

Hovedprosjekt 11. semester

Menstruell migrene

Utarbeidet av stud.med. Miray Al-Mustafa

Veileder Michael Bjørn Russell Professor, overlege, PhD, DMSci

Innholdsfortegnelse

Abstract.....	3
Innledning.....	4
Metoder.....	5
Menstruell migrene er en kraftigere og lengrevarende migrene enn vanlig migrene uten aura.....	5
Menstruell migrene kommer regelmessig ved menstruasjon i motsetning til vanlig migrene uten aura som kommer uregelmessig.....	8
Familiehistorien til den som har menstruell migrene (om andre i familien har migrene, og om mor, søster, døtre har menstruell migrene).....	9
Konklusjon.....	11
Kilder.....	12

Abstract

This literature survey discusses some current issues about the condition menstrual migraine. The issues that will be discussed, are the assertions that menstrual migraine is stronger and of longer duration than common migraine without aura, and that menstrual migraine occurs regularly with menstruation, in contrast to common migraine without aura that occurs irregularly. The last topic that will be discussed, is the family history of the migraineur (to find out if the mother, sister or daughter also suffers from menstrual migraine).

A large quantity of the studies performed on menstrual migraine indicates that menstrual migraine is stronger and of longer duration than common migraine without aura, yet the results still seem to be indicative and more research based on the general population is required. After 2004, ICHS made guidelines for diagnosing menstrual migraine, and it was agreed that the condition was periodic and regular, in contrast to common migraine without aura. It has been proposed many hypothesis regarding the heredity of menstrual migraine, yet it is not proven that menstrual migraine is more hereditary than other types of migraine.

Innledning

Dette litteraturstudiet drøfter noen aktuelle problemstillinger rundt tilstanden menstruell migrene. Det som drøftes, er påstandene om at menstruell migrene er en kraftigere og lengrevarende migrene enn vanlig migrene uten aura, om menstruell migrene kommer regelmessig ved menstruasjon i motsetning til vanlig migrene uten aura som kommer uregelmessig, og tilslutt ses det også på familiehistorien til den som har menstruell migrene (om andre i familien har migrene, om mor, søster, døtre har menstruell migrene).

Migrene er en forholdsvis vanlig nevrologisk sykdom med en prevalens på ca 20 % [1]. Prepubertal prevalens er omkring 4% [2], men forskjellen i prevalens mellom begge kjønn øker markant etter puberteten, og synker igjen etter fylte 50 år [3]. Denne distinkte prevalenskurven har gitt grobunn for flere forklaringer, med østrogenhypotesen som den kanskje mest aksepterte, dog ikke fullstendig klarlagte.

The Headache Classification Committee of the International Headache Society har utarbeidet retningslinjer for diagnostisering og klassifikasjon av migrene og dens undertyper. Dette ble revidert i 2004 [4].

Det finnes to hovedtyper migrene – migrene med aura og migrene uten aura [4]. Felles for begge former er at sykdommen er periodisk, og at anfallene – som skal vare mellom 4 og 72 timer, er karakterisert av hovedsakelig unilateral moderat til sterk hodepine av pulserende kvalitet, ledsaget av kvalme / oppkast og foto-/ fonofobi. Migrene med aura er definert ut ifra at hodepinen opptrer samtidig med auraen eller inne en time etter auraen. Med aura menes fokale nevrologiske symptomer – det være seg dysfasi eller visuelle symptomer som lysflimring eller synstap, sensibilitetsendringer som parestesier eller nummenhet – kriteriet er at symptomene skal være fullt reversible [4].

