ORIGINALSTUDIE

LÄS MER *Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning http://ltarkiv.lakartidningen.se*

Anfalls-utlösande faktorer vid migrän

Patientdagbok kan ge bättre anfallskontroll

KRISTIN LIF BREIVIK, med dr, nevrologisk avdeling, Førde sentralsjukehus, Førde, Norge
kristin.lif.breivik@helse-forde.no

KARL BJØRNAR ALSTADHAUG, med dr, PhD, nevrologisk avdeling, Nordlandssykehuset HF, Bodø, Norge

Migrän är i huvudsak ett tillstånd som karakteriseras av återkommande anfall av kraftig huvudvärk associerad med illamående eller kräkningar samt ljus- och ljudkänslighet. En genetisk predisposition i kombination med sensibilisering av delar av nervsystemet ligger sannolikt bakom anfallsbenägenheten [1]. Etiologin är emellertid i stort sett okänd, men sannolikt multifaktoriell, och troligen startar ett migränanfall långt innan själva huvudvärken uppkommer [2].

De flesta patienter med migrän känner dock till om det finns någon eller några faktorer som kan utlösa anfall. Forskning om anfallsutlösande faktorer kan därför ge en inblick i migränens patogenes, och om dessa faktorer undviks kan de terapeutiska åtgärderna reduceras.

Aulus Cornelius Celsus (25 f Kr–50 e Kr) var förmodligen den förste som beskrev anfallsutlösande faktorer vid migrän: Smärtan blir av och till våldsammare, men är kortvarig, dock inte dödlig; vållad av antingen vindrickande, eller råhet, eller kyla, eller värmen från ett bål, eller solen [3].

Sedan dess har många studier om triggerfaktorer publicerats. Syftet med den här artikeln är att belysa detta ämne genom att beskriva en egen studie samt att ge en översikt över existerande litteratur. För att konkretisera vad som menas med anfallsutlösande faktorer har vi valt att använda Burdettes och Feldmans beskrivning av epilepsiutlösande faktorer: »... de omständigheter som föregår ett (epileptiskt) anfall och som betraktas av patienten och hans eller hennes neurolog som en möjlig förklaring till varför anfallet inträffade när det inträffade, och inte tidigare eller senare« [4].

Definitionen illustrerar den vetenskapliga osäkerhet som präglar de flesta studier, som denna artikel refererar till. Vår studie, som bygger på en enkätundersökning av kvinnliga patienter med migrän, utgör inte något undantag.

MATERIAL OCH METOD

Studiepopulationen har beskrivits tidigare [5]. Totalt 169 kvinnor i fertil ålder från Nordnorge deltog i en omfattande enkätundersökning. De rekryterades via lokala tidningar. Tabell I visar demografiska data. Kvinnorna fick bl a frågan om de ansåg att deras anfall i mer eller mindre än 50 procent av fallen, sällan eller aldrig, provocerades fram av specifika faktorer. De fick välja mellan följande föreslagna faktorer: choklad, sprit, öl, vin, ost, sömnbrist, för mycket sömn, stress, fasta, för mycket mat, väderomslag, fysisk aktivitet, menstruation, längre resor, kaffe, för lite kaffe, sexuell aktivitet, starka ljud och starkt ljus; de fick också själva uppge anfallsutlösande faktorer.

TABELL I. **Demografiska data. I vår studie har vi använt första- och andragradssläktingar som definition på migrän i familjen.**

Data	Värde
Antal patienter, totalt	169
Ålder i år ± SD	33,4 ± 7,6
Antal år med migrän ± SD	15,3 ± 8,8
Antal anfall/månad ± SD	3,87 ± 2,1
Antal patienter med migrän i familjen	120

För att säkerställa att diagnosen överensstämde med de kriterier som fastställts av International Headache Society (IHS) [6] intervjuades samtliga patienter per telefon. Alla analyser utfördes i programmet Statistical package of social sciences (SPSS), version 14 för Windows. Signifikansnivån 0,05 valdes, och statistiska analyser utfördes med χ^2-test.

Resultaten jämfördes med resultat från tidigare publikationer. Dessa hittades genom en osystematisk sökning i PubMed med söktermerna »migraine«, »precipitating factors«, »migraine and trigger factors«, »wine and migraine« och »menstruation and migraine«.

Studien godkändes av den regionala etiska kommittén.

