

Kliniske symptomer og patofysiologi ved migræne

Overlæge Peer Tfelt-Hansen, overlæge Messoud Ashina & professor Jes Olesen

Københavns Universitet, Dansk Hovedpine Center, og Glostrup Hospital, Neurologisk Afdeling

Resume

Når man vil forstå migræneanfaldets patofysiologi, bør både de kliniske symptomer og parakliniske undersøgelser tages i betragtning. I aurafasen er der karakteristiske ændringer i hjernens blodgennemstrømning. Hovedpinen er sandsynligvis en neurovaskulær smerte. Kvalme, foto- og fonofobi udløses sandsynligvis fra centralnervesystemet. Ved positronemissionstomografi ses for migræne specifikke forandringer i hjernestammen. Allodyni, der tyder på central sensitisering, udvikles ofte under migræneanfaldet. Sammenfattende er et migræneanfald en kompliceret neurobiologisk og neurovaskulær proces.

Det er almindelig neurologisk praksis at lokalisere læsioner eller dysfunktioner i nervesystemet ud fra anamnese og objektiv neurologisk undersøgelse. Migrænepatienter observeres sjældent under anfald, men når det sker, er den neurologiske undersøgelse normal bortset fra aurafasen [1]. Her ses hemianopsi og/eller hemiforme føleforstyrrelser og/eller sprogforstyrrelser. Ved den sjældne hemiplegiske migræne kan der observeres en supranukleært fordelt hemiparese [2]. Billeddiagnostiske undersøgelser ved migræne uden for anfald viser normale forhold [3]. Forud for migræneanfaldet har en del patienter uspecifikke symptomer i få dage eller i timerne op til selve anfaldet, de såkaldte præmonotoriske symptomer (forvarslingssymptomer) [4]. Postdromer er symptomer efter migræneanfaldet.

Både forvarslings- og eftersymptomerne bør medinddrages i en forklaringsmodel for migræne ligesom resultater af parakliniske undersøgelser under migræneanfald. Regional cerebral blodgennemstrømning (rCBF), positronemissionstomografi (PET), magnetisk ressonans-undersøgelse (MR), transkraniel Doppler af a. cerebri media (TCD), a. temporalis diameter, a. temporalis pulsationer, blodgennemstrømning i hud og muskler og neurofysiologiske undersøgelser har således bidraget væsentligt til at forstå migræneanfaldets patofysiologi.

Gennem 150 år har migræne skiftevis været forklaret som et vaskulært problem eller som et neurogent problem. Fra ca. 1936 til 1981 var vaskulære mekanismer i forgrunden [5], men den rent vaskulære hypotese blev undsagt af danske studier af hjernens regionale blodgennemstrømning [6]. Herefter betragtes migræne som neurovaskulær, idet rækkefølgen i det neurovaskulære samspil dog stadig er uafklaret [2].

Provokerende faktorer

Anfaldsprovokerende faktorer er bekræftet hos 64-90% af patienterne [2]. De hyppigste provokerende faktorer er psykosocialt stress, menstruation, alkoholiske drikke og fødemidler [2]. I en kontrolleret undersøgelse provokerede rødvin migræneanfald, mens vodka ikke havde denne effekt [7]. I to andre kontrollerede undersøgelser kunne man ikke reproducere chokolades eller tyramins angivelige effekt som provokerende faktor [8, 9]. Menstruationsrelateret migræne skyldes formentlig det pludselige fald i østradiol [2], og tilstanden kan behandles med østradiolsubstitution [2]. Eksperimentelt har man brugt nitrogenoxid (NO)-donoren nitroglycerin og vasodilatorerne sildenafil, histamin og calcitoninrelateret peptid til at provokere migræneanfald [2].

