

Menstruell migrene

Sammendrag

Bakgrunn. I den voksne befolkning er migrene dobbelt så hyppig hos kvinner som hos menn. Endring i østrogennivået er en viktig trigger for migrene hos mange kvinner. I denne artikkelen gis en oversikt over kliniske symptomer, patofysiologi og behandling av menstruell migrene

Materiale og metode. Artikkelen er basert på et ikke-systematisk søk i PubMed frem til januar 2008 med søkeordene «menstrual migraine» og «menstrual migraine and treatment».

Resultater. Ekte menstruell migrene er sannsynligvis en egen type migrene uten aura som skyldes fall i østrogenivået premenstruelt.

Fortolkning. Kvinner med menstruell migrene kan ha nytte av profylaktisk behandling gitt i den perimenstruelle perioden. Det er ikke dokumentert noen forskjell i effekt av ikke-hormonell og hormonell profylakse. Hormonbehandling bør på grunn av økt risiko for tromboembolisk sykdom forbeholdes dem som enten har dårlig effekt av ikke-hormonell behandling eller som trenger slik behandling på grunn av annen sykdom.

> Se også side 2553

Migrene forekommer i to former – med og uten aura. Aura er vanligvis synsforstyrrelser av ca. 20 minutters varighet som oppstår før hodepinen, men kan også opptre i form av reversible sensoriske, motoriske og afatiske forstyrrelser. En epidemiologisk studie basert på legeintervjuer antyder at rundt 20 % av den voksne befolkningen har migrene (1). Videre konkluderer studien med at migrene uten aura er dobbelt så vanlig som migrene med aura, og at begge former opptrer dobbelt så hyppig hos kvinner som hos menn (1). Forekomsten hos gutter og jenter før puberteten er imidlertid lik, rundt 4 %, noe som kan tyde på at det er en sammenheng mellom migrene og kvinnelige kjønnshormoner (2). Ifølge WHO er migrene den niende vanligste årsak til uførhet hos kvinner (3).

I denne oversiktsartikkelen gjennomgås klassifikasjon, kliniske og patofysiologiske forhold og behandling av menstruell migrene.

Materiale og metode

Vi gjorde et ikke-systematisk søk i PubMed frem til januar 2008 med søkeordene «menstrual migraine» og «menstrual migraine and treatment». Artikkelen er basert på dette.

Klassifikasjon

Den internasjonale klassifikasjonen for hodepinesykdommer (The International Classification of Headache Disorders) definerer menstruell migrene som anfall av migrene uten aura i forbindelse med menstruasjon (4). Man skiller mellom ekte menstruell migrene uten aura (pure menstrual migraine without aura) og menstruasjonsrelatert migrene uten aura (menstrually related migraine without aura) (ramme 1).

Ekte menstruell migrene opptrer kun i forbindelse med menstruasjonen i minst to av tre sykluser, mens det ved menstruasjonsrelatert migrene også forekommer anfall utenfor menstruasjon. Grunnen til at menstruell migrene er oppført under A1, er at definisjonen trenger mer vitenskapelig dokumentasjon før den kan tas opp i selve klassifikasjonen (ramme 1).

Kliniske symptomer

Menstruasjon har lenge vært identifisert som en av flere triggere for migreaneanfall, da 35–51 % av kvinner med migrene rapporterer om forverring i forbindelse med menstruasjonen (5). 7–19 % opplever migreaneanfall kun i den forbindelse (5, 6).

Anfallene under menstruasjonen er uten

aura, selv hos kvinner som har migrene med aura til andre tider i syklusen (7–10).

Det er usikkert om anfall med menstruell migrene arter seg annerledes enn andre migreaneanfall. Studier med pasienter som ble henvist hodepinespesialist indikerer at anfallene er mer smertefulle og varer lenger enn migreaneanfall i andre perioder av menstruasjonsyklusen. Dessuten er menstruell migrene oftere behandlingsrefraktær og gir hyppigere sykefravær (8, 11, 12). I kontrast til dette viser en populasjonsbasert studie ingen signifikant forskjell mellom menstruell og ikke-menstruell migrene (7). Forskjellen kan formentlig forklares ut fra seleksjon av pasienter som behandles ved spesialklinikene.

