

ÖSTROGEN

Migrän är bland de mest plågsamma kroniska sjukdomarna som finns. Sjukdomen har en mycket stor socioekonomisk påverkan, är underdiagnostiserad och underbehandlad. Prevalensen av migrän är påtagligt större bland kvinnor. Varför är det så? Det försöker **Lars Edvinsson**, professor vid Lunds universitet, och hans forskargrupp ta reda på.

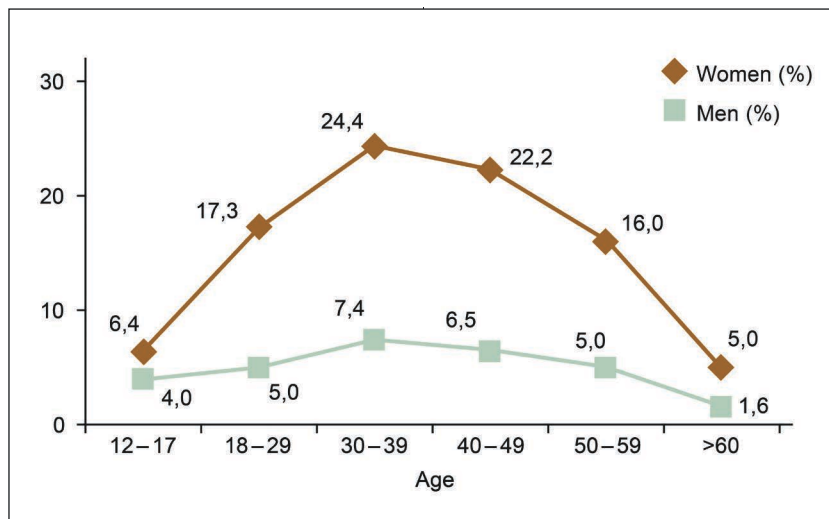
Migrän är en episodisk primär huvudvärksjukdom som påverkar en av nio vuxna personer och spritt i hela världen. Den vanligaste formen är migrän utan aura, medan migrän med aura finns hos cirka 20 procent (oftast en synfältpåverkan i början av anfallet med en duration av 20–60 minuter). Detta följes av symtom som måttlig till svår ensidig huvudvärk, illamående/kräkning och ljud-/ljusöverkänslighet. Attackerna varar typiskt mellan 4 till 72 timmar. Incidensen varierar mycket mellan individer som har något enstaka anfall per år till dem som har flera attacker varje månad. Även hos individer kan det variera med perioder av enstaka till flera anfall per månad. Effekterna på individplan kan var mycket uttalade med oförmåga att ha normalt liv, påverkad utbildning och möjlighet att ha ett arbete. Familjelivet kan vara starkt begränsat. Det är väl känt att kvinnor har cirka 2–3 gånger mer migrän än män men orsaken har debatterats under århundranden.¹

ÖSTROGEN

Könshormon



och migrän



” *Kliniskt har man visat att kvinnor har längre attacker, ökad risk för länge attacker, ökad risk för återkommande huvudvärk, större allmänpåverkan och längre tid till att komma tillbaka i balans.*

Prevalens av migrän är påtagligt större hos kvinnor. I kliniska studier ser man ofta att det är cirka 75 procent av deltagarna som är kvinnor. Migrän finns hos barn men då i ungefär lika stor omfattning. Efter puberteten ökar det hos kvinnorna och drabbar dem påtagligt i åldersgruppen 15–49 år; efter menopaus minskar migrän långsamt för att efter något 10-tal år närma sig prevalensen hos män. Kliniskt har man visat att kvinnor har längre attacker, ökad risk för länge attacker, ökad risk för återkommande huvudvärk, större allmänpåverkan och längre tid till att komma tillbaka i balans. Vidare är det mest vanligt med kvinnor i gruppen personer med kronisk migrän; det vill säga fler dagar med migränhuvudvärk än dagar utan. Bördan är därför tyngre och påverkan av livet i stort under de mest aktiva åren av livet.

FINNS DET NÅGON GENETISK ORSAK?