Det er en kjensgjerning at migrene er hyppigere hos kvinner: Mann:kvinne-ratioen er omtrent 1:2 [1]. Det som gjør dette mer interessant, er at en ikke ubetydelig andel av kvinnene med migrene relaterer anfallene til visse perioder i menstruasjonssyklusen, og en forbindelse med østrogennivåene og migrene er blitt foreslått [5]. Det er her vi kommer til oppgavens kjerne. Så sent som i 2004 omgjorde International Headache Society retningslinjer for hodepinediagnosene [4]. Først da fikk man bestemte rammer for beskrivelsen av tilstanden menstruell migrene, som ble delt i to undertyper:

- Ren menstruell migrene uten aura (A1.1.1), hvor migreaneanfallene kun oppstår fra dag -2 til +3 i menstruasjonssyklus, og hvor dag 1 er den første dag i menstruasjonen, dette må ha inntruffet i minst 2 av 3 menstruasjonssykluser.
- Menstruasjonsrelatert migrene uten aura (A1.1.2), hvor migreaneanfallene alltid oppstår dag 1 ± 2 i menstruasjonen i minst 2 av 3 menstruasjonssykluser, og andre tider i menstruasjonssyklus [4].

Tilstandene ren menstruell migrene og menstruasjonsrelatert migrene er inkludert i International Headache Societys appendix, med den begrunnelsen at det behøves ytterligere vitenskapelig dokumentasjon før tilstandene kan betraktes som tilstrekkelig validert [4].

Formuleringen ”menstruell migrene” presiserer ikke om det er ren menstruell migrene eller menstruasjonsrelatert migrene. Dette er hensiktsmessig, i og med at begge tilstandene da kan drøftes samtidig. Det strider ikke i mot den ene problemstillingen i oppgaven, som går ut på at menstruell migrene kommer regelmessig ved menstruasjon i motsetning til vanlig migrene uten aura som kommer uregelmessig, da både ren menstruell migrene og

menstruasjonsrelatert migrene er knyttet til menstruasjonen, henholdsvis dag -2 til +3 og dag 1±2 i menstruasjonssyklus [4].

Metoder

For å samle oppdatert informasjon til denne litteraturstudien, var det blitt søkt på Pubmed, Neurology, Jama, Headache og Cephalalgia via Universitetets X-portsider. Mange av artiklene som ble identifisert, hadde ikke like stor relevans med hensyn problemstillingen. På PubMed ble søkeordene "migraine menstruation" (343 artikler funnet), "menstrual migraine attacks" (146 artikler funnet), "menstrual migraine family" (63 artikler funnet), "menstrual migraine heredity" (21 artikler funnet), "migraine heredity" (1391 artikler funnet), "oestrogen migraine" (397 artikler funnet) og "migraine contraception" (175 artikler funnet) brukt. På Cochrane ble søkeordene "menstrual migraine" (47 artikler) brukt. På de andre resterende sidene ble søkt med lignende søkeord. Det ble også hentet informasjon fra hjemmesiden for International Headache Society og Norsk Elektronisk Legehåndbok med tanke på diagnostisering og klassifikasjon av migrene og dens undertyper. Oppslagsverk som leksika er også brukt, hvor det ble det slått opp på "menstruasjon".

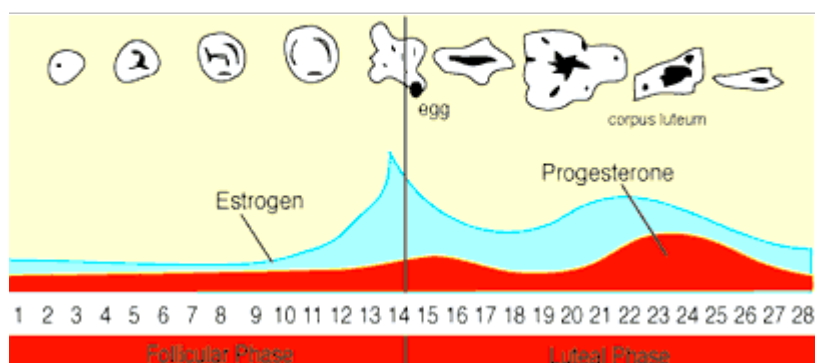
Menstruell migrene er en kraftigere og lengrevarende migrene enn vanlig migrene uten aura

Det at menstruell migrene skal være en kraftigere og lengrevarende type enn vanlig migrene uten aura, kan ses i sammenheng med hva som skjer av hormonelle endringer rundt menstruasjonen.