Præmonitoriske symptomer

Præmonitoriske symptomer (PS) forvarslers migræneanfaldet op til tre dage før selve migræneanfaldet [10]. Hyppigheden af PS angives meget vekslende fra 12-16% [2] til 87% [4] i to populationsundersøgelser. I en stor retrospektiv spørgeskemaundersøgelse [4] fandtes PS hos 87% af migrænepatienterne med og uden aura. Hyppigst var træthed (46%), fotofobi (36%) og gaben (36%) [4].

Patienter med PS, som mente, at de kunne forudsige deres anfald, havde ret i 72% af tilfældene i en prospektiv undersøgelse med en elektronisk dagbog [10]. Træthed og »ked af det« (72%), koncentrationsbevær (51%) og stivhed i nakken (50%) var de hyppigste symptomer. Gaben (28%) var det symptom, der mest sikkert kunne forudsige et migræneanfald [10]. Gaben udløses fra den paraventikulære nucleus i hypothalamus, og dopaminerge, serotoninerge og kolinerge strukturer er involveret i udløsningen af gaben [11, 12, 13]. Der er efferente forbindelser til hippocampus, pons og medulla oblongata. [11]. Ved nitroglycerininducerede migræneanfald sås der PS, inklusive gaben, træthed, irritabilitet og sult hos en tredjedel af patienterne [14].

Aurafasen

Migræneauraen består af fuldt reversible visuelle, sensoriske eller afatiske symptomer, der forudgår eller ledsager hovedpinefasen [2], se **Tabel 1**. Det typiske er langsom udbredelse af symptomerne over minutter, hvilket kan bruges differentialdiagnostisk over for transitorisk cerebral iskæmi, hvor symptomerne er maksimale med det samme. *Lashey* kunne beregne, at det drejede sig om en proces, der udbredte sig i den visuelle cortex med en hastighed på 2-3 mm/min [2].

Undersøgelser af rCBF har ved migræne med aura vist en kortvarig hyperæmi efterfulgt af en længerevarende oligæmi, der spreder sig langsomt hen over cortex (2-3 mm/min) [6],

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. *International Headache Society*: diagnostiske kriterier for migræne med aura. Aurasymptomer: synsforstyrrelser, føleforstyrrelser, paræstesier og eventuelt taleforstyrrelse

A	Mindst 2 anfald, der opfylder mindst 3 af følgende fire kriterier
B	Et eller flere fuldt reversible aurasymptomer (ikke permanente)
C	Mindst 1 aurasymptom, der udvikles gradvist over mere end 4 minutter, eller 2 eller flere symptomer der optræder i rækkefølge
D	Et aurasymptom varer aldrig mere end 60 minutter: Hvis der forekommer mere end 1 aurasymptome, forøges varigheden proportionalt
E	Hovedpinen kommer inden for 60 minutter efter auraens ophør (men kan også begynde før eller samtidigt med auraen)

Tabel 2. *International Headache Society*: diagnostiske kriterier for migræne uden aura.

A	Mindst 5 anfald der opfylder B til D
B	Hovedpineanfald som varer 4-72 timer (ubehandlet eller behandlet uden succes)
C	Hovedpineanfaldet har mindst 2 af følgende karakteristika <ol style="list-style-type: none"> 1. Hovedpinen er unilateral 2. Pulserende kvalitet 3. Moderat eller svær intensitet 4. Aggravering ved eller undgåelse af rutineaktiviteter (f.eks. gang og trappegang)
D	Under hovedpinen opleves mindst 1 af følgende: <ol style="list-style-type: none"> 1. Kvalme og/eller opkastninger 2. Fotofobi og fonofobi
E	Ingen anden lidelse

Figur 1. Udbredelseshastigheden svarer til hastigheden af *cortical spreading depression* (CSD), der blev beskrevet af *Leao* i 1944 [2]. I efterforløbet af CSD ses langvarig oligæmi hos rotter [2]. CSD er for nyligt observeret hos mennesker [15], og et CSD-lignende fænomen er visualiseret i synsbarken under en migræneaura med funktionel magnetisk resonans-billeddannelse (MRI) [2]. Med funktionel MRI er tidligere fund af occipital hypoperfusion under synsauraen bekræftet [2].

