastausten analysointi tutkimuksen tavoitteiden täyttämiseksi onnistuu pelkästään strukturoitujen kohtien pohjalta.

Eräässä suomalaisessa sarjoittaisen päänsärlyn itsehoitoyhteisössä on n. 800 sarjoittaista päänsärkyä sairastavaa ihmistä ja mikäli saan edes osan (yli 53) vastaajista vastaamaan henkilötunnuksen kera, tulee suunnittelemani kyselystä suurin sarjoittaisen päänsärlyn itsehoitokeinoja luotettavasti (henkilötunnuksen kera) selvittänyt kysely.

Tavoitteena on tulosten analysoinnin jälkeen laatia ja julkaista tieteellinen artikkeli.

## **9.2. Eettisiä kysymyksiä**

Tutkimuksessa tullaan tiedustelemaan vastaajien yksityiselämään kuuluvia, arkaluonteisiakin asioita, minkä vuoksi kyselytutkimukseen liittyvien eettisten kysymysten pohtiminen on tärkeää.

Erityisen arkaluonteista on, että kyselylomakkeessa tullaan kysymään huumausaineiksi luokiteltujen aineiden käytöstä. Huumausaineiksi luokiteltujen aineiden käyttö on Suomen lain mukaan rikos, josta tuomitaan sakkoon tai (harvemmin) vankeuteen enintään kuudeksi kuukaudeksi (Rikoslain 50. luku, 2a §). Erityisesti psilositybiinisienten kohdalla käytetyt aineet voidaan suhteellisen yksinkertaisesti valmistaa itse kasvattamalla niitä sisältäviä sieniä; sieniä voi syödä sellaisenaan. Sienten itiöitä on tilattavissa internetistä nimellistä maksua vastaan (esim. Free Spore Ring Earth, fsre.nl). Itse kasvattamalla käyttäjä pystyy varmistumaan siitä, että käyttämänsä sienet todella ovat psilositybiinisieniä ja itse kasvattamista voidaan siksi pitää suositeltavana tapana sienten hankkimiseen. Huumausaineiksi luokiteltujen psilositybiinisienten kasvattaminen on kuitenkin käyttörikosta vakavampi huumausainerikos, josta tuomitaan sakkoon tai vankeuteen enintään kahdeksi vuodeksi (Rikoslain 50. luku, 1 §). Lainsäädäntöön liittyvät seikat saattavat tehdä kyselylomakkeeseen vastaamisesta arveluttavaa tai jopa pelottavaa.





*Kuva 10: Taikasieniä voidaan kasvatata myös koristeena*

Luottamuksen herättämisen vuoksi vastaajille kerrotaan mahdollisimman yksityiskohtaisesti ja avoimesti, ketkä heidän antamia tietoja käsittelevät, mitä heidän luovuttamillaan tiedoilla tehdään, missä niitä säilytetään ja milloin ne hävitetään.

Henkilötunnusta käytetään vain ja ainoastaan vastauksen yksilöimiseen ja diagnoosin varmentamiseen – tietokannoista selvitetään vain, onko potilaalla sarjoittainen päänsärky -diagnoosia, vai ei. Vastaajilta pyydetään tietoinen suostumus henkilötietojen käyttöön. Suostumuksen voi peruuttaa milloin tahansa ottamalla allekirjoittaneisiin yhteyttä. Mikäli vastaaja ei luovuta henkilötunnustaan, ei häntä kyselyn vastausten perusteella ole mahdollista tunnistaa.

Kysely toteutetaan Itä-Suomen yliopiston Elomake-palvelussa, joka toimii https-protokollan mukaisesti salattuna. Kyselyn vastauksia saavat tarkastella vain tutkimusryhmään kuuluvat henkilöt. Mitään yksilöllisiä, tunnistamiseen mahdollisesti johtavia tietoja ei tulla julkaisemaan.