RESULTAT

Av de 169 personerna svarade 149 (88 procent) på hur ofta någon specifik faktor utlöste anfall. Av dessa svarade 123 (83 procent) att mer än 50 procent av anfallen utlöstes av specifika faktorer, 21 (14 procent) svarade mindre än 50 procent, 2 (1 procent) sällan och 3 (2 procent) svarade att anfallen aldrig utlöstes av specifika faktorer. De faktorer som oftast uppgavs framgår av Tabell II.

I vår studie har vi använt första- och andragradssläktingar som definition på migrän i familjen. Tre personer uppgav inte om de hade släktingar med migrän. Det var signifikant fler av dem som hade migrän i familjen som svarade att det fanns utlösande faktorer vid mer än 50 procent av anfallen, dvs 92/104 jämfört med 28/42 (P=0,003) av dem som inte hade migrän i familjen.

Det fanns även ett signifikant samband med högre ålder,

SAMMANFATTAT

Anfallsutlösande faktorer är vanliga vid migrän och kunskap om dessa kan eventuellt ge minskad läkemedelsanvändning.

I en enkätundersökning svarade 169 kvinnor i fertil ålder med migrän på frågor om triggerfaktorer. Resultaten jämfördes med litteraturen på området.

Drygt 80 procent av patienterna ansåg att mer än hälften av deras anfall utlöstes av specifika faktorer; de oftast rapporterade var stress, starkt ljus, sömnbrist, menstruation, vin och för mycket sömn. Resultaten överensstämmer med tidigare studier.

Endast ett fåtal triggerfaktorer vid migrän har betydelse i vetenskapliga sammanhang, men sannolikt kan en rad enskilda faktorer ha individuell betydelse, och kartläggning av den individuella patienten är troligen avgörande för god migränkontroll.

dvs över 30 år, och angivande av anfallsutlösande faktorer vid mer än 50 procent av anfallen; 83/93 jämfört med 40/56 (P=0,007).

Vi fann också ett signifikant samband mellan att ange både choklad och ost, choklad och vin (P=0,001), ost och vin, alkoholhaltiga drycker, stress och sömnbrist, stress och längre resor (alla övriga P<0,001). De som angav stress uppgav samtidigt signifikant oftare fasta (P=0,001), för mycket sömn (P=0,012), vin (P=0,013), öl (P=0,043) och sprit (P=0,017). Dessutom fann vi ett samband mellan att uppge fasta och sömnbrist (P<0,001).

DISKUSSION

Det är av flera skäl svårt att studera triggerfaktorer. Studiedesignen begränsas ofta till enkätundersökningar med olika frågeformuleringar. Patienterna rekryteras i allmänhet genom annonsering eller från huvudvärkskliniker, något som inte nödvändigtvis ger jämförbara grupper. Vad patienten svarar i undersökningen beror på patientens erfarenheter, kunskap om migrän och förmåga att analysera orsakssammanhang. Få studier har tagit hänsyn till hur ofta en faktor utlöser anfall i förhållande till hur ofta den uppträder eller beaktat tid från exponering fram till det att migränanfallet startar [7].

Vår studie baserar sig även på det som patienterna själva uppfattar som anfallsutlösande. Antalet patienter är betydligt större än i många andra jämförbara studier, och vi har frågat om hur ofta de uppfattar att faktorerna utlöser anfall.

En mängd faktorer kan under givna omständigheter utlösa migränanfall, men för att dessa ska ha någon klinisk relevans måste det finnas en allmän tendens att faktorerna utlöser anfall hos den enskilda patienten. Flera tiotal triggerfaktorer för migrän finns beskrivna, men många av dem är sällsynta [8]. Att huvudvärken lätt triggas av olika faktorer är emellertid kännetecknande för migrän och säger en del om patientens biologi, och det kan vara en nyckel när man ska skilja migrän från spänningshuvudvärk [9].

Vi fann att det signifikant oftare fanns utlösande faktorer både hos dem som var över 30 år gamla och hade migrän i familjen och hos dem med långvarig sjukdom, vilket även har konstaterats tidigare [10, 11]. Detta kan bero på ärftlighet, socialisation och långvarig träning i att identifiera utlösande faktorer.

TABELL II. Olika anfallsutlösande faktorer vid migrän i studiepopulationen (n=169).