CSD kan udløse hovedpine på flere måder. De nerver, som ligger rundt om arterierne i pia mater, bliver udsat for store svingninger i ekstracellulært K⁺ og glutamat samt andre signalstoffer. Dertil kommer, at CSD aktiverer matrix-metalloproteinaser, der åbner blod-hjerne-barrieren, så disse kemiske svingninger også kan påvirke karrene i dura mater. Endelig kan den kortikale neuronale aktivitet tænkes at påvirke thalamus og hjernestamme og derved udløse smerte.

Migræneaura uden migræne er væsentlig hyppigere end almindeligvis antaget [16]. I en dobbeltblindet undersøgelse udviklede kun 46% af patienterne på placebo, der havde migræneaura, efterfølgende hovedpine [17].

rCBF er normal ved migræne uden aura (bortset fra uspecific smerteaktivering)[2]. I et enkelt studie med PET blev der fundet en lettere hypoperfusion bagtil i cerebrum [18]. Alt

tyder således på, at der ikke findes CSD ved migræne uden aura, og at andre mekanismer udløser smerterne.

Hovedpinefase

Hovedpinen er halvsidig, hemicrani, hos 60% af patienterne, mens resten har en bilateral hovedpine [2]. Hovedpinen er oftest fronto-temporal, og det er kun sjældent, at hele halvdelen af hovedet rammes [2]. Den er pulserende i 47-82% af migræneanfaldene [2]. Forværring af hovedpinen ved fysisk aktivitet ses hos 95% [2], og patienterne holder sig i ro under anfaldet. For diagnostiske kriterier for migræne uden aura, se **Tabel 2**.

Ved migræne med aura er hovedpinen oftest kontralateralt til de neurologiske symptomer, formentlig fordi auraen (og den tilgrundsiggende CSD) er halvsidig.

Ved migræne uden aura er der observeret halvsidig aktivering i pons med PET, men to studier har dog fundet denne samsidigt [19] henholdsvis kontralateralt [20]. Aktiveringen var også til stede efter subkutan behandling med sumatriptan.

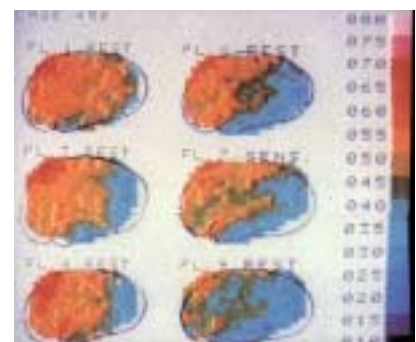
Den pulserende smerte, der forværres ved fysisk aktivitet, tyder på nociception fra arterier, men simpel vasodilatation er næppe tilstrækkelig til at udløse hovedpine. Af denne og andre årsager antages de perivaskulære nervefibre at være sensibiliserede.

Er den pulserende smerte udløst fra ekstrakranielle eller intrakranielle arterier?

Der foreligger en række undersøgelser [2, 5, 21-25] over forholdene i såvel ekstrakranielle som intrakranielle kar ved migræneanfald. Undersøgelsesresultaterne er ikke konsistente, og det vides ikke, hvilken rolle de forskellige kar på arteriesidem spiller for smerter ved migræne.