Tutkimusta varten hankitaan Itä-Suomen yliopiston tutkimuseettisen toimikunnan eettinen hyväksyntä ja lausunto. THL:ltä hankitaan HILMO:n käyttö lupa.

Mikäli kyselylomakkeen vastaukset päätyvät väärin käsiin, saattaa kyselyyn vastannut henkilö pahimmassa tapauksessa joutua huumausainerikoksen vuoksi vankilaan. Huumausaineita koskevan lainsäädännön vuoksi vastaajien yksityisyydensuojasta tullaan kyselytutkimuksessa huolehtimaan erityisen tarkasti.

Sarjoittaista päänsärkyä sairastavia on Suomessa vain n. 15000, joten vaikka kyselyyn vastaisi ilman tunnistetietoja, on vastaajan tunnistaminen vastausten perusteella periaatteessa mahdollista, jos asiaa selvittävällä taholla on aikaa, tahtoa ja avoin pääsy potilastietorekistereihin. Myöskin tämä harvinainen skenaario tullaan kyselyssä huomioimaan esimerkiksi siten, että esim. ikää, sairauden kestoa tai ikää, jossa potilas on saanut diagnoosin, tiedustellaan vain kymmenen vuoden tarkkuudella.

Eettisesti hyvin merkittävä yksittäinen seikka on, että kyselytutkimukseen vastaaminen on tietenkin täysin vapaaehtoista. Vastaamisesta ei myöskään saa minkäänlaista palkkiota.

### 9.3. Toteutus

Kysely julkistetaan kun THL on antanut luvan HILMO:n käyttöön. Ennen tätä kyselyä ei voida julkaista, sillä THL:n mukaan aineistoa ei saa kerätä ennen lupaa. Lupaprosessi aloitetaan aikaisintaan loppuvuodesta 2016 Itä-Suomen yliopiston tutkimuseettisen toimikunnan lausunnon hankkimisella. Näiden prosessien kesto on joitakin kuukausia. Kun tarvittavat luvat on hankittu, kysely julkaistaan ja pidetään julkisena kolmen kuukauden (3 kk) ajan vastauksien keräämiseksi. Tuon jälkeen vastaukset analysoidaan tutkimusryhmän toimesta ja niiden, sekä opinnäytetyöni pohjalta laaditaan tieteellinen artikkeli, joka pyritään julkaisemaan Neurology-lehdessä.

## 10. Lähdeluettelo

- Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ (2009)  
Oxygen Inhibits Neuronal Activation in the Trigemino-cervical Complex After Stimulation of Trigeminal Autonomic Reflex, But Not During Direct Dural Activation of Trigeminal Afferents  
*Headache*, 49: 1131 – 1143
- Akerman S, Holland P, Goadsby PJ (2011)  
Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine  
*Nature Reviews Neuroscience*, 12: 570 – 84
- Andersson C, Kristinsson J, Gry J (2008)  
Occurrence and Use of Hallucinogenic Mushrooms Containing Psilocybin Alkaloids  
*TemaNord, Nordic Council of Ministers*, 606
- Atula S (2015)  
Tietoa potilaalle: Sarjoittainen päänsärky  
*Lääkärikirja Duodecim*, 25.5.2015
- Bahra A, May A, Goadsby PJ (2002)  
Cluster headache: a prospective clinical study in 230 patients with diagnostic implications  
*Neurology*, 58: 354 – 61
- Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ  
Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study  
*Journal of Psychopharmacology*, 3, 289 – 299
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ (2009)  
Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients  
*Neurology*, 72: 341 – 5
- Chao J, Der Marderosian AH (1973)  
Ergoline alkaloidal constituents of Hawaiian baby woodrose  
*Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol 62(4): 588 – 591
- Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ (2006)  
Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache. A randomized, placebo-controlled double-blind crossover study  
*Archives of Neurology* 63: 1537 – 42
- Cohen AC, Matharu MS, Goadsby PJ (2007)  
Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy  
*Neurology*, 69: 668 – 75

Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ (2009)

High flow oxygen for treatment of cluster headache. A randomized trial  
*JAMA*, 302: 2451 – 7

Costa A, Pucci E, Antonaci F, Sances G, Granella F, Broich G, Nappi G (2000)

The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache  
*Cephalalgia*, 20: 85 – 91

Di Lorenzo C, Coppola G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Rossi P, Pierelli F (2016)

The use of illicit drugs as self-medication in the treatment of cluster headache: Results from an Italian online survey  
*Cephalalgia*, 36(2): 194 – 8

Drummond PD (2006)

Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache  
*Cephalalgia*, 26: 633 – 41

*Duodecim lääketietokanta*

Ekbom K (1968)

Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache  
*Archives of Neurology*, 19: 487 – 93

Ekbom K; The Sumatriptan Cluster Headache Study Group (1991)

Treatment of acute cluster headache with sumatriptan  
*The New England Journal of Medicine*, 325: 322 – 6

Evans RW (2006)

Sildenafil can trigger cluster headaches  
*Headache*, 46: 173 – 4

Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S (2008)

The Incidence and Prevalence of Cluster Headache: A Meta-Analysis of Population-Based Studies  
*Cephalalgia*, 28: 614 – 8

Floss HG (1976)

Biosynthesis of ergot alkaloids and related compounds  
*Tetrahedron*, 32, 873 – 912

Färkkilä M, Havanka H, Hämäläinen M, Kallela M, Mervaala E, Sumanen M, Sumelahti M-L (2008)  
Migreeni

*Käypä hoito*, 18.9.2008

Färkkilä M, Kiiski K, Keränen T, Koivisto K, Karttunen V, Murto S, Niskanen R, Rantala M, Rantanen S, Telakivi T, Marttila R (2009)

Sairauskohtaiset hoitoon pääsyn aiheet (neurologia)

*Kiireettömän hoidon perusteet, 15.5.2009, viim. Muutos 29.4.2009*

Goadsby PJ, Nesbitt AD (2012)

Cluster Headache

*BMJ, 344: e2407*

Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R (2006)

Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance

*Psychopharmacology (Berl), 3, 268 – 283*

Griffiths RR (2015)

A Single Dose of Psilocybin Produces Substantial and Enduring Decreases in Anxiety and Depression in Patients with a Life-Threatening Cancer Diagnosis: A Randomized Double-blind Trial

*Neuropsychopharmacology, 40, 90 – 91*

Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR (2011)

Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer

*Archives of General Psychiatry, 68, 71 – 78*

Grof S (2008)

*LSD Psychotherapy*

Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004)

The international classification of headache disorders (second edition)

*Cephalalgia, 24(suppl 1): 1 – 160*

Hendricks PS, Johnson MW & Griffiths RR (2015)

Psilocybin, psychological distress, and suicidality

*Journal of Psychopharmacology, 29, 1041 – 1043*

Huttunen M (2015)

Pakko-oireinen häiriö

*Lääkärikirja Duodecim*

Hämäläinen M, Laimi K, Laukkala T, Nokelainen P, Raisio M, Rantala H, Anttila P, Sättilä H (2010)

Päänsärky (lapset)

*Käypä hoito, 11.6.2010*

Jammes JL (1975)

