

# MIGRÄN I ETT KVINNLIGT PERSPEKTIV

Före puberteten är migrän ungefär lika vanligt mellan könen – därefter blir prevalensen bland kvinnor dubbelt så hög som den hos män. Även om hormoner inte är hela förklaringen förefaller de, inte minst östrogen, spela en betydelsefull roll.



**CARL DAHLÖF**, professor, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; verksamhetschef, Migränklinik-Göteborg  
[carl.dahlof@migraineclinic.se](mailto:carl.dahlof@migraineclinic.se)

**AGNETA EHRENBORG**, specialist i gynekologi, Qvinnolivet, Kungsbacka

Redan 1984 kunde Michael K Welch och medarbetare i en översiktsartikel om östrogenerns inflytande på migränsjukdomen konstatera att »the femaleness of the migraine condition is inescapable» [1]; detta eftersom hormonella förändringar tycks spela en stor roll hos mer än hälften av de kvinnor som har migrän, vanligen migrän utan aura.

Könshormoner som östradiol och progesteron tycks indirekt kunna påverka ett antal mekanismer involverade i migränsjukdomens patofysiologi [2-9]. Det har t ex visats att de kan öka neuronal excitabilitet genom att öka den extracellulära koncentrationen av kalciumjoner och minska motsvarande halt av magnesiumjoner, en effekt som kan samverka med andra liknande triggermekanismer för migrän [2, 4].

Ärftligt betingad polymorfism hos genen för östrogenreceptorn har visats kunna öka migränsjukdomens incidens [10]. Motsvarande polymorfism hos receptorgen för progesteron har visats positivt korrelera med ökad anfallsfrekvens [11]. Vidare kan kvinnliga könshormoner facilitera syntes och frisättning av kväveoxid (NO) och neuropeptider som kalcitoninergrelaterad peptid (CGRP); mekanismer som leder till kärldilatation och stimulering av trigeminala sensoriska afferenter med efterföljande aktivering av smärtcentra [4, 6, 12].

Dessutom kan dessa hormoner öka funktionen hos receptorer som förmedlar kärldilatation och sätta ned kapaciteten hos receptorer som förmedlar kärlsammandragning [5, 6].

Förutom detta kan kvinnliga könshormoner modulera funktionen hos de adrenerga, serotonerga och GABA-erga (GABA, gammaaminosmörtsyra) nervsystemen, med potentiella effekter på migränsjukdomen [4, 6, 12].

Förhöjda östrogennivåer har i djurförsök visat sig öka toleransen för smärta, och denna effekt kan blockeras med opioidantagonisten naltrexon [13]. Hos gravida kvinnor har man funnit signifikant ökade halter av betaendorfiner jämfört med hos icke-gravida, vilket sannolikt är orsakat av för-

»Sammanfattningsvis är det högst troligt att hormonella förändringar påverkar migränprocessen genom ett flertal mekanismer, som leder till att nervernas retbarhet och/eller känsligheten hos hjärnans blodkärl ökar ...«

höjda östrogennivåer som påverkar den endogena smärtkontrollen [14].

Sammanfattningsvis är det högst troligt att hormonella förändringar påverkar migränprocessen genom ett flertal mekanismer, som leder till att nervernas retbarhet och/eller känsligheten hos hjärnans blodkärl ökar [2-9].

## Menarke, menstruation och ovulation

De flesta anser att migränanfall under menstruationsperioden inte skiljer sig markant (eventuellt mer symtomgivande och behandlingskrävande) från övriga migränanfall, men att hormonella förändringar under denna period av menstruationscykeln utgör en av flera migränutlösande faktorer [7, 15]. En välgrundad teori är att det är den premenstruella minskningen av östrogenhalten i blodet som medverkar till att sätta igång migränanfall utan aura. Baserat på detta antagande kan man förstå varför många kvinnor får sitt första migränanfall i samband med menarke [7, 15].

Äkta menstruell migrän kan uppkomma någon dag före, samtidigt med eller någon dag efter det att menstruationsblödningen startat. Anne MacGregor vid The City of London Migraine Clinic har föreslagit att menstruell migrän bör definieras som anfall som endast uppträder under menstruationscykeln från 2 dagar före första blödningsdagen och fram till och med den tredje menstruationsdagen [16, 17] (Fakta). Äkta menstruell migrän enligt denna strikta definition förekommer hos 4-12 procent av kvinnor med migrän, och i regel rör det sig om migränanfall utan aura [12, 18]. En prospektiv undersökning har visat att den relativa risken för svåra migränanfall under första till tredje menstruationsdagen är 3,4 gånger högre än under resten av månadens dagar [19].

