

Hjerneinfarkt hos kvinner med migrene

*forekomst, mulige mekanismer og forebyggende
behandling*

Skrevet av Cennet Øzarpa
Veileder Ole Morten Rønning



Prosjektoppgaven ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2012

Abstract

Data show a firm association between migraine and stroke, especially migraine with aura. The exact mechanisms by which migraine can lead to stroke are still under investigation and are complex. Migraine is a neurovascular disorder mainly affecting women. Some of the proposed mechanisms are; association with cardiovascular risk factors, PFO and endothelial dysfunction. Migraine with aura is associated with increased risk for subclinical infarctions in the posterior fossa circulation on magnetic resonance imaging (MRI). There are no established strategies for prevention of stroke in migraineurs. However the absolute risk of stroke is low in patients with migraine with aura, and migraine without aura has not been associated with ischemic stroke. This review summarizes the epidemiological evidence of prevalence, possible mechanisms, predisposition in women and preventive therapy.

Innholdsfortegnelse

Innledning.....	s. 3
Bakgrunn.....	s. 3
Forekomst.....	s. 4
Er det sammenheng mellom migrene og hjerneinfarkt?.....	s. 4
Tilleggsfaktorer som øker risikoen for hjerneinfarkt ved migrene.....	s. 5
Mulige mekanismer:	s. 5
1. Karvegg og sirkulasjon	
2. Kardioembolisme	
3. Hyperkoagulabilitet	
4. Genetisk link	
Topografi av infarktene.....	s. 10
Hemiplegisk migrene.....	s. 11
Predisposisjon hos kvinner.....	s. 12
Forebyggende behandling.....	s. 13
Oppsummering/ diskusjon.....	s. 14
Litteraturliste.....	s. 17

Innledning

Hittil i studiet har jeg hatt spesiell interesse for nevrologi, og ønsket derfor å skrive oppgaven min innenfor dette fagfeltet. Jeg hadde lyst til å skrive om slag, og bestemte meg for å velge ut en subpopulasjon av slagpasienter. I samråd med veileder Ole Morten Rønning fant vi ut at det kunne være spennende å se på hjerneinfarkt hos kvinner med migrene.

Hjerneinfarkt hos personer med migrene er en alvorlig sykdom som rammer unge mennesker. Hvor stort problem er dette? Hvor god kunnskap har vi egentlig? Jeg skal gjøre en oppsummering av litteraturen og se på forekomst, mulige mekanismer, predisposisjon hos kvinner, lokalisasjon av infarktene, hemiplegisk migrene og forebyggende behandling.

Metoder: Fri søk i McMaster Plus og ikke-systematiske søk i Pubmed, hvor jeg har prøvd å velge ut de mest relevante artiklene. Søkeord: migraine AND women AND stroke, migraine AND stroke AND (treatment OR prophylaxis).

Bakgrunn

Det har lenge blitt spekulert på om det er en kausal sammeng mellom utvikling av hjerneinfarkt hos kvinner med migrene. Sammenhengen mellom migrene og slag er kompleks. Begge tilstandene er vanlige og sammenhengen kan derfor tenkes å være tilfeldig. Samtidig viser flere epidemiologiske studier at migrene er en uavhengig risikofaktor for slag, mens mekanismene fortsatt er uklare. Alder-og kjønnsfordelingen for disse to sykdommene fordeler seg ulikt; Migrene er vanlig hos yngre kvinner og avtar etter 50 års alder, mens hjerneinfarkt sees hyppigst etter 65 års alder hos menn.

Migrene: Migrene er en vanlig nevrovaskulær sykdom karakterisert av anfall med intens pulserende hodepine. Hodepinen er hyppigst ensidig og ledsaget av kvalme, oppkast og autonome dysfunksjoner. I USA er prevalensen av migrene 18% i den kvinnelige befolkningen og 6% i den mannlige befolkningen [14]. Opptil en tredel opplever forbigående neurologiske aura symptomer før eller under hodepinen. Disse er oftest visuelle, for eksempel sikksakklinjer eller flimring for øynene, men kan også være afasi, sensoriske eller motoriske symptomer. Migreneaura er karakterisert av senket terskel for ”cortical spreading depression”

i hjernen. Det oppstår en synkronisert nevronal eksitasjon [15], som følges av redusert blodgjennomstrømming som brer seg fremover hjernebarken med en jevn hastighet på 2-3 mm per minutt.

Slag: Slag er karakterisert av plutselig debut av nevrologiske utfall av vaskulære årsaker. Det er en av de hyppigste årsaken til død og funksjonshemming i verden.

Forekomst

Den absolutte risikoen for slag hos kvinner med migrene er lav. Den er estimert til å være 19 per 100 000 kvinne-år, sammenlignet med 6 per 100 000 kvinne-år for kvinner uten migrene [4]. Det betyr at det er 13 flere tilfeller av slag per 100 000 kvinne-år ved migrene. Risikoen for slag hos kvinner med migrene varierer med alder; Yngre kvinner i fertil alder kan ha en større risiko. En sveitsisk case-control studie fant syv ganger økt risiko for aktiv migrene ved alder <45 år i forhold til eldre aldersgrupper [27]. En meta-analyse publisert i 2009 viste også økt risiko ved alder under <45 år (RR 2.65; 95% KI, 1.41–4.97) [32]. Det ser ut til at migrene ikke lenger utgjør en risikofaktor for slag hos eldre kvinner etter fertil alder. Dette risikobildet fordeler seg annerledes enn det tradisjonelle hvor risikoen for slag øker med alder.