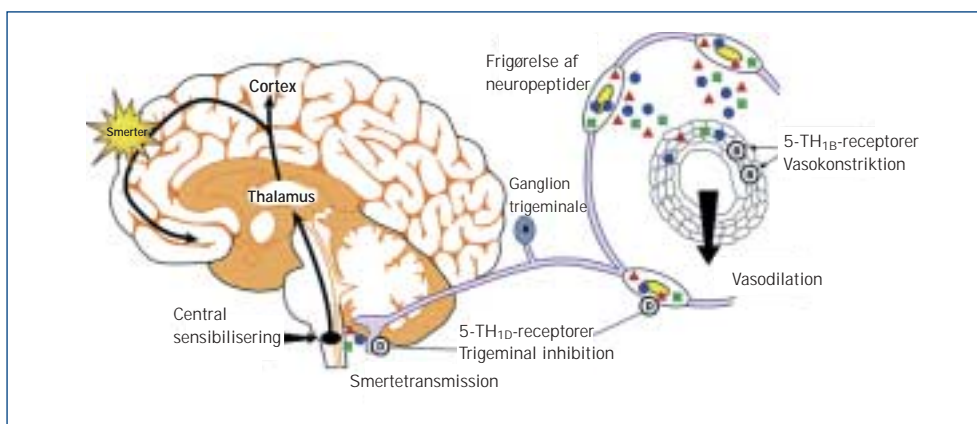
Calcitoninrelateret peptid (CGRP) er en meget kraftig vasodilatator [2], som fandtes øget i vena jugularis externa i en undersøgelse [2], mens dette ikke var tilfældet i en anden bedre gennemført dansk undersøgelse [26]. CGRP kan inducere migræneanfald [2]. At CGRP er involveret i migrænesmerten, er yderligere sandsynliggjort ved, at den specifikke CGRP-antagonist BIBN 4096 BS er effektiv i behandling af migræneanfald [27].

Figur 1. Seks sekventielle undersøgelser af hjernens regionale genemblødning ud af ni (se numrene på billederne). Intraarteriel injektion af Xenon¹³³ og optagelse med 254 kanaler under et anfald af migræne med aura [6]. Der ses en langsomt udbredende hypoperfusion.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 2. Det trigemino-vaskulære system under migræneanfald. Aktivering af det trigemino-vaskulære system medfører frigørelse af vasoaktive sensoriske neuropeptider, især calcitoninrelateret peptid. Dette øger smerteoplevelsen og nociceptiv information transmitteres til neuroner i hjernestammen og derfra til thalamus og cortex. Antimigræneeffekten af triptaner skyldes formentlig både vasokonstriktion, stabilisering af periferer nerve-terminaler og inhibering af nociceptiv transmission (modificeret fra [39]).



De typiske associerede symptomer under migræneanfald er kvalme (87-95%), opkastninger (45-62%), fotofobi (91-95%) og fonofobi (61-98%) [2].

Dopaminagonisten apomorfine udløser kvalme, opkastninger [28] og gaben [29] i lave doser hos migrænepatienter uden for anfald. Dopaminantagonisten haloperidol er effektiv i behandlingen af migræneanfald [30], hvilket tyder på, at dopamin spiller en rolle ved migræne.

Tilstedeværelsen af associerede symptomer (kvalme/opkastninger, foto- og fonofobi) var korreleret til smerteintensiteten i en undersøgelse af 1.025 migrænepatienter [31]. Smerten kan være årsag til ledsagesymptomerne, idet acetylsalicylsyre reducerer såvel smerte som ledsagesymptomer under et migræneanfald [32].

Tærsklen for ubehag ved lys og lyd fandtes lavere hos migrænepatienter uden for anfald end hos kontroller. Tærsklen fandtes yderligere nedsat under anfald [33, 34]. Osmofobi (en ubehagelig lugtopfattelse) var anamnestic til stede hos ca. 40% af patienterne under migræneanfald [35]. Modsat dette blev osmofobi ikke fundet ved episodisk spændingshovedpine [35].

Autonome symptomer (rødme af øjet, tåreflod, øjnlågsødem, tæt i næsen/næseflod) er blevet rapporteret hos op til 46% af migrænepatienterne [36]. Forekomsten var korreleret til intensitet af migrænesmerten og til unilateralitet.