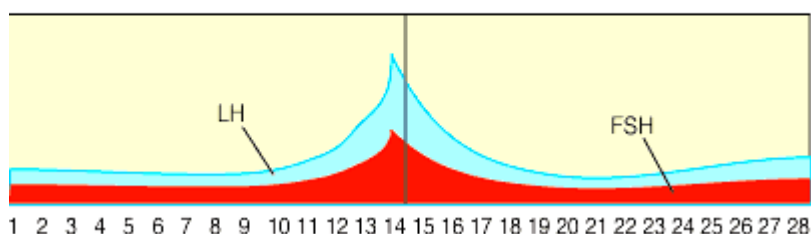
Menstruasjonssyklusen består av tre faser; selve menstruasjonen, proliferasjonsfasen og sekresjonsfasen [6]. De siste syv dagene før menstruasjonen synker progesteron- og østrogennivået i blodet kraftig. I proliferasjonsfasen, det vil si dagene etter at menstruasjonsblødningen har opphørt, øker østrogennivået igjen, og i sekresjonsfasen, det vil si dag 14-28 i syklus, øker progesteronnivået også. Østrogennivået synker noe i tiden rundt eggløsningen (dag 14), men øker igjen samtidig som progesteronnivået øker i sekresjonsfasen [6].

Det er innlysende at en hypotese som knytter migrenens karakter under / rundt menstruasjonen blir koblet til de hormonelle endringene i forbindelse med menstruasjonen.

Ovary Hormone Levels



Pituitary Hormone Levels



Figuren er gjengitt fra <http://www.womenshealthchannel.com/menopause/cycle.html>. Lokalisert 250209.

En hypotese som er mye diskutert og nevnt i ulike artikler om emnet, går ut på at forandringer i østrogennivået er knyttet til migrenens angivelig sære karakter under menstruasjonen. Den såkalte "østrogenhypotesen" kan ikke videre drøftes uten å nevne Somerville, som var en av de første som arbeidet ut ifra at migrene kunne være forbundet med "østrogen-withdrawal": Ved å tilby kvinnene som deltok i hans studier, østradiolinjeksjoner intramuskulært tidlig i follikulærfasen, fant han ut at inntreffelsen av menstruell migrene forsinket [7,8].

En forbindelse mellom østrogennivåene og migrene er blitt foreslått utallige ganger etter det, blant annet konkluderte MacGregor et al med det i en studie [5]. Spørsmålet går ut på hvorvidt denne forbindelsen gjør migrenen kraftigere / lengrevarende under eller rundt menstruasjonen. At menstruell migrene kan oppfattes som kraftigere fordi kvinner faktisk har lavere smerteterskel, har blitt tillagt liten betydning [9].

Martin et al [10] har tidligere kommet frem til i en studie at hodepine i menstruasjonsfasen faktisk oppfattes som kraftigere: Hodepinen fra dag 2 til dag 6 i menstruasjonssyklus ble beskrevet som verre enn i midten av den luteale fasen av personene som deltok i studien. Å øverføre dette resultatet til den generelle befolkningen, blir i midlertid ikke helt korrekt, da en del av pasientene som deltok i dette studiet, var rekruttert fra Cincinnati Headache Center,

det kan derfor ikke utelukkes at denne klinikkpopulasjonen var mer plaget i forhold til populasjonen generelt. Pasientene kunne i tillegg bruke medikamenter for hodepine, migrene og prevensjonsmidler (dog uten endring i forhold til vanlig bruk), dette kan derfor også ha påvirket resultatet. Dessuten, og muligens viktigst av alt - så ble det i studien ikke differensiert mellom migrene og hodepine [10].