Anfallsutlösande faktor	Andel (%) patienter som angav faktorn
Stress	86,4
Starkt ljus	74,6
Sömnbrist	68,6
Menstruation	60,9
Vin	55,0
För mycket sömn	47,3
Längre resor	37,3
Fasta	34,9
Väderomslag	32,0
Starka ljud	32,0
Fysisk aktivitet	26,6
Choklad	26,0
Öl	26,0
Sprit	24,3
För lite kaffe	17,8
Ost	11,2
Kaffe	10,7
Lukter	10,7
Sexuell aktivitet	5,3
För mycket mat	1,8

»I både vår och tidigare studier är de oftast rapporterade anfallsutlösande faktorerna för migrän menstruation, stress, sömnrubbningar ...«

Dietära produkter

I vår studie angav 26 procent att anfallen utlöstes av choklad och 11 procent att de utlöstes av ost. Resultaten överensstämmer med tidigare uppgifter [10-13]. Det har också diskuterats om biogena aminer som tyramin, som finns i bl a mogna ostar, och fenyletylamin, som finns i choklad, kan vara anfallsutlösande. Bägge bryts ner av monoaminoxidas. Intag av sådana produkter kan utlösa huvudvärk vid samtidig användning av monoaminoxidashämmare [14]. Små interventionsstudier har visat att choklad framkallar migränanfall endast hos de migränpatienter som rapporterar choklad som utlösande faktor [15, 16]. Andra har inte funnit signifikanta resultat [17, 18].

Det har föreslagits att enzymet fenolsulfotransferas kan ha betydelse [15]. Fenolsulfotransferas katalyserar sulfoneringen av fenolhaltiga molekyler och förekommer i stor utsträckning i human vävnad. Man har funnit reducerad trombocytaktivitet av fenolsulfotransferas hos chokladsensitiva migränpatienter [19-21]. Fenolsulfotransferas hämmas av fenoler som finns i choklad, mjölkprodukter och citrusfrukter, och samband mellan dessa tre och anfall har visats tidigare [11]. Vår studie visar ett signifikant samband mellan angivande av ost och choklad. Sötsug kan utgöra ett prodromalsymtom vid migrän [22], vilket gör att sötsaker kan feltolkas som triggerfaktorer [17].

Sammanfattningsvis är det mycket sannolikt att födoämnen som choklad och ost kan utlösa anfall hos många patienter med migrän. Det har även hävdats att mat som innehåller mononatriumglutamat, nitrat eller aspartat kan utlösa anfall [23], men det är inte dokumenterat.

I vår studie rapporterade 35 procent att fasta var en utlösande faktor. Både interventionsstudier och epidemiologiska studier har i själva verket visat ännu högre andel [13, 24-27].

För lite kaffe eller intag av kaffe rapporterades som utlösande faktor hos 18 respektive 11 procent i vår studie. I retrospektiva studier har man funnit en positiv korrelation mellan dagligt intag av koffein och migrän [28, 29]. Koffein är en potent adenosinreceptorantagonist i hjärnan. Ökad mängd adenosin i plasma har rapporterats under migränanfall [30]. Dessutom har exogent adenosin rapporterats kunna utlösa migränanfall [31]. Puriner har vasodilaterande effekt, vilket kan vara en del av adenosinets roll under ett migränanfall.

Rödvin/alkohol

Alkoholhaltiga drycker framkallar förmodligen anfall hos många patienter med migrän. I vår studie angav 55 procent att anfall framkallades av vin, och ungefär en fjärdedel av våra patienter angav öl och sprit som utlösande faktorer. Detta överensstämmer med tidigare fynd [10, 12, 24], även om det också har lagts fram argument för att det bara är rödvin som är anfallsutlösande vid migrän [21].

I rödvin finns så lite tyramin (2 mg/l) att sannolikheten är större för att en hämning av enzymet fenolsulfotransferas spelar en viktig roll för att migränanfall ska utlösas. I skalet

»Om en utvärdering efter fortsatt dagboksföring inte visar en förbättrad anfallssituation bör triggerfaktorn ifrågasättas.«

på röda druvor finns nämligen rikligt med fenoler som hämmar detta enzym. Druvor till rödvin jäses tillsammans med druvskalet, till skillnad från vitt vin framställt av röda druvor. Det saknas studier som kan bekräfta denna orsaksteori.

Stress

Stress anses vara den viktigaste utlösande faktorn. Hela 86 procent uppgav stress som utlösande faktor i vår studie, och i litteraturen varierar andelen mellan cirka 40 och 85 procent [7, 10, 12, 13, 24, 32-38]. Den stora variationen kan delvis förklaras med olikheter i frågeställningen och hur man definierar stress. I vår studie fanns ett samband mellan angivande av stress, sömnbrist och att hoppa över måltider/fasta. Det har spekulerats i om det kan finnas ett samband mellan framkallande av anfall och aktivering av det sympatiska nervsystemet vid förekomst av flera sådana faktorer, vilka alla tillhör de vanligaste [24].