Er det sammenheng mellom migrene og hjerneinfarkt?

Flere epidemiologiske studier tyder på at migrene, særlig migrene med aura (MA) øker risikoen for iskemisk slag:

Evidens er oppsummert i den nyeste meta-analysen med inkluderte 25 studier [32]. Den indikerer en doblett risiko for iskemisk slag ved MA (pooled RR 2.16; 95% KI, 1.53–3.03), mens det er ingen signifikant sammenheng for migrene uten aura (MO).

Som en del av Women's health study i USA fant man at sammenhengen mellom MA og risiko for kardiovaskulær sykdom endret seg med vaskulær risikostatus målt ved Framingham 10 års risikoskår [6]. Dette var en prospektiv kohort studie med hele 27 519 kvinner som var fri for kardiovaskulær sykdom ved baseline. Av disse rapporterte 13% aktiv migrene hvorav 39.6% av disse igjen hadde migrene med aura. Kvinner med aktiv migrene med aura hadde to ganger økt risiko for kardiovaskulær sykdom, iskemisk slag og hjerteinfarkt. Når man videre så på de ulike vaskulære risikogruppene fant man sterkest sammenheng for kvinner som i

utgangspunktet hadde lav vaskulær risikoskår. Altså fordeler risikobildet for hjerneslag seg annerledes hos kvinner med MA enn i befolkningen generelt. Blant MA gruppen fant man at lavest blodtrykk (<120 mmHg systolisk BT), aldri røyket og lavt total kolesterol (HDL 1.03 – 1.54 mmol/L) var signifikant assosiert med hjerneinfarkt. Selv om den relative risikoen her var signifikant, er de absolutte tallene ikke like dramatiske. Det var totalt 22 deltakere som hadde MA som fikk slag i oppfølgingsperioden på nesten 12 år. I studien hadde man videre få deltakere med svært høy Framingham risiko score som kan gi en utviskning av risikofaktorenes betydning. Det er derfor ikke sikkert at funnene er direkte overførbare til befolkningen for øvrig. Funnene i studien foreslår at beregning av vaskulær risikostatus hos kvinner med migrene med aura kan hjelpe oss til å identifisere kvinner med høy fremtidig risiko for kardiovaskulær hendelse.

Tilleggsfaktorer som øker risikoen for hjerneslag ved migrene

Det er flere faktorer som øker slagrisikoen ytterligere ved migrene. Det er særlig røyking og østrogenholdige prevensjonspiller som er viktig å ta i betraktning. Risikoen for slag ved migrene blir mer enn tredoblet ved røyking [4], og ved bruk av p-piller firedobles risikoen [4,13]. Risikoen økes ytterligere ved både røyking og p-pille bruk. Risikoen for migrene-relatert slag er også assosiert med lavere blodtrykk [6].

Mulige mekanismer

De mulige biologiske mekanismene for hvordan migrene kan føre til hjerneinfarkt er komplekse og fortsatt til dels ukjente.

1. Karvegg og sirkulasjon

Migrene har vært assosiert med ugunstig kardiovaskulær risikoprofil målt ved Framingham 10 års risikoskår [35]. Dersom dette skulle stemme, vil det bety at den økte risikoen for iskemisk slag som sees ved MA skyldes felles komorbiditet mellom disse to sykdommene, og ikke migrenespesifikke mekanismer. Flere epidemiologiske studier de siste årene har derimot vist at sammengen er uavhengig av kardiovaskulære risikofaktorer [6,32]. Kurth og medarbeidere finner overraskende en sterkere sammenheng i gruppen med lav vaskulær risiko målt ved Framinghams 10 års risikoskår [6]. En ny italiensk studie med 981 pasienter med iskemisk

infarkt <45 år [43], fant tilsvarende økende risiko ved MA med færre kardiovaskulære risikofaktorer (OR, 0.50; 95% KI, 0.24-0.99 for 2 faktorer eller flere). Dette peker mot at sammenhengen mellom infarkt og migrene skyldes andre biologiske mekanismer i stedet for aterosklerose-medierte. Dette støttes også av at koronar- og karotisarteriene hos migrenepasienter er funnet å være mindre affisert av aterosklerose enn hos personer uten migrene [5,65].

En kan også tenke seg at migrene direkte fører til infarkt, såkalt migrenøs infarkt. En tenker seg dermed en kausal sammenheng mellom migrene og hjerneinfarkt. Migrenøs infarkt slik det er definert av de strenge IHS kriteriene er sjeldent. Infarkt må forekomme under et anfall med migrene med aura [1]. En eller flere aurasymptomer må ha varighet >60 min, og infarkt sees i aktuelle område med neuroradiologiske undersøkelser. I tillegg til at andre årsaker til iskemisk infarkt må utelukkes. De fleste infarkt skjer utenom anfall [4]. Det er lite data på insidens av slike infarkt slik det er definert av IHS-kriteriene, men den er vist å være lav [4]. Fravær av andre årsaker enn migrene betyr nødvendigvis ikke at migrene er årsaken, gitt at omtrent halvparten av iskemisk slag hos unge ikke har påvisbar årsak. Migrenøs infarkt forklarer sannsynligvis en mindre andel av migrene-relatert infarkt.