Granella et al er mer bastante med hensyn til hvorvidt anfall med menstruell migrene er kraftigere og lengrevarende, og antyder i en artikkel at de ikke bare responderer mindre på akuttbehandling, men kan også vare lengre enn nonmenstruelle anfall [11].

Igjen er begrensningene at kvinnene var noe selektert – de var rekruttert fra en hodepineklinikk, og konklusjonen som gikk ut på at akuttbehandlingen gav mindre respons, var ikke basert på et randomisert kontrollert studium.

Imidlertid konkluderte MacGregor og Hackshaw [12] i et av de største studiene om migrene og menstruasjonssyklus med et funn som støtter dette – at migrene under menstruasjon skilte seg fra nonmenstruelle migreneanfall, ved at migrenens karakter var 3,4 ganger kraftigere de tre første dagene av menstruasjonssyklus enn i andre dager av syklus.

Her førte 155 kvinner med menstruell migrene en daglig hodepinedagbok, og østrogennivåene ble analysert i morgenurin. Det som styrker konklusjonen her er at kvinnene hadde regelmessige menstruasjonssykluser og tok ingen hormonell medikasjon, men igjen blir det vanskelig å overføre resultatene til en gjennomsnittspopulasjon - kvinnene var rekruttert fra City of London Migraine Clinic, så sannsynligheten for at de i utgangspunktet var henvist dit på grunn av kraftigere anfall enn gjennomsnittet, kan ikke utelukkes.

Likevel kan resultatet fra dette studiet muligens knyttes opp mot at østrogennivået er som lavest på den tiden av menstruasjonssyklus [6]? Synkende østrogennivå har vært assosiert med migreneanfall [13] – noe som er et trekk ved fasen rett før og under menstruasjonen [6], men hva er det som gjør at den menstruelle migrenen kan oppleves som kraftigere av noen?

Østrogen kan faktisk spille en rolle her også [14]. Østrogens virkning på blant annet 5-HT-systemet er ikke ubetydelig, og dette i sin tur kan sannsynligvis påvirke inntreffelsen av en migrene. Østrogen kan virke inn ved at endringene i østrogennivået påvirker serotonerge og opiate nevrotransmittersystemer – med andre ord muligens endre måten man oppfatter smerte på [15]. I en studie hvor man fjernet ovariene hos rotter og behandlet dem med hormoner slik at hormonnivået simulerte gravid tilstand, fant man ut via elektriske sjokk at smerteterskelen var signifikant økt [16]. Gravide kvinners østrogennivåer er som kjent høyere enn hos ikke-gravide, så det er ikke umulig at det da kan resonneres frem til at et fall i østrogennivået kan gi lavere smerteterskel.

Dette kan støttes av at det i en prospektiv studie av Sances et al med 49 gravide kvinner med migrene, ble funnet en bedring av migrene, særlig i tredje trimester [17], hvor østrogennivåene faktisk er som høyest. I midlertid ses det en økning av flere andre hormoner under graviditet, så et samspill eller en annen hypotese til denne problemstillingen kan ikke utelukkes, og da særlig fordi sammenhengen mellom østrogen og migrene fremdeles ikke er fullstendig klarlagt.

Et annet moment som kan vanskeliggjøre vurderingen av den menstruelle migrenens karakter, er om kvinnene i tillegg lider av premenstruelt syndrom, hvilke plager kan da skyldes PMS og hvilke selve migreneanfallet – for eksempel at PMS kan endre smertefølsomheten og dermed endret oppfattelse av menstruell migrene?

Det er slik at PMS kan opptre hos 64% hos de med ren menstruell migrene og 33% med hos de med menstruasjonsrelatert migrene [18]. Som svar på spørsmålet kan det nevnes at V.

Martin et al fant i et randomisert kontrollert studie heller det motsatte, at PMS kunne forverres av migrene [19]. Begrensningene til denne studien var imidlertid at det ikke ble differensiert mellom migrene og vanlig hodepine.