The treatment of cluster headaches with prednisone

*Diseases of the nervous system, Jul; 36(7): 375 – 6*

- Johansen PØ, Krebs TS (2015)  
Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study  
*Journal of Psychopharmacology, Mar; 29(3): 270 – 9*
- Johnson MW, Richards WA & Griffiths RR (2008)  
Human hallucinogen research: guidelines for safety  
*Journal of Psychopharmacology, 6, 603 – 620*
- Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR (2014)  
Pilot Study of the 5-HT<sub>2A</sub>R Agonist Psilocybin in the Treatment of Tobacco Addiction  
*Journal of Psychopharmacology, 11, 983 – 992*
- Jokiranta J, Mustola S, Ohenoja E, Airaksinen MM (1984)  
Psilocybin in Finnish Psilocybe semilanceata  
*Planta Medica, 3, 277 – 278*
- Juszczak GR, Swiergiel AH (2013)  
Recreational Use of D-Lysergamide from the Seeds of *Argyrea Nervosa*, *Ipomoea Tricolor*, *Ipomoea Violacea*, and *Ipomoea Purpurea* in Poland  
*Journal of Psychoactive Drugs, 45 (1), 79 – 93*
- Karst M, Halpern JH, Bernateck M, Passie T (2010)  
The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: An open, non-randomized case series  
*Cephalalgia, Sep; 30(9): 1140 – 4*
- Krebs TS, Johansen PØ (2013)  
Psychedelics and mental health: a population study  
*PLOS ONE, 8(8): e63972*
- Haanpää M (2008)  
Sarjottainen päänsärky ja trigeminusneuralgia  
*Suomen Lääkärilehti, 63(39): 3185 – 3189*
- Klinke HB, Müller IB, Steffenrud S, Dahl-Sørensen R (2009)  
Two cases of lysergamide intoxication by ingestion of seeds from Hawaiian Baby Woodrose  
*Forensic Science International, 197, e1 – e5*
- Knief K-A (2016)  
Kroonisen ja episodisen Hortonin neuralgian lääkkeelliset ja lääkkeettömät hoitomuodot – hoitomuotojen vaikuttavuus potilasnäkökulmasta  
*Hoitotyön koulutusohjelman opinnäytetyö, Diakonia-ammattikorkeakoulu*
- Koulu M (toim.), Tuomisto J (toim.) (2007)  
*Farmakologia ja toksikologia, 7. painos*

- Kremer C, Paulke A, Wunder C, Toennes SW (2012)  
Variable adverse effects in subjects after ingestion of equal doses of *Argyrea nervosa* seeds  
*Forensic Science International*, 214, e6 – e8
- Lai T-H, Fuh J-L, Wang S-J (2009)  
Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache  
*Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80: 1116 – 9
- Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G (2000)  
Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: A double-blind study versus placebo  
*Neurology*, 54: 1382 – 5
- Lim TH, Wasywich CA & Ruygrok PN (2012 )  
A fatal case of 'magic mushroom' ingestion in a heart transplant recipient  
*Internal Medicine Journal*, 11, 1268 – 1269
- Lääketieteen termit (4. painos, Duodecim)*
- Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ (2004)  
Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind crossover study  
*Annals of Neurology*, 56: 488 – 494
- May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ (1998)  
Hypothalamic activation in cluster headache attacks  
*Lancet*, 352: 275 – 8
- May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ (2006)  
EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias  
*European Journal of Neurology*, Oct; 13(10): 1066 – 77
- Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, Osipova V, Paemeleire K, Siva A, Valade D, Martelletti P (2014)  
Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation  
*Journal of Headache and Pain*, 15(1): 79
- Nichols DE (2004)  
Hallucinogens  
*Pharmacology & Therapeutics*, 101, 131 – 181
- Nichols DE (2016)  
Psychedelics  
*Pharmacological Reviews*, 68, 264 – 355

Nilsson Remahl AI, Laudon Meyer E, Cordonnier C, Goadsby PJ (2003)  
Placebo response in cluster headache trials: a review  
*Cephalalgia, Sep; 23(7): 504 – 10*

Nissilä M (2009)  
Näin hoidan: Sarjoittainen päänsärky  
*Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 125(1): 67 – 72*

Nutt D, Carhart-Harris R, Bolstridge M (2013)  
*Psilocybin Investigator's Brochure*