Migrænepatienter oplever under anfaldene symptomer på allodyni (smerte fra stimuli, der normalt ikke er smertefulde). Det drejer sig for eksempel om ubehag ved at rede håret, ved at bære smykker eller kulde eller varme. En undersøgelse rapporterede disse symptomer hos 53% af migrænepatienterne.

Ved undersøgelse for kulde, varme og berøring under og uden for migræneanfald i panden og på underarmene fandtes allodyni hos 79% af patienterne [37]. Allodyni blev altid fundet lokalt i hovedet samtidigt med hovedpinen, hos nogle på den anden side af hovedet og hos enkelte også på armene. Disse fund tyder på en fremadskridende central sensitivering i det nociceptive system i hjernen under migræneanfaldet [37].

Neurofysiologisk undersøgelse af den »nociceptionsspecifikke« blinkerefleks under migræneanfald tydede også på central sensitivering i n. trigeminusområdet [2].

Eksperimentelt kan sensitivering fremkaldes ved at applicere med en såkaldt inflammatorisk suppe på dura mater bestående af histamin, serotonin, bradykinin, prostaglandin E2. Dette fører først til en perifer sensitivering og efter 2-4 timer desuden til en central sensitivering. En lignende udvikling er vist hos migrænepatienter [37]. Det antages, at udsvingning af CGRP fra sensoriske nerve-terminaler samt dannelsen af NO og prostaglandiner spiller en væsentlig rolle for sensitiveringen under migræneanfald.

Postdromer

I en undersøgelse af 1.027 migrænepatienter fra en tertiær hovedpine-klinik havde 68% fortsat nogle symptomer i form af postdromer, efter at hovedpinen var svundet. De hyppigste var træthed (72%), let hovedpine (33%) og kognitive problemer (12%) [38]. I en undersøgelse med elektronisk dagbog klagede 88% over træthed efter anfaldet, og 56% havde koncentrationsbesvær [10]. Det var i vid udstrækning samme symptomer, som patienterne også havde før og under migræneanfaldet. Postdromer kan fortsætte i én til to dage efter anfaldet [2]. Det er umiddelbart forståeligt, at patienterne ikke straks kommer sig, men de nærmere mekanismer for postdromer er ukendte.

Sammenfatning

De præmonitoriske symptomer ved migræne må være udløst fra CNS, sandsynligvis fra de basale dele af hjernen som f.eks. hypothalamus. Migræneaurae er primært en proces i cortex cerebri, CSD, der udløser store lokale ændringer i det biokemiske miljø [2]. Herved dilateres arterierne, og perivaskulære nerver sensibiliseres. Ved migræne uden aura må andre endnu ukendte mekanismer være involveret.

Arterier og n. trigeminus spiller formentlig sammen på en kompliceret måde ved udløsning af migrænehovedpinen, se **Figur 2**. PET viser en aktivering i hjernestammen, der også er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

til stede efter succesfuld behandling, og som er specifik for migræne [2]. Man har talt om en så kaldt »migrænegenerator«, der måske initierer eller vedligeholder anfaldet.

Kvalmen ved migræne udløses sandsynligvis ved en dopaminrelateret mekanisme i medulla oblongata, hvor en gruppe af nuclei tilsammen udgør det emetiske kompleks.

Fonofobi skyldes muligvis en dysfunktion af det noradrenerge locus ceruleus og de serotonerge raphe nuclei i hjernestammen [35]. Mekanismen for fotofobi er ukendt og sandsynligvis kompleks [34]; men en effekt på subkortikalt niveau er en mulighed. De autonome symptomer skyldes sandsynligvis en trigemino-autonom refleks med n. facialis som den efferente del.

Postdromerne er, ligesom de næsten identiske præmonitoriske symptomer, sandsynligvis udløst fra CNS.

Sammenfattende er et migræneanfald en kompliceret neurobiologisk og neurovaskulær proces. Der er sket meget store fremskridt i forståelsen af de mekanismer, som udløser de forskellige symptomer under anfaldet. Selvom der resterer mange uforklarede træk, er migrænenes mekanismer ikke længere lukket land.