Avslutningsvis kan PAMINA-studien nevnes, en prospektiv studie som analyserte faktorer forbundet med migreaneanfall (som stress, skilsmisse, triggerfaktorer etc), hvor det ble konkludert med at menstruasjon hadde den største effekten på migrene [20]. Det som styrket denne konklusjonen, var at pasientene ble rekruttert via annonser i to populære aviser, og den store andelen som deltok (415 fullførte av totalt 446).

Det kan derimot ikke utelukkes at menstruell migrene oppfattes som mer hemmende i hverdagen fordi det rammer kvinner i fertil alder, hvor stress og krav fra familie og jobb er større enn andre perioder i livet [21].

Mye tyder altså på at menstruasjonen kan ha en effekt på migrene, men en fellesnevner ved mange artikler om menstruell migrene er, som tidligere nevnt, at de har vært basert på klinikkpopulasjoner fremfor befolkningsstudier. Derfor kan ikke falskt positive resultater utelukkes [22]. Faktisk så viser en befolkningsstudie av Stewart et al det er små forskjeller med hensyn til hvor kraftige anfall av menstruell migrene er versus anfall andre tider i syklus [23].

Derfor ventes det fremdeles på ytterligere dokumentasjon for å kunne konkludere med at menstruell migrene er en distinkt type, med anfall som arter seg på en annen måte enn migreaneanfall uten aura.

Menstruell migrene kommer regelmessig ved menstruasjon i motsetning til vanlig migrene uten aura som kommer uregelmessig

Når det gjelder regelmessighet, er det en viss forskjell på ren menstruell migrene og menstruasjonsrelatert migrene [4]. Det fremgår av definisjonen av ren menstruell migrene uten aura at anfallene kun skal oppstå dag -2 til +3 i menstruasjonsyklus, som tidligere nevnt. Når det gjelder menstruasjonsrelatert migrene uten aura, skal også anfallene oppstå en viss tid i menstruasjonsyklus – dag 1±2 – men de skal også forekomme andre tider i menstruasjonsyklusen [4].

Den røde tråden i begge undertypene er at det er en viss regelmessighet eller forutsigbarhet – menstruasjonen. Så lenge en kvinne har regelmessige menstruasjoner, og triggerfaktoren antas å være nettopp menstruasjonen – blir kvinnen utsatt for triggerfaktoren regelmessig – og dermed kan det da resonneres frem til at den menstruelle migrenen kommer regelmessig.

Triggerfaktorene til vanlig migrene uten aura er mer tilfeldige eller har rettene sagt ikke den samme faste, sykliske karakter som menstruasjonen – som stress, sult, alkohol, enkelte matvarer (sjokolade, rødvin, ost...) og sterke sanseintrykk [4,24].

Det kan muligens da argumenteres i mot tittelen på dette avsnittet med at de sistnevnte triggerfaktorene ikke har like stor effekt på begge kjønn – at de virker sterkere på menn – og at menstruasjonen derfor står i en særstilling. Det ingen klare bevis på at triggerfaktorer som sult, alkohol, stress etc virker forskjellig inn på menn og kvinner [25]. Dette kan bidra til å styrke dette avsnittets problemstilling.

Familiehistorien til den som har menstruell migrene (om andre i familien har migrene, og om mor, søster, døtre har menstruell migrene)

Migrene – nesten uansett undertype – har ikke en klar arvegang [26], men er heller en multifaktoriell sykdom. Etiologien til menstruell migrene ses her i sammenheng med etiologien til migrene uten aura, som menstruell migrene er assosiert med [4], også fordi ingen studier direkte bekrefter at menstruasjonsrelatert migrene er mer arvelig enn andre typer migrene.