Patofysiologi

Menstruasjonsyklusen kan deles inn i tre faser: follikulærfase, ovulasjon og lutealfase. I de forskjellige fasene varierer nivåene av kjønnshormoner (fig 1). Høye plasmakonsentrasjoner av østrogen ser ut til å være forbundet med migreaneanfall med aura (13, 14), mens fall i østrogenkonsentrasjonen kan utløse anfall av menstruell migrene. Ved å tilføre østrogen i sen lutealfase utsettes migreaneanfall uten at tidspunktet for menstruasjonen påvirkes (15). Motsatt kan substitusjonsbehandling med progesteron til samme tid utsette tidspunktet for menstruasjon, men ikke tidspunktet for migreaneanfall (16). Dette tyder på at det er fall i østrogenkonsentrasjonen som trigger anfall med menstruell migrene, ikke endring i progesteronnivå. Det er ingen økt forekomst av migrene ved ovulasjonen, til tross for raskt fall i østrogenkonsentrasjonen på dette tidspunktet (6). Dette skyldes trolig at østrogeneksponeringen før ovulasjonen er kortvarig (15, 17).

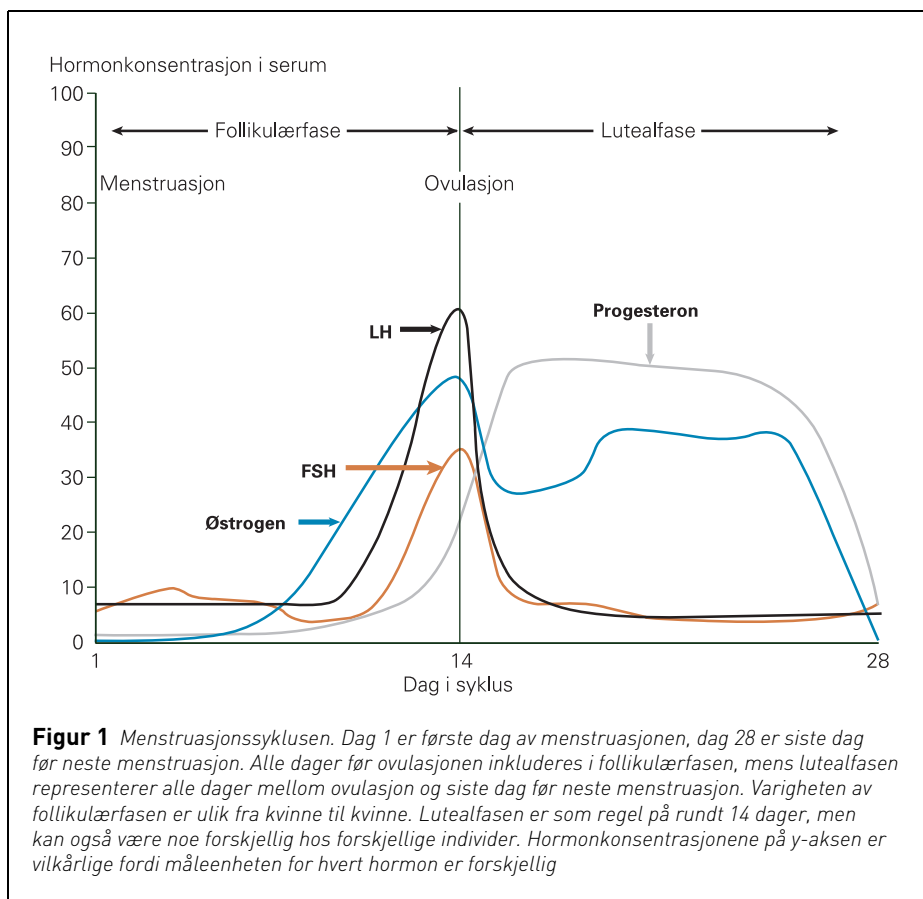
Mange kvinner med migrene uten aura blir mindre plaget når de sykliske hormonsvingningene opphører, for eksempel ved graviditet eller menopause (6, 18, 19). Østrogenkonsentrasjonen stiger gradvis utover i svanger-