Är migränanfall som kommer under menstruationsperioden en konsekvens av att östrogennivåerna och/eller halten progesteron i blodet blir låga? Brian W Somerville kunde hos 6 kvinnor med sk menstruationsrelaterad migrän visa att migränanfallen uppkom trots substitution av progesteron, medan en enda injektion av 17-betaöstradiol försköt migränattacken mellan 3 och 9 dagar [20]. I en annan studie kunde visas att 80 procent av kvinnorna med menstruationsrelaterad migrän förbättrades med lindring av huvudvärkens intensitet när de fått

## SAMMANFATTAT

**Hos en kvinna** med migrän kan hormonförändringar innebära såväl försämring som förbättring av hennes migränsjukdom.

**Östradiol** och progesteron tycks indirekt kunna påverka ett antal mekanismer involverade i migränsjukdomens patofysiologi.

**Den premenstruella** minskningen av östrogenhalten i

blodet medverkar till att sätta igång migränanfall utan aura.

**Omkring 85 procent** av gravida kvinnor med migrän blir betydligt förbättrade eller helt besvärfria under senare delen av graviditet.

**Hormonellt** hänsynstagande ingår i den individanpassade behandlingen av migrän hos kvinnor.



behandling med ett subkutant implantat innehållande 17-beta-östradiol [21].

Mycket talar därför för att det är just sänkningen av östrogenkoncentrationen i blod som är utlösande orsak till migränanfall i samband med menstruation [12, 15, 22]. Ett annat faktum som stöder detta antagande är att migränanfallen ökar just under den »hormonfria« veckan hos kvinnor som använder p-piller [23].

Så många som hälften av menstruerande kvinnor med migrän menar att vissa av deras anfall på ett eller annat sätt är förknippade med menstruationscykeln, dvs menstruationsrelaterad migrän [19] (Fakta). En prospektiv granskning visar att migränanfall som kommer under menstruationen (dag 1 till och med dag 7) är svårare än migränanfall som kommer under andra skeden av menstruationscykeln [24]. Man har även påvisat vissa samband mellan premenstruella symtom och menstruationsrelaterade migränanfall [25].

Ibland kan migränanfall uppkomma i samband med ovulationen. Det är dock anmärkningsvärt att migränanfallen främst kommer runt menstruationens början hos kvinnor med menstruationsrelaterad migrän, speciellt eftersom östrogenkoncentrationen i blodet faller även i samband med ägglossningen [6].

## Graviditet

Graviditetens effekt på migränsjukdomen varierar. Under graviditet stiger plasmanivån av 17-betaöstradiol 10- till 100-falt jämfört med när kvinnan inte är gravid [7]. Migrän som framträder för första gången under graviditet (<3 procent) debuterar vanligen under första trimestern [26]. Man har noterat att det främst är migrän utan aura som förbättras under graviditet, medan migrän med aura kan förvärras [8].

Omkring 85 procent av gravida kvinnor med migrän blir betydligt förbättrade eller helt besvärsfria under senare delen av graviditeten (47 procent under första trimestern, 83 procent under andra trimestern och 87 procent under tredje trimestern); hos de allra flesta kan dock förväntas att migränattackerna kommer tillbaka efter partus eller när de slutat amma [27-30].

Kvarstående förbättring under amningsperioden har till skrivits bl a högre halter oxytocin och vasopressin [31].

## P-piller eller hormonspiral

Många kvinnor använder p-piller på grund av den positiva effekten på menstruationsvärk och/eller blödningsmängd. Könshormonbehandling som p-piller kan ge såväl förbättring (10-15 procent) som försämring (cirka 40 procent) av migrän

[32-35]. De senare generationernas p-piller innehåller mindre mängd etinylöstradiol (15-35 µg), vilket minskat de negativa effekterna på migränsjukdomen [36]. Hormonspiral kan på motsvarande sätt ibland förbättra, men även försämra, migränsjukdomen. Konventionella p-piller kan påverka migränanfallen så att dessa kommer endast under den »hormonfria« veckan [35].

Vissa kvinnor (5-10 procent) nyinsjuknar med migrän under de första månaderna med p-piller [35]. Om en kvinna med migrän utan aura noterar en förändring till att i stället få migrän med aura när p-pillerbehandling börjat, talar detta emot fortsatt p-pilleranvändning [35, 37]. Det är sedan tidigare känt att risken för stroke är något ökad hos unga kvinnor (<45 års ålder) med migrän med aura, att denna risk ökar hos kvinnor som använder hormoner eller röker och att risken blir mycket hög vid en kombination av båda dessa riskfaktorer [38-40].