Menstruation

En del kvinnor har s k ren menstruell migrän, som i IHS system ICHD-II (International classification of headache disorders) klassificeras som migränanfall på första blödningsdagen ± två dagar i minst två av tre cykler [6]. Över hälften av de kvinnor som har migrän anger menstruation som anfallsutlösande faktor [7, 10, 12, 13, 26, 32-35, 37, 39-41]. I vår studie var det 61 procent som uppgav detta. MacGregor har visat att risken för migränanfall är två till tre gånger större den första blödningsdagen ± två dagar [39]. Menstruationsassocierade migränanfall är vanligtvis utan aura [35, 38, 40]. Den sjunkande östrogenkoncentrationen som uppkommer vid menstruation är sannolikt en viktig orsak till utlösandet av migränanfall [42, 43].

Ovulation

Det saknas vetenskapliga belägg för att ovulation skulle vara en utlösande faktor för migränanfall [26, 35, 39].

P-piller

Det har rapporterats om en icke-signifikant tendens med färre migränanfall vid p-pilleranvändning, utan att hänsyn tagits till typ av p-piller [34], liksom vid användning av rena progesteronpreparat [7]. Andra enkätundersökningar, varav vissa mycket små, har visat att p-piller kan utlösa anfall hos upp till 40 procent av patienterna [12]. Vid användning av kombinationspreparat är det naturligt att tänka sig att anfall kan framkallas på samma sätt under det sju dagar långa uppehållet som vid uppehåll i användning av p-piller, eftersom det i båda situationerna sker en betydande östrogenminskning [44]. Man kan rekommendera uppmärksamhet på anfallssituationen före och efter p-pillerstarten [37].

På grund av en något ökad risk för hjärninfarkt bör man överväga behandling med en annan typ av preventivmedel än östrogenhaltiga p-piller till kvinnor med aura, liksom till kvinnor utan aura som har andra vaskulära riskfaktorer [41, 45-47].

Sömn

Migrän förknippas med cirkadianska biologiska rytmer [48]. Sömnproblem rapporteras ofta som utlösande faktor. Totalt 69 procent av de kvinnor vi frågade svarade att brist på sömn kunde utlösa anfall, och 47 procent svarade att för mycket sömn kunde göra det. I flera andra studier har man funnit ett samband mellan sömnproblem och migrän, och den rapporterade andelen patienter med migrän som uppger detta som triggerfaktor varierar, men resultaten överensstämmer i stort sett med våra [12, 13, 24, 26, 33, 49]. Ett problem i de flesta av studierna är att sömnproblem inte definieras närmare [50].

Brist på sömn är förmodligen en viktigare anfallsutlösande faktor än för mycket sömn [51]. Många patienter har erfarit att sömn är en utmärkt anfallsbehandling, och det erkändes av många neurologer på 1800-talet [52]: »The most frequent termination by far is sleep« (Lieving); »The attack is generally closed by a profound and refreshing sleep« (Romberg); »Schlaf kürzt häufig den Anfall bedeutend ab« (De Bois Reymond).

Väder

I vår studie angav 32 procent att anfall kunde utlösas av väderomslag. Den rapporterade andel patienter som anser att väder är en framprovocerande faktor varierar i litteraturen mellan 35 och 80 procent [7, 12, 13, 32, 33, 37, 53-55]. I två studier hittade man inget samband [56, 57]. Man har försökt att förknippa anfall med lufttrycksförändringar, lågtryck, temperatur, fuktighet, vind och solljus. Det har också spekulerats i huruvida geomagnetisk aktivitet samt elektriska och elektromagnetiska fenomen i luften kan utlösa anfall [55, 58, 59]. Det har föreslagits att stress till följd av väderomslag kan förklara en ökad benägenhet för anfall [56].

Starkt ljus har visat sig öka risken för anfall [7, 13, 36], speciellt hos dem med aura [32, 35, 60]. Detta kan bero på en underliggande kortikal hyperexcitabilitet occipitalt [61, 62].

Man kan inte bortse från att andra väderfenomen, t ex snabba lufttrycksförändringar, i sig kan utlösa anfall, men det är alltså inte dokumenterat.

Lukter

Stark/obehaglig lukt som utlösande faktor har endast studerats i liten utsträckning, men rapporteras ofta i enkätundersökningar [7, 12, 13, 24, 26]. I vår studie ställdes inga specifika frågor om lukter, men 11 procent av patienterna rapporterade själva att bl a obehagliga lukter och parfym var anfallsutlösande faktorer.