Korrespondance: Peer Tfelt-Hansen, Neurologisk Afdeling N, Glostrup Hospital, DK- 2600 Glostrup. E-mail: ptha@glo.regionh.dk

Antaget: 7. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978;18:268-71.
- Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N et al eds. *The Headaches*. Third Edition. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins 2006:1-1169.
- Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006;296:1274-83.
- Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM et al. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia* 2006;26:1209-13.
- Wolff HG. *Headache and Other Head Pain*. New York: Oxford University Press, 1963.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-52.
- Littlewood JT, Gibb C, Glover V et al. Red wine as a cause of migraine. *Lancet* 1988;1(8585):558-9.
- Marcus DA, Scharff L, Turk D et al. A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia* 1997;17:655-62.
- Moffett A, Swash M, Scott DF. Effect of tyramine in migraine: a double-blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:496-9.
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003;60:935-40.
- Argiolas A, Melis MR. The neuropharmacology of yawning. *Eur J Pharmacol* 1998;343:1-16.
- Goesler UR, Hein G, Sadick H et al. Physiology, role and neuropharmacology of yawning. *Laryngorhinootologie* 2005;84:345-51.
- Collins GT, Witkin JM, Newman AH et al. Dopamine agonist-induced yawning in rats: a dopamine D3 receptor mediated behaviour. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:310-19.
- Afridi SK, Kaube H, Goadsby PJ. Glyceryl trinitrate triggers premonitory symptoms in migraineurs. *Pain* 2004;110:675-80.
- Fabricsius M, Fuhr S, Bhatia R et al. Cortical spreading depression and perinfarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 2006;129:778-90.
- Russel MB. Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1997;17:683-701.
- Olesen J, Diener HC, Schoenen J et al. No effect of eletriptan administration during the auraphase of migraine. *Eur J Neurol* 2004;11:671-7.
- Geraud G, Denuelle M, Fabre N et al. Positron emission tomographic studies of migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:666-70.
- Afridi S, Matharu MS, Lee L et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005;128:932-9.
- Weiller C, May A, Limroth V et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60.
- Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J et al. Arterial responses during migraine headaches. *Lancet* 1990;336:837-9.
- Drummond PD, Lance JW. Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache. *Ann Neurol* 1983;13:32-7.
- Jensen K. Extracranial blood flow, pain and tenderness in migraine. Clinical and experimental studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 1993;147:1-27.
- Hansen JM, Sitarz J, Birk S et al. Vasoactive intestinal peptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2006;26:992-1003.
- Friberg L, Olesen J, Iversen HK et al. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991;338:13-7.
- Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M et al. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol* 2005;58:561-8.
- Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-10.
- Cerbo R, Barbanti P, Buzzi MG et al. Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:36-41.
- Blin O, Azula J, Masson G et al. Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness. *Clin Pharmacol* 1991;14:91-5.
- Honkaniemi J, Liimatainen S, Rainesalo S et al. Haloperidol in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2006;46:781-7.
- Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. *Cephalalgia* 2006;26:548-53.
- Lamp C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effer-vescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007;254:705-12.
- Vanagaite J, Pareja JA, Støren O et al. Light-induced discomfort and pain. *Cephalalgia* 1997;17:733-41.
- Vingen JV, Pareja JA, Støren O et al. Phonophobia in migraine. *Cephalalgia* 1998;18:243-9.
- Zanchin G, Dainese F, Mainardi F et al. Osmophobia in primary headaches. *J Headache Pain* 2005;6:213-5.
- Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M et al. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:256-9.
- Burstein R, Cutrer MF, Yamitsky D. The development of cutaneous allodynia during migraine attack. Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000;123:1703-9.
- Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2006;25:214-20.
- Hargreaves R. New migraine and pain research. *Headache* 2007;47(Suppl 1):S26-S43.