Hovedbudskap

- Premenstruelt fall i østrogenkonsentrasjonen trigger anfall av menstruell migrene
- Kvinner med regelmessig menstruasjon kan ha nytte av profylakse gitt i den perimenstruelle perioden

Kjersti Grøtta Vetvik
kjerstivetvik@hotmail.com
Hode og hals forskningsgruppe
Forskningssenteret
Akershus universitetssykehus
1478 Lørenskog

Michael Bjørn Russell
Hode og hals forskningsgruppe
Forskningssenteret
Akershus universitetssykehus
og
Fakultetsdivisjon Akershus universitetssykehus
Universitetet i Oslo



skapet før den faller brått post partum. Omkring 80 % av gravide med migrene uten aura blir anfallsfri i siste trimester (18). I løpet av første måned etter fødselen får over halvparten migreneanfall (18). Etter menopause rapporterer 62 % om bedring (19).

Østrogen påvirker serotonerge, opioide, noradrenerge, glutamaterge og GABAerge neurotransmittersystemer, som alle spiller en sentral rolle i migrenens patofysiologi, mener man (20–23). Østrogen øker den serotonerge tonus i sentralnervesystemet ved å påvirke produksjon, gjenopptaking og nedbrytning av serotonin (5-hydroksytryptamin). I tillegg øker østrogen sensitiviteten i spesifikke serotoninreseptorer. Fall i østrogenkonsentrasjonen premenstruelt reduserer serotonerg tonus (20, 24). Høye østrogenkonsentrasjoner er assosiert med høy smertetoleranse gjennom økt sentral opioid tonus (25). Kvinner med kroniske smerter har mer smerte under menstruasjonen enn til andre tider i syklusen (26). Gravide har høyere konsentrasjoner av β -endorfin enn ikke-gravide (27). Redusert serotonerg og sentral opioid tonus i sen lutealfase og tidlig follikulærfase kan føre til redusert hemming av det trigeminovaskulære system og dermed gi økt risiko for migreneanfall (5).

MR-spektroskopi har vist at nivået av ionisert magnesium i hjernen er lavt under migreneanfall (28). I en studie fant man at insidensen av mangel på ionisert magnesium i serum under anfall med menstruell migrene var 45 %, mens insidensen kun var 15 %

ved ikke-menstruell migrene (29). Magnesiummangel anses derfor å være en risikofaktor for menstruell migrene (28–30).

Behandling

For å dokumentere diagnosen menstruell migrene bør pasientene gjennom minst tre menstruasjonsyklusler føre hodepinedagbok, der de registrerer menstruasjonsperiode og tidspunkt for hodepine/migrene.

Behandling av akuttanfall

Under et akutt anfall av menstruasjonsrelatert og ekte menstruell migrene er behandlingen lik annen migrenebehandling. Både håndkjøpsanalgetika (paracetamol, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-preparater)) og triptaner er effektive (31–35). Behandlingen bør startes så tidlig som mulig for å oppnå best respons.

Profylakse

Daglig ordinær profylakse er velegnet til menstruasjonsrelatert migrene ved hyppige og langvarige anfall. Derimot kan korttidsprofylakse gitt i den perimenstruelle perioden være effektivt for kvinner med uttalte anfall både av ekte menstruell migrene og menstruasjonsrelatert migrene, forutsatt regelmessig menstruasjon. Profylaktisk behandling er enten ikke-hormonell eller hormonell.

Ikke-hormonell profylakse

Studier med NSAID-preparater, triptaner og magnesium er ikke direkte sammenliknbare

på grunn av forskjellig design, idet varighet av behandling og tidspunkt i syklus for oppstart varierer. I tillegg er det i de forskjellige studiene ulik definisjon av menstruell migrene.

NSAID-preparater er billige, potente prostaglandinhemmere med høy tolerabilitet og effektivitet (36). I tillegg har disse preparatene gunstig effekt på andre menstruelle plager. Naproxen 550 mg \times 1–2 daglig er effektivt som korttidsprofylakse, med signifikant reduksjon av smerteintensitet og antall hodepinedager sammenliknet med placebo (37). Behandlingen startes 5–7 dager før forventet menstruasjon og fortsetter 5–7 dager ut i blødningsperioden. I Norge er naproxen (Naprosyn, Napren E, Naproxen) tilgjengelig i tabletter på 500 mg. I en pilotstudie med 20 pasienter var COX-2-hemmeren celecoxib (Celebra) effektiv i doser på 200 mg/d når behandlingen ble startet to dager før forventet menstruasjon og varte i 7–10 dager (38).