Flere hypoteser angående arvemønsteret til migrene har blitt foreslått. Tvillingstudier har blant annet vist at det finnes en genetisk determinasjon for migrene. I en stor tvillingstudie av Mulder et al som ble basert på 29714 tvillingpar fra Australia, Sverige, Danmark, Nederland og Storbritannia, ble det estimert at migrenearveligheten var mellom 34% og 57% [27].

Dette er ikke et ubetydelig tall, men bør tolkes i lys av følgende momenter:

Kun de danske tvillingparene og halvparten av de britiske ble klinisk vurdert – de resterende ble enten vurdert telefonisk (Australia, Sverige) eller ved hjelp av utfylte spørreskjemaer tilsendt i posten (Finland, Nederland, halvparten av de britiske). Dessuten var ikke de diagnostiske kriteriene like for alle land. IHS-klassifikasjonen fra 1988 ble kun brukt i Australia, Sverige og Storbritannia. I Danmark var kriteriene selvrapportere ”migreneanfall” og ”hodepineanfall med visuelle prodromer.” Det samme gjaldt Nederland. I Finland, derimot, ble migrenepasientene i den yngre gruppen diagnostisert som migrenepasienter hvis de hadde krysset av i spørreskjemaet om de ”noensinne hadde fått diagnosen migrene av en lege.” Den eldre gruppen ble diagnostisert ut ifra om de hadde hodepineanfall med migrenetrek. Den høye migrenearveligheten det ble kommet frem til i denne studien, mellom 34% og 57%, må derfor tolkes i lys av den diagnostiske unøyaktigheten og blant annet kulturelle forskjeller i oppfatningen av smerte [27].

Uansett så er det kjent at migrene har en viss hereditet, spørsmålet er hvordan arvegangen er. En hypotese går ut på at migrene uten aura, hvor menstruell migrene er en subtype, kan, i likhet med familiær hemiplegisk migrene, også skyldes mutasjoner i genene som koder for ionakanaler [28]. En annen hypotese går ut på at enhver person har en genetisk bestemt terskel for utviklingen av migrene, og at både endogene og eksogene faktorer påvirker set point her [29].

Både mitokondriell DNA-overførbart sykdom [30] og Mendelske arveganger er blitt foreslått, men ingen klar arvegang er funnet hittil.

Wang et al arbeidet i en artikkel ut ifra en hypotese om at migrene (generelt, ingen undertyper nevnt) var en kjønnsbundet arvelig sykdom, autosomal dominant hos kvinner og autosomal recessiv hos menn [26]. Det som blant annet støttet denne hypotesen, var, som tidligere nevnt, den kvinnelige dominansen i prevalensen, provokasjonen av p-piller og forbedringen etter menopausen. Konklusjonen var derimot at videre forskning behøvdes for å avklare mann:kvinneprevalensen på 1:2,0-4,0, blant annet ble det foreslått samlede tvilling- og familiestudier.

Andre data fra populasjonsbaserte studier viser at relativ risiko hos en førstegradsslekting for migrene er 1,9 når probanden har migrene uten aura [22]. Dette tallet kan være høyere, i og med at probandene ikke alltid kan oppgi de affiserte førstegradsslektingene med migrene [28], så her kan det ikke utelukkes en underrapportering.

I en studie av Vlajinac et al, basert på 245 kvinner med migrene og 1053 kvinner med primær hodepine som ikke var migrene, så man på forekomst av migrene og hodepine i probandenes familier [29]. Denne prevalensstudien var kombinert med en case-control studie. Der ble det funnet ut at kvinnene med migrene hadde oftere slektinger (førstegrads – og /

andregradsslektninger) med migrene ($p < 0,0001$). Videre ble det funnet ut at kvinnene med menstruell migrene hadde signifikant oftere mer enn 2 eller flere slektninger med migrene, sammenlignet med de andre subtypene av migrene.