Ohenoja E, Jokiranta J, Mäkinen T, Kaikkonen A, Airaksinen MM (1987)  
The occurrence of psilocybin and psilocin in Finnish Fungi  
*Journal of Natural Products, 50(4): 741 – 744*

Padhi M, Mahapatra S, Panda J, Mishra NK (2013)  
Traditional uses and Phytopharmacological Aspects of *Argyreia nervosa*  
*Journal of Advanced Pharmaceutical Research 4(1), 23 – 32*

Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM (2002)  
The Pharmacology of psilocybin  
*Addiction Biology, 7, 257 – 364*

Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A (2008)  
The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide  
*CNS Neuroscience & Therapeutics, 14, 295 – 314*

Robbins L (1995)  
Intranasal Lidocaine for Cluster Headache  
*Headache: The Journal of Head and Face Pain, 35: 83 – 84*

Rozen TD (2012)  
Inhaled Oxygen for Cluster Headache: Efficacy, Mechanism of Action, Utilization, and Economics  
*Current Pain and Headache Reports, 16: 175 – 179*

Russell M (2004)  
Epidemiology and genetics of cluster headache  
*The Lancet Neurology, 3: 279 – 83*

Sane T (2008)  
Pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon seuranta  
*Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 124(6): 651 – 7*



Schindler EAD, Gottschalk CH, Weil MJ, Shapiro RE, Wright DA, Sewell RA (2015)  
Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey

*Journal of Psychoactive Drugs, Nov-Dec; 47(5): 372 – 81*

Schürks M, Kurth T, de Jesus J, Roskopf D, Diener HC (2006)  
Cluster Headache: Clinical Presentation, Lifestyle Features, and Medical Treatment  
*Headache 46: 1246 – 54*

Sewell RA, Halpern JH, Pope HG Jr (2006)  
Response of cluster headache to psilocybin and LSD  
*Neurology 66: 1920 – 1922*

Sewell RA, Reed K, Cunningham M (2008)  
Response of Cluster Headache to Self-Administration of Seeds Containing Lysergic Acid Amide (LSA)  
*Poster presented at the annual meeting of the American Headache Society*

Shapiro RE (2005)  
Corticosteroid Treatment in Cluster Headache: Evidence, Rationale and Practice  
*Current Pain and Headache Reports, 9: 126 – 131*

Shawcross WE (1983)  
Recreational Use of Ergoline Alkaloids from *Argyrea Nervosa*  
*Journal of Psychoactive Drugs, vol. 15(4) Oct-Dec*

Studerus E, Komater M, Hasler F & Vollenweider FX (2011)  
Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies  
*Journal of Psychopharmacology, 25, 1434 – 1452*

*Suomen Sairausvakuutuslaki, 5. luku, 9 §*

Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD (2002)  
Mechanism of Action of the 5-HT<sub>1B/1D</sub> Receptor Agonists  
*Archives of Neurology, 59(7): 1084 – 1088*

Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J (2009)  
Verapamil for Cluster Headache. Clinical Pharmacology and Possible Mode of Action  
*Headache, 49: 117 – 125*

Tylš F, Páleníček T, Horáček J (2014)  
Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives  
*European Neuropsychopharmacology, 24, 342 – 356*

van Amsterdam J, Opperhuizen A, Koeter M & van den Brink W (2010)  
Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population  
*European Addiction Research*, 16, 202 – 207.

van Amsterdam J, Opperhuizen A, & van den Brink W (2011)  
Harm potential of magic mushroom use: a review  
*Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 59, 423 – 429.

van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Aurora SK, Mathew NT, Ferrari MD, Goadsby PJ (2003)  
Intranasal sumatriptan in cluster headache – randomized placebo-controlled double-blind study  
*Neurology*, 60: 630 – 3

Vähäkangas K (toim.) (2014)  
*Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*, 30.1.2014

Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haan J (2009)  
Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias: when, how, and of what?  
*Current Opinion in Neurology*, 22: 247 – 53