Triptaner har vært brukt som korttidsprofylakse siden slutten av 1990-årene. Peroral sumatriptan (Imigran) 25 mg \times 3 i fem dager med start to dager før forventet anfall av menstruell migrene ga smertefrihet i over 50 % av syklusene (39).

Peroral naratriptan (Naramig) 1 mg \times 2 i fem dager med start to dager premenstruelt var signifikant bedre enn placebo, mens det ikke var noen signifikant forskjell mellom 2,5 mg \times 2 og placebo (40, 41). På det norske markedet er verken naratriptan-tabletter på 1 mg eller sumatriptan 25 mg tilgjengelig. Det finnes ingen studier som belyser bruk av sumatriptan 50 mg eller 100 mg som profylakse. Peroral zolmitriptan (Zomig) 2,5 mg \times 2 i sju dager med start to dager før menstruasjonen var signifikant bedre enn placebo og førte til at 55 % av pasientene fikk mer enn 50 % reduksjon i antall dager med migrene (42). Zolmitriptan dosert tre ganger daglig var ikke mer effektivt enn dosering to ganger daglig. Det foreligger ennå ikke studier som belyser langtidseffektene av slik bruk av triptaner, som også er betydelig dyrere enn NSAID-preparater.

I en placebokontrollert studie med 20 kvinner som ble behandlet med 360 mg magnesium peroralt fra ovulasjon til menstruasjonsstart, var det en signifikant reduksjon av antall dager med hodepine og total smerteindeks sammenliknet med placebo-gruppen (30). Magnesium hadde også effekt på premenstruelle plager.

Hormonbehandling

Målet med hormonbehandling er å minimere østrogenfluktuationene i sen lutealfase ved å gi tilskudd av østrogen. Det har vært forsøkt substitusjonsbehandling i form av perorale tabletter, subkutane implantater, transdermalt plaster og perkutan gel. Orale østrogen som ledd i korttidsprofylakse gir ustabile plasmakonsentrasjoner og har ikke vist tilfredsstillende effekt (17, 43). Den gjennom-

snittlige østradiolkonsentrasjonen under anfall med menstruell migrene er 46,4 pg/ml (44). En østradiolkonsentrasjon på minst 60 pg/ml er nødvendig for å forhindre anfall (45). Plaster med henholdsvis 25 µg og 50 µg 17β-østradiol gir for lav østradiolkonsentrasjon (46–48). 100 µg-plaster (Estradot, Evorel) påsatt to til tre dager før forventet menstruasjon og frem til fjerde eller femte blødningsdag kan være effektivt (48).

I en dobbelblindet placebokontrollert crossoverstudie fikk 18 kvinner enten 1,5 mg østradiolgel daglig eller placebo i sju dager.

Ramme 1

Den internasjonale klassifikasjon for hodepinesykdommer – kriterier for ekte menstruell migrene og menstruasjonsrelatert migrene (4)

■ 1.1 Migrene uten aura

Diagnosekriterier:

- Minst fem anfall som oppfyller kriteriene B–D
- Hodepineanfall som varer 4–72 timer (uten behandling eller uten behandlingsrespons)
- Hodepinen har minst to av følgende karakteristika:
 - unilateral lokalisasjon
 - pulserende kvalitet
 - moderat eller kraftig smerteintensitet
 - forverring ved moderat fysisk aktivitet
- Minst to av følgende ledsagende symptomer under anfall:
 - kvalme og/eller oppkast
 - lys- og lydskjhet
- Skyldes ikke annen sykdom

■ A1.1.1 Ekte menstruell migrene uten aura

Diagnosekriterier:

- Hodepineanfall hos menstruerende kvinne som oppfyller kriteriene for *Migrene uten aura*
- Anfall opptrer utelukkende på dag 1 ± 2 av menstruasjonen (dvs. dag –2 til +3, første dag av menstruasjon er dag 1, det finnes ingen dag 0) i minst to av tre menstruasjonscykluser og ikke til noe annet tidspunkt i menstruasjonscyklusen

■ A1.1.2 Menstruasjonsrelatert migrene uten aura

Diagnosekriterier:

- Hodepineanfall hos menstruerende kvinne som oppfyller kriteriene for *Migrene uten aura*
- Anfall opptrer på dag 1 ± 2 av menstruasjonen (dvs. dag –2 til +3, første dag av menstruasjon er dag 1, det finnes ingen dag 0) i minst to av tre menstruasjonscykluser i tillegg til andre tidspunkter i menstruasjonscyklusen

Behandlingen startet to dager før forventet menstruasjon og ble gitt i tre menstruasjonscykluser. Menstruell migrene oppstod i 31 % av østradiolsyklusene og i 96 % av placebo-syklusene. En kvinne fikk migrene tre dager etter seponering av østradiolgel (49). En liknende studie ble gjennomført med 27 kvinner som fikk 1,5 mg østradiolgel daglig gjennom seks sykkluser (50). Behandlingen ble startet seks dager før første menstruasjonsdag og varte i åtte dager. Antall dager med menstruell migrene ble redusert med 22 %, og anfallene var i tillegg kortere og mildere i østradiolgruppen enn i placebo-gruppen. Imidlertid fikk 15 av de 22 kvinnene som hadde effekt av østradiolbehandling migreneanfall i løpet av de første fem dagene etter seponering. Tilsvarende effekt er sett ved behandling med langtidsvirkende østrogen intramuskulært (15). Dette skyldes trolig for kort behandlingstid, da den endogene østrogenproduksjonen er lav to dager etter første menstruasjonsdag.

Noen kvinner som bruker p-piller får migreneanfall i den pillefrie perioden. Anfallene kan hos enkelte forebygges ved å sette på et østrogenplaster på 50 µg eller 100 µg i den pillefrie uken (plasteret byttes to ganger per uke) (51). Alternativt kan man forlenge syklusen ved å ta aktive p-piller gjennom 3–6 menstruasjonscykluser og dermed oppnå færre blødningsperioder. Særlig kvinner med uregelmessig menstruasjon og menstruell migrene som ikke kan behandles effektivt på andre måter, kan ha nytte av denne behandlingen. Forlenget syklus kan også være aktuelt ved komorbiditet som premenstruelt syndrom, dysmenoré, polycystisk ovariesyndrom, endometriose, menoragi og anemi. Langtidseffektene av forlenget p-pillesyklus er ennå ikke fullstendig klarlagt (52).

Konklusjon

Ekte menstruell migrene er sannsynligvis en egen type migrene uten aura, som kan behandles tilsvarende ikke-menstruell migrene. Profylaktisk behandling i den perimenstruelle perioden kan være et gunstig supplement hos dem som har regelmessig menstruasjon. Det er ikke dokumentert forskjell i effekt av ikke-hormonell og hormonell behandling. Hormonbehandling bør på grunn av økt risiko for tromboembolisk sykdom forbeholdes kvinner som ikke har effekt av ikke-hormonell behandling eller dem som trenger slik behandling pga. komorbiditet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P et al. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 612–8.
- Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488–91.
- World Health Organisation. Global burden of migraine in the Year 2000: summary of methods and data sources. www.who.int/healthinfo/statistics/bod_migraine.pdf [31.7.2008].