Blant de som hadde primær hodepine som ikke var migrene, men menstruasjonsrelatert, var det og oftere slektninger med migrene sammenlignet med non-migrenøs hodepine som ikke var menstruasjonsrelatert ($p < 0,0001$). Men tilfeldighetenes betydning må ikke overses her. En "familiær" forekomst av migrene kan skyldes tilfeldigheter – migrene er en vanlig sykdom med en prevalens på 20% [1], og hodepine er så absolutt ikke sjeldnere, så tilfeldigheter kan ikke utelukkes. Videre må en positiv familiehistorie ses i sammenheng med størrelsen av familien – jo større familie, jo større er sannsynligheten for affiserte slektninger. Et mer presist mål på affiserte slektninger – noe som ikke ble brukt i ovennevnte studie – er familær aggregasjon [31], som ville ha beskrevet økt forekomst av menstruell migrene hos slektingene enn det tilfeldighetene skulle tilsi – og dette er særlig viktig ved migrene, som, slik tidligere nevnt, er en relativt vanlig sykdom [4].

Andre momenter ved studien som kan betraktes som begrensninger, kan være at kvinnene var noe selektert (medisin- og farmasistudenter), og at man ikke visste med sikkerhet om slektingene virkelig hadde migrene / hodepine. De var ikke intervjuet [22]. Man kan heller ikke forsikre seg om personene som deltok på studiet, i virkeligheten led av migrene, da de ble diagnostisert ved hjelp av spørreskjemaer og ikke klinisk av en lege. Ved større studier, som den tidligere nevnte av Mulder et al, hvor 29714 tvillingpar ble vurdert, må man likevel vurdere hvor enkelt det lar seg gjøre å undersøke et så stort antall pasienter klinisk [27].

Andre momenter som gjelder ovennevnte studio og andre studier om omhandler migrenens genetik, er om pasienten med migrene delte samme miljø som probanden [22]? Før man kan konkludere med at arv kan være årsaken til at det er en viss familiær tendens til migrene, må derfor vurderes samtidig som at felles miljø kan være årsaken.

Som et eksempel kan det nevnes en tvillingstudie av Gervil som omhandlet 2680 tvillingpar, hvor det ble funnet en signifikant genetisk faktor med hensyn til etiologien til migrene uten aura - men det ble konkludert med at miljøfaktorene hadde samme betydning for etiologien [32].

Det er dermed ingen tvil om at genetiske faktorer kan spille en rolle i migrene uten aura, men det er foreløpig ingen klar evidens på at de spiller en sterkere rolle i menstruasjonsrelatert migrene.

Konklusjon

Tilstanden menstruell migrene har en tendens til å bli oppfattet som kraftigere og lengrevarende enn vanlig migrene uten aura. Det kan muligens skyldes at en stor andel av personene som har deltatt i studiene, er selektert på forhånd ved at de blir behandlet på spesialiserte hodepineklinikker og i liten grad hos primærhelsetjenesten, noe som faktisk kan bety at disse personene er mer plaget enn andre som kun går til primærlegen.

Problemstillingen forblir derfor et foreløpig ubesvart spørsmål, hvor ytterligere dokumentasjon med befolkningsstudier mangler.

Med hensyn til at menstruell migrene kommer regelmessig, sammenlignet med vanlig migrene uten aura, så er det et faktum hvis man i det hele tatt skal oppfylle kriteriene for tilstanden menstruell migrene.

Når det gjelder familiehistorien i forhold til menstruell migrene, så kan genetiske faktorer spille en rolle, men det er foreløpig ingen klar evidens på at de spiller en sterkere rolle i menstruasjonsrelatert migrene enn vanlig migrene uten aura.