Fysisk aktivitet

Totalt 27 procent i vår studie angav fysisk aktivitet som anfallsutlösande. I litteraturen varierar den uppgivna andelen mellan 10 och 45 procent [12, 13, 24, 26, 36].

Sexuell aktivitet

Bara 5 procent angav sexuell aktivitet som anfallsutlösande faktor i vår studie. Tidigare studier har visat motsvarande eller ännu lägre andel [13, 34, 38]. Sexuell aktivitet är alltså ingen viktig anfallsutlösande faktor vid migrän, och vid sexuellt utlösta anfall bör man därför överväga andra diagnoser. Intolerans för rörelse kännetecknar ett migränanfall, men det har hävdats att sexuell aktivitet och orgasm kan lindra eller till och med avbryta ett anfall hos vissa personer [63].

KONKLUSION

I både vår och tidigare studier är de oftast rapporterade anfallsutlösande faktorerna för migrän menstruation, stress, sömnrubbningar, alkohol, fasta och väderomslag. Att en faktor kan utlösa anfall hos en person betyder inte att den alltid

gör det hos denna person. Det anses vara vetenskapligt belagt att menstruation är en anfallsutlösande faktor hos många kvinnor. När det gäller andra faktorer är det högst sannolikt att många migränanfall utlöses av stress, sömnrubbningar, alkohol och vissa födoämnen. Med undantag för solsken/starkt ljus är det osäkert huruvida meteorologiska faktorer kan ha anfallsutlösande effekt.

Patienter med migrän bör få allmänna råd om betydelsen av en regelbunden livsföring med regelbundna måltider och tillräckligt med sömn samt att undvika misstänkta triggerfaktorer. Det är inte dokumenterat att dessa föreskrifter har någon effekt, men det är rimligt att tro det. Det behövs prospektiva studier som utvärderar effekten av t ex »migränskolor«.

I den kliniska verksamheten bör man motivera patienter att föra noggrann huvudvärksdagbok [64] under t ex tre månader för att försöka identifiera utlösande faktorer. Om man kan identifiera någon eller några faktorer bör man försöka att systematiskt utesluta dem. Om en utvärdering efter fortsatt dagboksföring inte visar en förbättrad anfallssituation bör triggerfaktorn ifrågasättas.

En del patienter uppfattar det som positivt att använda solglasögon eller mörka linser, andra behöver stresslindrande och sömnförbättrande åtgärder, medan vissa bör få förebyggande behandling strax före och under menstruation.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Översättning: Mia Ruthman Edström

REFERENSER

1. Altstadhaug KB, Salvesen R. Migrenesmerte. Tidsskr Nor Lægeforen. In press.
2. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine. An electronic diary study. Neurology. 2003;60:935-40.
5. Alstadhaug KB, Salvesen R, Bekkelund S. Seasonal variation in migraine. Cephalalgia. 2005;25:811-6.
7. Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. Cephalalgia. 2007;27:304-14.
8. Sacks O. Migrän. Finland: Bromberg bokförlag AB; 1999. p. 157-88.
9. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. BMJ. 2006;322:25-9.
10. Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. Headache. 1987;27:191-6.
12. Scharff L, Turk DC, Marcus CA. Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. Headache. 1995;35:397-403.
13. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. Headache. 1994;34:214-6.
32. Chabriat H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P. Precipitating factors of headache. A prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. Headache. 1999;39:335-8.
35. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. Cephalalgia. 1996;16:239-45.
36. Ulrich V, Olesen J, Gervil M, Russel MB. Possible risk factors and precipitants for migraine with aura in discordant twin-pairs: a population-based study. Cephalalgia. 2000;20:821-5.
39. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. Neurology. 2004;63:351-3.
42. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. Neurology. 1972;22:355-65.
43. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. Lancet Neurol. 2004;3:354-61.
45. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. Neurology. 2005;64(6):1020-6.
48. Alstadhaug KB. Temporal patterns of migraine [dissertation]. Bodø: Universitetet i Tromsø; 2007.
49. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. Headache. 2005;45:904-10.
52. Lieving E. On megrim, sick-headache, and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms. London: Churchill; 1873. p. 146-7.
55. Vaitl D, Propson N, Stark R, Walter B, Schienle A. Headache and sferics. Headache. 2001;41:845-53.

Prenumerera på Läkartidningen!
Ring 08-790 33 41

Utmanande saklig Läkartidningen