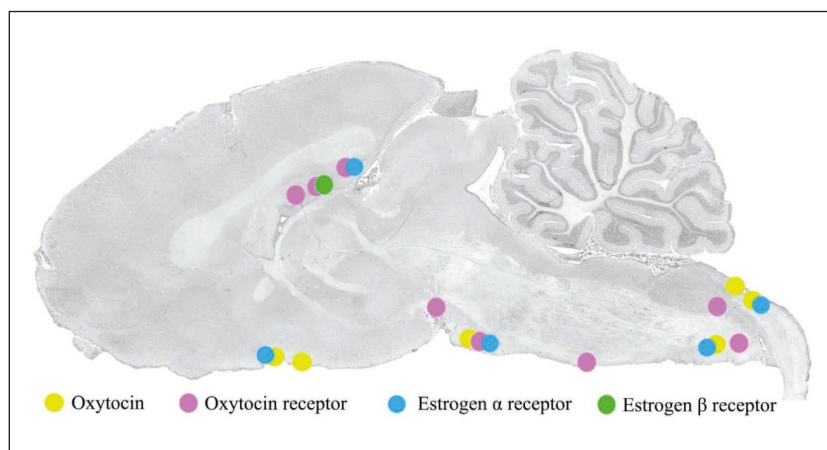
Man har under åren diskuterat om det finns en genetisk skillnad att få migrän mellan män och kvinnor. Man har diskuterat ifall migrän kan vara ett autosomt dominant tillstånd medan män

skulle ha en autosomt recessiv benägenhet. En alternativ förklaring skulle kunna vara en medfödd faktor som mitokondrie-DNA. Det som talar emot det är att pojkar och flickor i stort har lika mycket migrän och att mot ålderns höst när hormonskillnaderna ebbat ut så närmar sig förekomsten mellan könen åter. Två nyligen genomförda genetiska studier tyder på en annan förklaring. Gormley et al visade att endast 1 av 38 migränassocierade genloci hade relation

till X-kromosomer.² Denna studie utvidgades nyligen till en ännu större GWAS-studie och kunde då identifiera 123 loci som länkades till migrän, men det förelåg inte någon specifik aggregering till X-kromosomer. Min slutsats är att kanske har män och kvinnor lika stor genetisk benägenhet att få migrän; det som skiljer könen åt är de dynamiska förändringarna som sker i kvinnliga könshormon från puberteten till menopaus. De studier som gjorts på försöksdjur och i viss mån också på humant material har inte visat på något som väsentligt motsäger denna hypotes. Dessa pekar istället mot vår hypotes – att det inte finns någon genetisk skillnad mellan könen utan skillnaden kan bero på de fluktuationer som kvinnor i fertil ålder har i cirkulerande nivåer av östrogen, progesteron och oxytocin under en menstruationscykel.³

CGRP OCH MIGRÄN

Signalsubstansen CGRP (kalcitonin gen-relaterad peptid) frisätts vid migränanfall från trigeminusgangliet eller dess utlöpare.⁴ Genom att antingen hämma eller binda CGRP kan sjukdomar som migrän lindras. CGRP är ett protein som finns rikligt i hjärnan och i kroppen. När den frisläpps sprids CGRP ut genom kroppen och fungerar som en ”nyckel” till ”lås” på CGRP-receptorerna. CGRP-receptorer finns på utsidan av celler i hela kroppen och när dessa ”läses upp” av CGRP utför dessa celler ett brett spektrum av uppgifter, till exempel att släppa ut andra molekyler och sända signaler. CGRP fungerar därmed som en slags kemisk budbärare.



CGRP är särskilt utbredd i huvudnerven (trigeminusnerven) som är ansvarig för smärtsinnet i huvudet och nacken. När CGRP släpps kan det orsaka inflammation, vasodilatation och sensitivering av smärtnerver, vilket verkar vara en bidragande orsak till den kraftiga smärtan vid ett migränanfall (måttlig till svår huvudvärk >4–10 på VAS-skalan). Preliminära fynd visar att det så kallade trigeminusystemet är det som orsakar merparten av all huvudvärk som människan förnimmer. Trigeminusnerven är den del av nervsystemet som skickar smärta, beröring och temperaturförnimmelser från ansiktet/huvudet, såväl extra- som intrakraniellt till hjärnan.

”Migrän har en mycket stor socioekonomisk påverkan, är underdiagnostiserad och underbehandlad, arbetet påverkas såväl av frånvaro som lägre kvalitet på insatsen.

HUR KAN KÖNSHORMON PÅVERKA SMÄRTA VID MIGRÄN?