Migrene har de senere årene blitt lansert som en predisponerende faktor for arteriell disseksjon; som igjen er en velkjent årsak til slag hos unge. Sikker viten om mulig kobling mellom de to sykdomstilstandene finnes ikke, men noen observasjoner er gjort: Økt aktivitet av serum elastase har vært dokumentert hos eldre migrenepasienter og dette kan disponere for intimarift [44]. Det er altså en mulig degradering av ekstracellulær matriks som fasiliterer arteriell disseksjon.

Når det gjelder migrenespesifikke legemidler, har det vært bekymring for den kardiovaskulære tryggheten ved bruk av triptaner og ergotamin. Disse legemidlene har vasokonstriktive egenskaper, som er en av de antatte mekanismene for migrenepatofysiologi. Bruk av ergotamin er i tillegg assosiert med lesjoner i hvit substans [2]. Oppsummering av farmakodynamiske og kliniske studier viser derimot at triptaner tåles godt, og risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser er veldig lav ved anbefalte doseringer [38,39]. Bivirkninger er som regel ufarlige og symptomer som trykk i brystet som kan utløses kort tid etter inntak skyldes ikke-iskemiske årsaker. Et viktig aspekt er at disse studiene er gjort på

personer uten kardiovaskulær sykdom. Overførbarheten av disse resultatene er derfor best egnet til personer med lav risiko for kardiovaskulær sykdom.

Nyere studier på patofysiologi av migrene foreslår at migrene kan betraktes som en systemisk lidelse som affiserer karene. Endotelial dysfunksjon er et resultat av oksidativt stress, og fører igjen til nedsatt vaskulær reaktivitet, hyperkoagulabilitet og inflammasjon [40]. Endotelialt dysfunksjon kan spille en rolle ved dannelse av små cerebrale infarkt ved migrene, særlig lesjoner i hvit substans, som er vist å være hyppigere hos kvinner med migrene med aura [2]. Det er muligens også nedsatt antall og funksjon av endoteliale progenitor celler, en markør for nedsatt vaskulær funksjon [7]. Det kan alternativt tenkes at vaskulær dysfunksjon ved migrene interferer med en allerede vaskulær patologi, og alt dette til sammen øker risikoen for vaskulær hendelse.

Iskemiske hjerneinfarkter hos pasienter med migrene skyldes i mindre grad aterosklerotiske prosesser [8,9]. Særlig iskemiske slag i bakre blodkretsløpet skyldes sannsynligvis mikroembolisering og hypoperfusjon [10]. En interessant problemstilling er hvorvidt gjentatte anfall med migrene kan føre til forandringer i perifere blodkar som øker tilbøyeligheten for aterosklerose [6].

2. Kardioembolisme

Patent foramen ovale (PFO) er en kjent risikofaktor for iskemisk slag hos unge, og er en interatrial septal abnormalitet [33]. Tilstanden er funnet å være hyppigere ved migrene med aura [27,34,43]. De direkte kausale mekanismene er ikke kjent, men kjemisk shunting og/eller emboli er aktuelle hypoteser: Shunting av blod fra vene til arterie kretsløpet kan inneholde partikler eller humorale faktorer som ved "cortical spreading depression" eller en annen mekanisme fører til et migrene anfall hos en disponert migrenepasient. Alternativt er paradoksal embolisering foreslått å ha tilbøyelighet for det bakre kretsløpet i hjernen [37]. Embolien når da occipital korteks via det bakre kretsløpet, hvilket også støttes av at de fleste migrene auraer er visuelle. Det at blodet er hypoksisk blod fra venesiden kan i seg selv også tenkes å gi migreaneanfall i hjernen. En tenker seg at denne interatriale defekten kan forklare deler av risikoen for iskemisk infarkt ved MA. Dersom det er sammenheng mellom migrene med aura og PFO er det spennende å se hvorvidt lukning av PFO fører til bedring av migrene. Flere observasjonsstudier viser reduksjon av anfallsfrekvens ved lukning. Det er kun gjort en

randomisert kontrollert studie, MIST studien, som ikke viste signifikant bedring [36]. Flere RCT studier for å vurdere effekten av lukning av PFO er underveis.

3. Hyperkoagulabilitet

Trombofili kan spille en rolle ved utviling av slag hos unge personer. Migrenepasienter har økt blodplateaktivering og blodplate-leukocyt aggregering [52], en mekanisme som kan øke risikoen for dannelse av embolier, og samtidig danne en forbindelse mellom migrene og slagrisiko på cellulært nivå.

Flere studier finner at noen protrombotiske genetiske abnormaliteter er hyppiere ved MA. Vedvarende hyperkoagulabilitet kan forklare tendensen til utvikling av cerebrovaskulære hendelser ved MA. En spansk studie undersøkte hvorvidt migrene er assosiert med høyere prevalens av hyperkoagulabile tilstander (HT) hos iskemisk slag pasienter [63]. Blant 154 deltakere ble HT funnet å være hyppigere ved migrene sammenlignet med ikke-migrene pasienter (38.6% vs. 16.4%, $p < 0.01$). I gruppen med iskemisk slag under 50 år ble MA, og ikke MO uavhengig assosiert med HT (OR 6.81; 95% KI, 1.01- 45.79). Migrenepasienter hadde en høyere forekomst av protein C og S mangel og protrombingenmutasjon iforhold til deltakere uten migrene. Personer med migrene hadde også hyppigere faktor V Leiden mutasjon, AC antistoffer og trombocytose, selv om disse verdiene ikke var statistisk signifikante. Aura kan bli feildiagnostisert som TIA , og opptrer dermed som konfunderende faktor. Studien har også få migrenepasienter, særlig MA pasienter.

The Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS) [34] publisert i 2011 så på hyppigheten av to protrombotiske genotyper (faktor V Leiden mutasjon og protrombingenmutasjon) hos yngre pasienter med iskemisk infarkt. Disse to genotypene var mer enn dobbelt så hyppig ved MA [43]. En nyere studie har funnet en sterk sammenheng med markører på endotelial aktivering og hyperkoagulabilitet ved faktorer som von Willebrand faktor (vWF), høy-sensitivitets C-reaktivt protein (hs-CRP), tissue-type plasminogen activator (t-PA) antigen, og total nitritt/nitrat konsentrasjon og migrene. Videre var assosiasjonen sterkere for MA. Forfatterne foreslår at endotelial dysfunksjon kan være kausalt relatert til migrene, istedenfor en konsekvens, selv om den eksakte mekanismen ikke er godt forstått [64].

Etter gjennomgang av ovennevnte studier kan det se ut som migrenepasienter har en høyere forekomst av trombofile tilstander enn pasienter uten migrene ved iskemisk slag. Screening for protrombotiske tilstander kan anbefales hos unge mennesker med migrene og TIA/iskemisk slag.

4. Genetisk link

Arveligheten av både migrene og kardiovaskulær sykdom er høy. For migrene varierer den fra 1/3 til 60% [45]. Familie- og tvillingstudier har vist at genetiske faktorer bidrar til patofysiologien av både migrene og kardiovaskulær sykdom. Dette har vært utgangspunkt for å søke etter spesifikke genetiske markører for disse sykdommene, og slike studier er nylig i fremmarsj. Man funnet at flere kandidatgener for migrene også er gode kandidatgener for cerebral iskemi.

To studier gir evidens for at risikoen for iskemisk slag hos personer med MA øker ytterligere ved en polymorfisme i MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) genet [47,48]. Andre genetiske faktorer har også blitt forbundet til både MA og vaskulær sykdom, slik som ACE (angiotensin- konverterende enzym) D/I polymorfismen [49,50]. I en ny analyse på data fra Women's Health Study ble det gjort en full-genom assosiasjonsstudie for kardiovaskulære hendelser av 5122 kvinner med migrene [46]. Under oppfølgingstiden på 12 år var det 164 kardiovaskulære hendelser. Resultatene foreslår at polymorfismer i MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) og IRX4 (iroquois homeobox 4) er involvert i en sammenheng mellom MA og iskemisk slag.

Gener som koder for endotelial funksjon er også lovende kandidatgener for migrene og slag, da endotelial funksjon er viktig for regulering av vaskulær tonus og cerebral blodgjennomstrømming. Data fra Stroke Prevention in Young Women ble brukt for å evaluere polyformismer i gener som regulerer endotelial funksjon [51]. Det var kun en polymorfisme i NOS3 (nitric oxide synthase-3) genet som var assosiert med både migrene og slag. Dette er den første studien som tester denne sammenhengen, og flere nye studier er nødvendig får å replisere disse funnene og eventuelt inkludere andre gener i dette fysiologiske samspillet. På hvilket nivå de ovennevnte genetiske faktorene spiller en rolle er viktig og foreløpig lite undersøkt.

Det er flere sjeldne arvelige tilstander som kan gi migrene og senere føre til slag. To av disse er CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and

leukoencephalopathy) og MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke). Migræneaurat hos slike pasienter er atypisk og forlenget, og hos alle CADASIL pasienter viser MR lesjoner i hvit substans og senere multiple subkortikale infarkt.

Migræne er også en del av det kliniske spektriet ved arvet hemorragisk telangiectasi, en sjelden autosomal dominant tilstand som er kjennetegnet av vaskulære malformasjoner i ulike organer. Disse sykdommene affiserer et fåtall av migrænepasienter. De demonstrerer imidlertid at det kan være en kompleks sammenheng mellom migræne og slag.

Topografi av infarktene

Ettersom det muligens er egne mekanismer for hvordan migræneinfarkt oppstår er en nærliggende tanke at disse infarktene kan ramme andre områder i hjernen enn de tradisjonelle tromboemboliske.

Migræneinfarkter blir vist å være overrepresentert i hjernens bakre sirkulasjonsområde, særlig i occipitallappene [25-27]. Studiene brukte her klinikk som måleparameter, uten billediagnostikk, og det mangler dermed data på sikker lokalisasjon, størrelse og regional distribusjon av infarktene.

Flere neuroradiologiske studier finner sammenheng med migræne og hjernelesjoner, særlig i hvit substans [28-31]. En meta-analyse av case-control studier fant nesten fire ganger økt risiko for hvit substans lesjoner hos pasienter med migræne i forhold til kontroller (OR 3.9; 95% KI, 2.3–6.7) [32]. I en epidemiologisk risikoanalyse viste de syv ganger økt risiko for infarkt i cerebellum i forhold til kontroller [2]. De fant ingen sammenheng med hvit substans lesjoner. Sammenhengen var sterkest blant de med aura og hyppige anfall (månedlige), og opptrådte som regel i multippelt mønster ved billedfunn. Analysen ble utført kun for påvisbare forandringer ved MR, uavhengig av kliniske manifestasjoner.

En islandsk populasjons-basert studie undersøkte hvorvidt individer med migrænesymptomer med og uten aura hadde økt risiko for hjerne-infarktlesjoner senere i livet.