- International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1): 1–151.
- Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis — Part 2. *Headache* 2006; 46: 365–86.
- Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K et al. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of 484 male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16: 239–45.
- Stewart WF, Lipton RB, Chee E et al. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000; 55: 1517–23.
- MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004; 63: 351–3.
- MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC et al. Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia* 1990; 10: 305–31.
- Johannes C, Linet M, Stewart W et al. Relationship of headache to the phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology* 1995; 45: 1076–82.
- Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK et al. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003; 23: 302–8.
- Granello F, Sances G, Allais G et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia* 2004; 24: 707–16.
- MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol* 2004; 3: 354–61.
- Nagel-Leiby S, Welch KM, Grunfeld S et al. Ovarian steroid levels in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1990; 10: 147–52.
- Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22: 355–65.
- Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology* 1971; 21: 853–9.
- Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology* 1975; 25: 239–44.
- Sances G, Granello F, Nappi RE et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197–205.
- Neri I, Granello F, Nappi R et al. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993; 17: 31–7.
- Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C et al. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 2002; 23: 41–100.
- Herbison AE, Simonian SX, Thanky NR et al. Oestrogen modulation of noradrenergic neurotransmission. *Novartis Found Symp* 2000; 230: 74–93.
- Cyr M, Ghribi O, Thibault C et al. Ovarian steroids and selective estrogen receptor modulators activity on rat brain NMDA and AMPA receptors. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37: 153–61.
- Malyala A, Kelly MJ, Ronnekleiv OK. Estrogen modulation of hypothalamic neurons: activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids* 2005; 70: 397–406.
- Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis — part I. *Headache* 2006; 46: 3–23.
- Dawson-Basoa MB, Gintzler AR. 17-β-estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system. *Brain Res* 1993; 601: 241–5.
- Hellström B, Anderberg UM. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills* 2003; 96: 201–11.
- Cahill CA. Beta-endorphin levels during pregnancy and labor: a role in pain modulation? *Nurs Res* 1989; 38: 200–3.
- Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A et al. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 416–9.
- Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 1998; 5: 24–7.

>>>

30. Facchinetti F, Sances G, Borella P et al. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: Effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31: 298–301.
31. Solbach MP, Waymer RS. Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 769–72.
32. Silberstein SD, Massiou H, Le Jeunne C et al. Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 237–42.
33. Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S et al. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44: 120–30.
34. Massiou H, Jamin C, Hinzelin G et al. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol* 2005; 12: 774–81.
35. Diamond ML, Cady RK, Mao L et al. Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of menstrually related and nonmenstrually related migraines. *Headache* 2008; 48: 248–58.
36. Allais G, Bussone G, DeLorenzo C et al. Advanced strategies of short-term prophylaxis in menstrual migraine: state of the art and prospects. *Neurol Sci* 2005; 26 [suppl 2]: 125–9.
37. Sances G, Martignoni E, Fioroni L et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990; 30: 705–9.
38. Granella F, Allais G, Benedetto C. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors as short-term prophylaxis of menstrually related migraine. A pilot study. *Cephalalgia* 2003; 23: 731.
39. Newman LC, Lipton RB, Lay CL et al. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology* 1998; 51: 307–9.
40. Newman LC, Mannix LK, Landy S et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41: 248–56.
41. Moschiano F, Allais G, Grazi L et al. Naratriptan in the short-term prophylaxis of pure menstrual migraine. *Neurol Sci* 2005; 26 [suppl 2]: 162–6.
42. Tuchman M, Hee A, Emeribe U. Oral zolmitriptan 2.5 mg demonstrates high efficacy and good tolerability in the prophylactic treatment of menstrual migraine headaches. *Headache* 2005; 45: 771–2.
43. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology* 1975; 25: 245–50.
44. Lichten EM, Lichten JB, Whitty A et al. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: the depo-estradiol challenge test. *Headache* 1996; 36: 367–71.
45. de Lignières B, Bousser MG. Migraine. *Lancet* 1992; 340: 61–2.
46. Pfaffenrath V. Efficacy and safety of percutaneous estradiol vs. placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1993; 13 [suppl 13]: 244.
47. Smitte MG, van dMY G, Pfeil JP et al. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1994; 34: 103–6.
48. Pradalier A, Vincent D, Beaulieu P et al. Correlation between estradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine. I; Rose F, red. *New advances in headache research*. London: Smith-Gordon, 1994: 129–32.
49. de Lignières B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous estradiol. *BMJ* 1986; 293: 1540.
50. MacGregor EA, Frith A, Ellis J et al. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006; 67: 2159–63.
51. Dahlöf C, Ehrenborg A. Migraine from a female perspective. *Läkartidningen* 2007; 104: 1812–4.
52. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2006; 21: 573–8.

Manuskriptet ble mottatt 7.2. 2008 og godkjent 31.7. 2008. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.