Vetvik och MacGregor föreslog att könshormon som östrogen och progesteron kan påverka varandra, men hur?¹⁵ De förde fram att dessa fettlösliga hormoner kan komma in i CNS och där påverka smärtcentra. Vi har nyligen genomfört studier av östrogen- och oxytocinreceptorförekomst i CNS. Det är riktigt att det finns ganska rikligt av dessa hormoners receptorer i centra i CNS som är relaterade till migrän,^{6,7} men även i områden som inte tidigare varit aktuella i migrändiskussionerna. Figur 1 visar översiktligt på de tre specifika östrogenreceptorerna (ER α , ER β , och GPER) samt den nu kända oxytocinreceptorn (OXTR). Då östrogen och oxytocin, precis som progesteron är fettlösliga kan de dynamiska nivåerna man ser i plasma kunna påverka dessa receptorer i hjärnan.

Vi har i trigeminusgangliet funnit att samma nervceller som förmedlar olika typer av smärta också innehåller östrogen- och oxytocinreceptorer. Genom att dessa könshormoner finns i blodet och att trigeminusgangliet saknar blod-hjärn-

barriär, kan de ganska lätt komma i kontakt med nervcellerna i trigeminusgangliet och reglera dess aktivitet. Både östrogen- och oxytocinreceptorerna finns på såväl C-fiber som A -neuron i trigeminusgangliet.

MENSTRUATIONSRELATERAD MIGRÄN

En subgrupp som identifierats hos kvinnor (20–25 procent) som får sina migränanfall i nära anslutning till menstruationscykeln och kan således mera klart länkas till förändringar i de cirkulerande nivåerna av kvinnans könshormon.⁵ Definitionen av typisk menstruationsrelaterad migrän är att det förekommer mellan 2 dagar före menstruation och 3 dagar efter blödningen, och att det före-

kommer vid minst 2 av 3 på varandra följande menstruationer. Patofysiologin anges bero på ”estrogen-withdrawal”. Behandling med östrogen kunde fördröja attacken men inte ta bort anfallet. I klinisk praxis använder man ofta p-piller (till exempel att bara ta de 3 veckorna som innehåller hormon eller kanske till och med lite högre dos av östrogenpiller). Ett annat förslag är att prova spiral som ger en mer konstant nivå av östrogen. Givetvis finns det mycket man ska ta fasta på och beakta vid insättning av östrogen (se FASS) då det kan förvärra bröstcancer och ge högre risk för blodpropp hos individer med ökad risk för dessa tillstånd.

HUR SER FRAMTIDEN UT?

Vår kunskap om hur dessa hormoner påverkar biologin bakom migränanfallet är inte klarlagd. Det finns enstaka observationer som pekar på att östrogen, progesteron och oxytocin kan påverka varandras transkription, men det finns inte någon kunskap om hur könshormonerna reglerar CGRP-familjens signalering och därmed hur de kan styra migränattacker och dess associerade

symtom och är vad vi har initierat forskning kring. Detta kan förbättra livskvalitet inte enbart för de som själv drabbas av migrän (15 procent i världen) utan alla närstående som också påverkas. Migrän har en mycket stor socioekonomisk påverkan, är underdiagnostiserad och underbehandlad, arbetet påverkas såväl av frånvaro som lägre kvalitet på insatsen. Global Burden of Disease-projektet har visat att migrän är bland de mest plågsamma kroniska sjukdomarna som finns.⁸



Foto: Lina Haskel

LARS EDVINSSON

Professor, överläkare, avdelningen för medicin, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet
lars.edvinsson@med.lu.se

REFERENSER

1. Vetvik KG & MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017; 16(1):76-87.
2. Gormley P, Antilla V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016; 48(8):856-66.
3. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, Edvinsson L. Hormonal influences in migraine - interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nat Rev Neurol* 2021; 17(10):621-633.
4. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018; 14(6):338-350.
5. Vetvik KG & MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol* 2021; 16(1):76-87.
6. Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, et al. Oxytocin as a regulatory neuropeptide in the trigeminovascular system: Localization, expression and function of oxytocin and oxytocin receptors. *Cephalalgia* 2020; 40(12):1283-1295.
7. Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, et al. Estrogen receptors α , β and GPER in the CNS and trigeminal system - molecular and functional aspects. *J Headache Pain* 2020;
8. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. *Lancet Neurol* 2018; 17(11):929-930.