Gjennomsnittsalderen ved de ulike oppfølgingstidspunktene var henholdsvis 50.9 år og 76.2 år. De fant høyere prevalens av infarkt, påvist med MR hos kvinner med aura (31% vs 25%; $p=0.04$), mens det var ingen forskjeller hos menn [3]. Infarkter i cerebellum var hyppigere hos

kvinner med migrene med aura sammenlignet med kvinner uten hodepine (23% vs 15%; $p=0.001$). Det var heller ikke her noen forskjell hos menn (19%).

Dermed har vi følgende situasjon: Migrene-relaterte infarkt med klinikk har utfall som passer med lokalisasjon supratentorialt i occipitallappene. Mens stille migrene-relaterte infarkt ikke kan gjenfinnes i dette området ved MR. Denne forskjellen i lokalisasjon for kliniske og subkliniske/stille infarkter kan delvis forklares av en samlet lav prevalens for infarkter i occipitallappene sammenlignet med cerebellare infarkter. I tillegg forekommer occipitale sjeldnere i det stille. Etiologi og klinisk relevans av de stille infarktene er fortsatt uklart.

Hemiplegisk migrene

I henhold til internasjonale kriterier (IHS-kriterier) er hemiplegisk migrene en sjelden subtype av migrene med aura [11]. Den er karakterisert av forbigående halvsidige lammelser som skyldes motorisk aura. Motorisk aura er nødvendig for diagnosen, men er sjelden den eneste typen aura ved et anfall [12]. Ofte er det tre eller fire forskjellige aurafenomener samtidig og vanligst er sensoriske eller visuelle, ofte også afasi. Anfallet går typisk over i løpet av en dag.

Hemiplegisk migrene er autosomt dominant arvelig og er den eneste type hodepine med kjent genetisk mutasjon [11]. Det ser ut til at mutasjoner i alle de tre kjente genene fører til en senkning av terskelen for å utløse "cortical spreading depression" (CSD). Hvilket medfører en hypereksitabel tilstand med økt interiktal sensitivitet for sterkt lys som følge. Hemiplegisk migrene brukes som en modell for å forstå andre varianter av migrene og forekommer like hyppig familiært som sporadisk. Det er kun sykehistorie på anfall hos første eller andregrads slektninger som skiller disse to formene.

Det er viktig å kjenne til hemiplegisk migrene som en differensialdiagnose til slag og anfallaktivitet. Disse pasientene blir gjerne feildiagnostisert som de sistnevnte, men det er oftest viktigere å utelukke andre tilstander først, da disse kan være alvorligere. Diagnosen har betydning for valg av behandling, da migrene midler som triptaner og ergotamin er kontraindisert. Når det gjelder behandling finnes det ingen randomiserte kontrollerte forsøk, men behandling med verapamil og acetazolamide har vist lovende resultater.

Predisposisjon hos kvinner

Epidemiologiske studier bekrefter at migrene er en sykdom som rammer kvinner i større grad. Migrene er tre ganger hyppigere hos kvinner i fertil alder enn hos menn i tilsvarende alder. Migrene er like hyppig hos begge kjønn før puberteten og tiltar hos kvinner i voksen alder [16]. Migrene debuterer gjerne etter menarke, oppstår i dagene før og under menstruasjon, og bedres ofte under svangerskap og etter menopause. Dette kan tyde på at kjønnshormoner er av betydning. Det er gunstig å skille mellom menstruell migrene, hvor anfall kun opptrer i forbindelse med menstruasjon, og menstruasjons- relatert migrene hvor man også har anfall i andre deler av syklus [1]. Dette fordi man tenker seg at førstnevnte er basert på rene hormonelle mekanismer, mens det ved menstruasjons- relatert migrene i tillegg er ikke-hormonelle faktorer av betydning.

MacGregor oppsummerte flere studier som viser økt hyppighet av migreaneanfall to dager før og under de tre første dagene av menstruasjon [19]. Anfallet er nesten alltid uten aura, selv hos kvinner som har anfall med aura ellers i syklus. Det naturlige fallet i østrogen og progesteron under lutealfasen faller sammen start av menstruell migrene. Derfor er det tenkelig at bortfall av kjønnshormoner kan utløse migrene. Dette støttes av at flere tilstander med fall i østrogenkonsentrasjon er assosiert med forverring av migrene; Dagene før menstruasjon, i den pillefrie uken ved bruk av p-piller og HRT, ved hysterektomi med bilateral ooforektomi og ved fødsel. Man trodde først at utilstrekkelig progesteron i lutealfasen førte til menstruelle anfall av migrene, men tidlige studier har avkreftet dette [20-22]. Når kontinuerlig behandling med progesteron har vært effektiv for å unngå menstruell migrene, er det trolig gjennom suppresjon av menstruasjonsyklus og ikke på grunn av lavt progesteron i seg selv [23].

Denne typen anfall kan forebygges ved å opprettholde høyt og jevnt nivå av østrogen. Sommerville [18] viste at migreaneanfall kunne bli utsatt ved intramuskulær injeksjon av langtidsvirkende østrogen; migreaneanfall oppstod senere når konsentrasjonen av østrogen falt. Det er også vist at flere dager med høy østrogenkonsentrasjon er nødvendig før bortfall av hormonet utløser anfall [18], altså en form for ”østrogenpriming”. Man ser at MO bedres under graviditet, hvor det er høye østrogenkonsentrasjoner og fravær av fluktasjoner i hormonene [69]. Kliniske og forskningdata støtter en assosiasjon mellom MO og bortfall av endogent eller eksogent østrogen, og kan unngås ved en høy og kontinuerlig tilførsel av østrogen, med eller uten suppresjon av menstruasjonsyklus.