Kilder

- 1 Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P et al. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 612 - 8
- 2 Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488 - 91.
- 3 W Stewart, R Lipton, D Celentano and M Reed, Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors, *JAMA* 267 (1992), pp. 64–69
- 4 International Headache Society, introduction.
http://ihsclassification.org/en/02_teil1/01.00.00_migraine.html. Lokalisert 22.08.2008
- 5 Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. MacGregor, E A. MFFP; Frith, A MSc; Ellis, J PhD; Aspinall, L BSc(Hons); Hackshaw, A MSc Volume 67(12), 26 December 2006, pp 2154-2158
- 6 Store Medisinske Leksikon, Kunnskapsforlaget Oslo 2007. Bind I-M, 2. utgave, s 284-285
- 7 Somerville BW. Plasma estradiol level linked to migraine during menstrual period. *JAMA*. 1972;221:845-846
- 8 Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22(4):355-365
- 9 K.J.Berkley, Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* (1997), pp.371-380
- 10 Martin VT, Werncke S, Mandell K et al. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache*. 2005; 45:1190-1201
- 11 F Granella, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, Brundu B, Facchinetti F & Nappi G. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia* 2004; 24:707–716
- 12 MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63:351-353
- 13 EA MacGregor, A Frith, J Ellis and L Aspinall, Estrogen ‘withdrawal’: a trigger for migraine? A double-blind placebo-controlled study of estrogen supplements in the late luteal phase in women with menstrually-related migraine, *Cephalalgia* 23 (2003), p. 684
- 14 Martin VT, M.Behbehani. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 1. *Headache* 46 (2006), pp. 3-23
- 15 Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C et al. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 2002; 23: 41 – 100
- 16 Dawson-Basoa MB, Gintzler AR. 17-beta-estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system. *Brain Res*. 1993;601:241-245
- 17 Sances G, Granella F, Nappi RE et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197 – 205
- 18 Facchinetti F, Neri I, Martignoni, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR. The association of migraine with the premenstrual syndrome. *Cephalalgia*. 1993;13:422-425
- 19 Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, Liu J, Zoma W, Rebar R. Symptoms of premenstrual syndrome and their association with migraine headache. *Headache* 2006 Jan;46:125-137
- 20 Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, Wöber-Bingöl C; PAMINA Study Group. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: The PAMINA study. *Cephalalgia* 2007 Apr;27(4):304-14
- 21 Tepper SJ. Tailoring management strategies for the patient with menstrual migraine: Focus on prevention and treatment. *Headache* 2006 Oct;46 Suppl 2:S61-8
- 22 Russell MB (1997). Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. Copenhagen: University of Copenhagen
- 23 Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 55 (10), 1517-1523 (2000).

- 24 Norsk Elektronisk Legehåndbok. <http://legehandboka.no/asp/document.asp?id=2496>. Lokalisert 22.08.2008
- 25 D.K. Ziegler, Y.M. Bouchard Jr., R.S. Hassanein, R. Barter. Migraine in twins raised together and apart. *Headache* 38 (1998), pp.417-422
- 26 Xiao-Ping Wang, Jian-Min Liu, Yong-Bo Zhao. Migraine: Sex-influenced trait model? *Neurosci Bull* 2008 Apr; 24(2):110-6
- 27 E.J. Mulder, C. Van Baal, D. Gaist et al., Genetic and environmental influences on migraine: A twin study across six countries. *Twin Res* 6 (2003), pp.422-431
- 28 Russell MB. Is migraine a genetic illness? The various forms of migraine share a common genetic cause. *Neurol Sci* 2008 May;29 Suppl 1:S52-4
- 29 Vlainac HD, Dzoljic ED, Sipetic SB, Kostic VS. Hereditary patterns of Belgrade University female students with migraine and nonmigraine primary headache. *J Neurol* 2004 Aug;251(8):973-6
- 30 M. Mochi, S. Sangiorgi, P. Cortelli et al., Testing models for genetic determination in migraine. *Cephalalgia* 13 (1993), pp. 389-394
- 31 Medical dictionary. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/familial+aggregation> Lokalisert 10032009.
- 32 Gervil, Morten (2000). A genetic-epidemiological investigation of migraine without aura. A population-based twin study. Copenhagen: University of Copenhagen, Faculty of Medicine