I en översiktsartikel om migrän och stroke föreslås att rökstopp bör anbefallas unga kvinnor med migrän och att eventuella p-piller bör innehålla så liten östrogendos som möjligt [40]. Däremot anses att indikation för primärprofylax med trombocytaggregationshämmare som ASA (acetylsalicylsyra) saknas, eftersom den absoluta risken för stroke hos migräniker är väldigt låg [39].

Läkemedelsverket har huvudsakligen anammat förbudslinjen och skriver: »Kvinnor som har migrän med aura – särskilt de som röker – bör generellt rådas att använda annan typ av antikonception än p-piller av kombinationstyp.«

## Peri- och menopaus, klimakterium och hormonersättning

Med perimenopaus menas tiden 2-8 år före menopaus fram till 1 år efter det att kvinnans menstruation upphört [7]. En undersökning har visat att halterna i urinen av östrogenmetaboliter var högre, medan motsvarande progesteronmetaboliter var lägre under hela menstruationscykeln hos perimenopausala kvinnor än hos yngre kvinnor [41]. Det verkar som om dessa perimenopausala hormonförändringar medverkar till att öka anfallsfrekvensen fram till menopaus [42]. Hormonersättnings-terapi kan även medverka till att migränanfallen på nytt blir mera frekventa [7, 43, 44].

Menopaus definieras som permanent avslutade menstruationer, dvs 12 konsekutiva månader med amenorré utan någon patologisk eller fysiologisk orsak. När kvinnorna kommer in i klimakteriet sjunker plasmanivåerna av östradiol, och migrän-

### FAKTA. Diagnoskriterier och karakteristika

#### Äkta menstruell och menstruationsrelaterad migrän – diagnoskriterier och karakteristika [12]

##### Äkta menstruell migrän

Migrän utan aura som enbart uppträder på dag 1 ± 2 under menstruationen i minst två av tre menstruationscykler. Första dagen på menstruationen är dag 1 och den föregående dag -1, (dvs det finns ingen dag 0). Inga migränanfall uppträder vid andra tillfällen under menstruationscykeln

##### Menstruationsrelaterad migrän

Migrän utan aura som enbart uppträder på dag 1 ± 2 under menstruationen i minst två av tre menstruationscykler. Ytterligare anfall med migrän med eller utan aura uppträder vid andra tillfällen under menstruationscykeln

##### Anfallskaraktistika

Vanligen migränanfall utan aurasymtom, som är mer svårbehandlade, har längre anfallsduration och är förknippade med större funktionsnedsättning än andra migränanfall under menstruationscykeln

prevalensen minskar [12]. Migränsjukdomens intensitet tenderar också att minska hos cirka två tredjedelar av de kvinnor som fortfarande besväras av migrän under klimakteriet [45]. Faktiskt kan hormonersättningsterapi här varit en bidragande orsak till förbättringen [7, 46].

Typiska karakteristika hos kvinnor som fortfarande har migrän under klimakteriet är annars yngre ålder vid menopaus, kirurgiskt inducerad menopaus, rökning, daglig användning av alkohol, tidigare användning av p-piller och pågående hormonbehandling [47].

## Hormonbehandling av migrän

Hormonbehandling av migrän går ut på att framkalla anovulation för att slippa variationer i hormonerna under menstruationscykeln. Den rådande uppfattningen är att långvariga stabilt höga alternativt låga nivåer av östrogen i blodet är av godo, medan plötsliga, snabba förändringar i östrogenkoncentration kan utlösa ett migränanfall [4, 7, 12, 48].

Det bästa sättet att följa dels när migränanfallen kommer, dels effekt av insatt behandling är att föra huvudvärksdagbok.

Kvinnor med menstruell migrän kan på försök korttidbehandlas med östrogen i gel eller som plåster. Det är då viktigt att använda tillräckligt hög dos, vanligtvis 100 µg per dygn [12, 49, 50]. Östrogenbehandlingen inleds 2 till 3 dagar före beräknad start av anfallet och fortsätter under 7 dagar.

De migränanfall som kommer under den »hormonfria« veckan kan ibland med framgång undvikas genom att använda de aktiva p-pillren kontinuerligt under några menscykler [51]. Vid sådan p-pillerbehandling kan patienten ta ex tre p-pillerkartor (monofasiska) i rad följt av en tablettfri vecka. Om migrän uppträder under den tablettfria veckan kan man pröva att lägga till östrogenplåster på 50 eller 100 µg (bytes två gånger per vecka).