På den annen side er MA forbundet med vedvarende høye østrogenkonsentrasjoner. Man har funnet dobbelt så høye konsentrasjoner av østrogen under normal menstruasjonssyklus ved MA iforhold til kontroller uten migrene og MO [42]. Disse funnene støttes av at MO bedres ved bruk av p-piller, mens kvinner med MA opplever forverring eller det utvikles aura for første gang [41]. Tilsvarende paralleller kan trekkes til forekomst av MA under svangerskap, hvor det er færre kvinner som opplever bedring eller remisjon (43.6%) eller det utvikles aura for første gang, i forhold til ved MO (76.8%) [68]. Det kan også være vanskelig å skille mellom migreneaura og TIA hos gravide kvinner, hvor migreneaura kan bli feildiagnostisert som TIA.

Mekanismene for hvordan migrene er assosiert med østrogen er ikke klarlagt, men noen hypoteser finnes; Ovariale steroid hormoner krysser blod-hjernebarrieren ved passiv diffusjon, slik at konsentrasjonen i blodet gjenspeiler konsentrasjonen i hjernen [70]. Østrogen kan interferere med cellulær eksitabilitet eller cerebrale blodkar. Det har flere vaskulære effekter, og kan gjennom reseptor-medierte mekanismer regulere perifer arteriell funksjon, lipid metabolisme, inflammasjon, oksidativt stress, fibrinolyse og trombose [17,71-72]. Disse mekanismene kan være med på å danne en forbindelse mellom østrogen og migrene på cellulært nivå.

Forebyggende behandling

Identifisering av migrenepasienter med høyest risiko for iskemisk slag er første trinn i forebygging. Migrenepasienter må som andre unngå sigarettøyking og kontrollere risikofaktorer som hypertensjon, hyperlipidemi og diabetes mellitus.

P-piller: Kvinner under 35 år med MO og fravær av andre risikofaktorer kan bruke lavdose-østrogen (<50 mcg) som anbefalt av retningslinjer fra American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) eller under 35 mcg ifølge WHO sine retningslinjer [61,62].

Østrogenholdige p-piller bør unngås hos kvinner med MA og kvinner med MO som er >35 år på grunn av økt risiko for iskemisk slag. Minipillen, som kun inneholder progesteron, er et trygt alternativ som foretrekkes hos kvinner med økt risiko for hjerte- karsykdom og tromboembolisme.

Legemidler som bør unngås: Vasokonstriktive legemidler, inkludert triptaner, ergotamin og serotoninagonister, er kontraindisert ved kjent eller høy risiko for hjerte-kar sykdom,

hemiplegisk- eller basilaris migrene. Behandling med triptaner ved migreaneanfall betraktes som trygt dersom man ikke har disse kontraindikasjonene. Det er rapportert flere tilfeller av slag hos migrenepasienter som bruker beta-blokkere [57,58]. Propranolol kan innskrenke kompensatorisk vasodilatasjon, og bør ifølge spesialister unngås ved forlenget aura eller basilaris migrene [58].

Ved å forstå mekanismen for migrene-relaterte slag kan effektive strategier for å forebygge slag utvikles. Ved siden av å kontrollere tradisjonelle vaskulære risikofaktorer, er det usikkert hvorvidt iskemisk slag kan forebygges ved; migrene profylakse, ”endotelial repair”, blodplatehemming, eller en kombinasjon av disse. Siden det er sammenheng med høy anfallsfrekvens av migrene og slagrisiko, kan behandling for å redusere anfallshyppighet være fornuftig ifølge gjeldende retningslinjer [53], selv om det ikke finnes data på at dette vil redusere risikoen for slag (evidens klasse C). ACE-hemmere og angiotensin reseptor blokkere er vist å være effektive som migrenepfylakse [54,55], og har i tillegg vist å redusere konsentrasjon av von Willebrand faktor (vWF) som tegn på endotelial repair [56]. I flere tiår har lavdose acetylsalisylsyre (ASA) blitt brukt for å forebygge hjerte-kar sykdom. Siden migrene har vært assosiert med økt blodplateaktivering og hyperkoagulabilitet [52], er det tenkelig at ASA kan ha en forebyggende effekt og muligens redusere anfallshyppighet. Flere studier og en meta-analyse har vist at høyere doser av ASA kan stoppe et akutt migreaneanfall [60]. I en subgruppeanalyse av Womens Health study [59], hvor kvinner ble randomisert til 100 mg aspirin annenhver dag, fant de at aspirin reduserte risikoen for TIA og iskemisk slag (RR 0.76; 95% KI, 0.63-0.93). Man må imidlertid merke seg at de absolutte tallene for iskemisk slag er lav og at ASA kan gi økt blødningsrisiko.

Oppsummering/diskusjon

Migrene med aura blir gjennomgående assosiert med økt risiko for iskemisk hjerneinfarkt i flere epidemiologisk studier. Sammenhengen er sterkest hos kvinner ved alder <45 år og risikoen økes særlig ved røyking og bruk av p-piller. Selv om det er en stor relativ risikoøkning, er den absolutte risikoøkningen ganske beskjeden, hvilket betyr at det er få pasienter med MA som vil utvikle slag på grunn av migrene. Dette skyldes lav insidens av slag hos unge migrenepasienter uten aterosklerose.

Det spekuleres i om kun selve migreneaureaet er assosiert med slag, og kan betraktes som en markør på slag, enn migrene *per se*. Tidsrelasjonen er et annet viktig moment som hjelper oss

å forstå mekanismer. Er det slik at hjerneinfarktene opptrer samtidig med migrene som et resultat av denne, eller skjer det over årtier i det stille. I litteraturen ser man at stille infarkter på MR, særlig i bakre sirkulasjonsområde i hvit substans og i cerebellum, er hyppig ved MA. Flere patofysiologiske mekanismer virker sannsynlig, men den presise årsaksmekanismen er fortsatt uklar. Slag som skjer utenom migreneanfall kan være relatert til arteriell disseksjon og kardioembolisme. Endotelial dysfunksjon, hyperkoagulabilitet og endret vaskulær reaktivitet er funnet hos migrenepasienter. Endotelial dysfunksjon kan forklare sammenhengen mellom migrene og vaskulære faktorer. Det er usikkert hvorvidt iskemisk slag kan forebygges ved; migrene profylakse, endotelial repair, blodplatehemming, eller en kombinasjon av disse. Det er naturligvis ikke lett å gjennomføre studier som ser på effekten av behandling, men patofysiologiske mekanismer og resultater fra ikke-eksperimentelle studier støtter valg av behandling. Terapi for å redusere anfallshyppighet virker fornuftig; ACE-hemmere og AII-blokkere er vist å være effektive. Studier bekrefter at behandling med ASA er effektivt, men her må man vurdere nytteeffekten iforhold til risikoen for blødningskomplikasjoner. I tillegg er den absolutte risikoen for slag lav, hvilket vil gi høy number needed to treat (NNT), og behandling med ASA vil dermed ha lav kostnad-nytte verdi.

Migrene er en sykdom som rammer kvinner i større grad, hvilket kan tyde på at kjønnshormoner under menstruasjonssyklus er av betydning. Klinisk evidens støtter en sammenheng mellom høye østrogenkonsentrasjoner og anfall med migrene med aura. Det er behov for mer forskning for å klargjøre den eksakte mekanismen.

Familiær hemiplegisk migrene er den eneste migrenetyper med kjent genetisk mutasjon og den innebærer både migrene og cerebrovaskulær sykdom. Tilstanden er en nyttig modell for å forstå andre varianter av migrene. Man har sett at genetiske faktorer kan ha betydning ved migrene og slag. Det er funnet flere gode kandidatgener for migrene og slag, og flere studier er i utvikling for å kartlegge det genetiske aspektet for assosiasjonen mellom migrene og slag. Klinisk betydning etter gjennomgang av relevant litteratur er vanskelig å definere. MA er mindre etablert enn andre veletablerte risikofaktorer som røyking og hypertensjon for hjertekarsykdom. Leger bør være bevisste på sammenhengen da det er mange i befolkningen som har migrene. Spørsmål om migrene/MA bør integreres i anamneseopptaket hos legen, særlig hos unge personer. Dette krever kun noen få tilleggsspørsmål under anamnesen. I USA er det rapportert at 1/3 av kvinner med migrene aldri har vært hos legen for sin hodepine [66].

Videre bruker 60 % av migrenepasienter ikke migrenemedisiner ved anfall, selv blant kvinner som har en migrenediagnose [67]. Identifisering av migrenepasienter med høyest risiko for iskemisk slag er et viktig trinn i forebygging. Her bør man gjøre en beregning av vaskulær risikostatus. Det finnes lite data fra kontrollerte studier på hvordan man skal klare å unngå slag ved MA, men ved risikofaktorer for hjerte-karsykdom bør disse behandles uavhengig av MA. Som primærforebyggende tiltak bør kvinner med MA unngå sigarettøyking og østrogenholdige p-piller. ASA kan gis sekundærforebyggende.

Ved håndtering av infarktpasienter med migrene bør disse gjennomgå adekvat slagutredning og behandling. Det kan ofte være vanskelig å skille MA fra TIA/slag, da det i begge tilfeller er nevrologiske utfall. Bruk av triptaner som anfallsbehandling ved migrene, kan i situasjoner hvor det er høy risiko for hjerneinfarkt være uheldig. Triptaner som har kjent vasokonstriktiv virkning kan være med på å forværre et slag. I stedet kan det gis 1000 mg ASA som både stopper anfallet og er gunstig ved et mulig hjerneinfarkt. Selv om det er få kvinner med MA som får hjerneinfarkt, er denne pasientgruppen veldig viktig da det er snakk om unge kvinner med fare for varige nevrologiske sekvele.

Litteraturliste

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24(suppl 1):1-160
2. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291(4):427-434
3. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 301(24):2563-2570
4. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310:830-3
5. Schwaiger J, Kiechl S, Stockner H et al. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. *Neurology* 2008; 71(12):937–943
6. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337:a636
7. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology*. 2008; 70:1510-7
8. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005; 64:1020-6
9. MacClellan LR, Giles WH, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007 ;38:2438-45
10. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine: the population- based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128:2068-77
11. Black DF. Sporadic and familial hemiplegic migraine: diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 2006; 26:208-216
12. Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, Russell MB. Evidence for a separate type of migraine with aura. *Neurology* 2003; 60:595-601
13. Chang CL, Donaghy M, Poulter N: Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318:13–18
14. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005; 118(suppl 1):S3-10
15. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001; 81:1065-96
16. Bille B. Migraine in school children. *Acta Paed Scand* 1962; 51 (suppl 136): 1-151

17. Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3913–3918
18. Sommerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22:355-65
19. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol* 2004; 3:354-61
20. Grey L. The use of progesterone in nervous tension states. *Southern med J* 1941; 34:1004-05
21. I Singh, I Singh. Progesterone in the treatment of migraine. *Lancet* 1947; 1:745–47
22. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology* 1971; 21:853–859
23. Bradley WG, Hudgons P, Foster JB, Newell DJ. Double-blind controlled trial of a micronized preparation of flumedroxone (Demigran) in prophylaxis of migraine. *BMJ* 1968; 3:531-33
24. Swartz RH, Kern RZ: Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61:1366–1368
25. Caplan LR. Migraine and vertebrobasilar ischemia. *Neurology* 1991; 41:55-61
26. Hoekstra-van Dalen RA, Cillessen JP, Kappelle LJ, et al. Cerebral infarcts associated with migraine: clinical features, risk factors and follow up. *J Neurology* 1996; 243:511-5
27. Milhaud D, Bogousslavsky J, Van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001; 57:1805-11
28. Osborn RE, Alder DC, Mitchell CS: MR imaging of the brain in patients with migraine headaches. *Am J Neuroradiol* 1991; 12:521–524
29. Igarashi H, Sakai F, Kan S, et al.: Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991; 11:69–74
30. Pavese N, Canapicchi R, Nuti A, et al.: White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994; 14:342–345
31. De Benedittis G, Lorenzetti A, Sina C, Bernasconi V: Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995; 35:264–268
32. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al.: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b3914
33. Diener HC, Kurth T, Dodick D: Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:310–319

34. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. The PFO-ASA Study. *Stroke* 2002; 33:706-11
35. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, et al.: Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64:614–620
36. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al.: Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117:1397–1404
37. Venketasubramanian N, Sacco RL, Di Tullio M, et al. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial Doppler. *Neurology* 1993; 43:1533–1535
38. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S: Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 2004; 44:S20–S30
39. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD: Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62:563–568
40. Tietjen GE: Migraine as a systemic disorder. *Neurology* 2007, 68:1555–1556
41. Bickerstaff E. Neurological complications of oral contraceptives. Oxford: Oxford University press, 1975.
42. Nagel-Leiby S, Welch KM, Grunfeld S, et al. Ovarian steroid levels in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1990; 10:147-52
43. Pezzini A, Grazi M, Lodigiani C, et al. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the italian project on stroke in young adults. *Stroke* 2011; Jan;42(1):17-21. Epub 2010 Nov 24
44. Tzourio C, El Amrani M, Robert L, Alpérovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Annals of Neurology* 2000; 47(5):648–651
45. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, et al.: Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 2003; 6:422–431
46. Schürks M, Buring JE, Ridker PM, et al. Genetic Determinants of Cardiovascular Events among Women with Migraine: A Genome-Wide Association Study. *PLoS One* 2011; 6(7): e22106
47. M Schurks, RY Zee, JE Buring, T Kurth. Interrelationships among the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology* 2008; 71:505–513
48. A Pezzini, M Grassi, E Del Zotto et al. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007; 38:3145–3151

49. M Schurks, T Kurth, PM Ridker, JE Buring, RY Zee. Association between polymorphisms in the β 2-adrenoceptor gene and migraine in women. *Headache* 2009; 49:235–244
50. M Schurks, PM Rist, T Kurth. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2010; 50:588–599
51. MacClellan LR, Howard TD, Cole JW, et al. Relation of Candidate Genes that Encode for Endothelial Function to Migraine and Stroke: The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2009; 40(10): e550–e557
52. Zeller J, Frahm K, Baron R, Stिंगele R, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:984–987
53. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(2):517-584
54. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001; 322:19–22.
55. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:65–9.
56. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn Circ J* 2001; 65:775–8
57. Alvarez SJ, Molins A, Turon A, Titus F, Codina A. Migraine-infarct in patients treated with beta-blockers. *Rev Clin Esp* 1993; 192:228–30
58. Evans RW, Lipton RB. Topics in migraine management: a survey of headache specialists highlights some controversies. *Neurol Clin* 2001; 19:1–21
59. Kurth T, Diener HC, Buring JE. Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin: subgroup analyses in the Women's Health Study. *Cephalalgia* 2011; 31(10):1106-15
60. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurology* 2007; 254: 705–712
61. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1453.
62. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th ed, World Health Organization, Geneva 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf (Accessed on January 30, 2012)

63. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B, et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia* December 2011; 31 no. 16 1609-1617
64. Tietjen GE, Herial NA, White L, et al. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40: 2977–298
65. Ahmed B, Bairey Merz CN, McClure C et al. Migraines, angiographic coronary artery disease and cardiovascular outcomes in women. *Am. J. Med.* 2006; 119(8):670–675
66. Lipton RB, Stewart WF, Simon D: Medical consultation for migraine: results from The American Migraine Study. *Headache* 1998; 38:87–96
67. Celentano DD, Stewart WF, Lipton RB, Reed L: Medication use and disability among migraineurs: a national probability sample survey. *Headache* 1992; 32:223–228
68. Granella F, Sances G, Pucci E, et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000; 20:701–7
69. Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23:197–205
70. Aloisi A. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. *Clin J Pain* 2003; 19:168–174
71. Bushnell CD. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol* 2005; 4:743–751
72. Miller VM, Duckles. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev* 2008; 60:210–241