I klinisk praxis har man även prövat hormoner som framkallar anovulation under längre tid som förebyggande behandling av migrän. En av oss (Agneta Ehrenborg) har i sitt arbete som gynekolog varit speciellt intresserad av just medroxiprogesteron och har sedan 1988 behandlat cirka 400 kvinnor med detta preparat. En genomgång av de första 150 kvinnorna i detta kliniska material visar att effekten har varit mycket god och att besvärande biverkningar i form av oregelbundna blödningar eller viktuppgång har varit liten. Injektionsbehandling med medroxiprogesteron ges med 3 månaders intervall till patienter upp till cirka 40 års ålder. Därefter kan man pröva att glesa ut behandlingen, och vid cirka 50 års ålder räcker det med 6 månaders in-

tervall. Eventuellt kan man lägga till östrogen om östrogennivåerna skulle bli alltför låga och ge klimakteriebesvär.

Dock måste effekterna av medroxiprogesteron som profylax vid migrän konfirmeras i prospektiva, randomiserade och välkontrollerade studier innan denna behandling kan rekommenderas generellt.

Vid hormonbehandling av klimakteriebesvär hos vissa kvinnor med migrän kan transdermal behandling med gel eller plåster vara ett bättre alternativ än behandling med tabletter, eftersom de senare ger en mer ojämn hormonkoncentration. Detsamma gäller för kombinerade p-piller. Där kan man välja transdermal behandling med plåster eller vaginal ring.

Man har även prövat gonadotropinfrisättande (GnRH)-agonister, vilka inducerar en artificiellt framkallad menopaus (medicinsk ooforektomi) [22]. Resultaten har i allmänhet varit positiva, framför allt om man samtidigt tillfört östradiol [7, 52].

## Kirurgisk intervention i äggstockar och/eller livmoder

Enstaka fall finns rapporterade där kvinnor som opererat bort livmoder och/eller äggstockarna av andra skäl än att de har migrän erfarit att migränsjukdomen förbättrats eller till och med försvunnit efter operationen. Det finns dock inga vetenskapliga undersökningar som bekräftar sådan effekt av ooforektomi. Bortoperation av livmoder och/eller äggstockar är inte helt riskfri och kan inte rekommenderas för att försöka påverka migränsjukdomen. Det måste finnas andra mycket starka skäl till ingreppet.

## Alternativ läkemedelsbehandling

Hos kvinnor med oregelbundna menstruationscykler kan man under en period pröva korttidsbehandling med NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), t ex naproxen 500 mg som intas morgon och kväll från och med någon vecka före menstruation till och med någon vecka efter första blödningsdagen [49, 50]. På motsvarande sätt kan man från och med 2 dagar före menstruation till och med 3 dagar efter första blödningsdagen behandla med frovatriptan (2,5 mg) eller naratriptan (1–2,5 mg) morgon och kväll [12, 53, 54]. Det är också fullt möjligt att pröva vanliga migränprofylaktiska läkemedel som betablockerare även vid menstruationsrelaterad migrän.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Carl Dahlöf: inga uppgivna; Agneta Ehrenborg är medicinsk rådgivare till Organon och har deltagit i kliniska läkemedelsprövningar för olika bolag.*

## REFERENSER

- Gupta S, Mehrotra S, Villalon CM, Perusquia M, Saxena PR, Maassen-vandenbrink A. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine. *Pharmacol Ther.* 2007;113(2):321-40.
- Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol.* 2006;101(4):1252-61.
- Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part I. *Headache.* 2006;46(1):3-23.
- Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. *Headache.* 2006;46(3):365-86.
- Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, Millan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics.* 2004;5(2):129-33.
- Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. Investigation of hormone receptor genes in migraine. *Neurogenetics.* 2005;6(1):17-23.
- Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA.* 2006;295(15):1824-30.
- Dawson-Basoa MB, Gintzler AR. 17-Beta-estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system. *Brain Res.* 1993;601(1-2):241-5.
- Cahill CA. Beta-endorphin levels during pregnancy and labor: a role in pain modulation? *Nurs Res.* 1989;38(4):200-3.
- Loder EW. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact. *Headache.* 2006;46 Suppl 2: S55-60.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:1-160.
- MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology.* 2004;63(2):351-3.
- Granella F, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia.* 2004;24(9):707-16.
- Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache.* 2005;45(3):224-31.
- Allais G, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C. Oral contraceptives in women with migraine: balancing risks and benefits. *Neuro Sci.* 2004; 25 Suppl 3:S211-4.
- Boussier MG. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke.* 2004;35(11 Suppl 1):2652-6.
- Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache.* 2007;47:27-37.
- Tepper SJ. Tailoring management strategies for the patient with menstrual migraine: focus on prevention and treatment. *Headache.* 2006;46 Suppl 2:S61-8.