

# Migrän och stroke

Maria Lantz, specialistläkare i Neurologi, Med Dr  
Karolinska Institutet, Neurologkliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset

# Migrän och stroke - hur hänger det ihop?

- Kliniskt ibland svårt skilja mellan migrän och ischemisk stroke
- Riskfaktor för stroke (både ischemisk och hemorragisk) men också direkt orsak till ischemisk stroke (migränös infarkt).
- Migrän också associerat till ischemisk hjärtsjukdom och kardiovaskulär död.

# Patientfall 1 - 16 årig flicka

Migrän med aura sedan barndomen, 2-3 anfall/år. För övrigt frisk.

Debut av flimmerskotom med efterföljande huvudvärk. Känns som vanligt migränanfall, men aura och huvudvärk fortsätter. Efter 2 dagar försvinner huvudvärk och flimmerskotom, men istället homonymt synfältsbortfall åt höger.

CThjärna visar occipital infarkt vä. Övrig strokeutredning ua. Bed som migränös infarkt.



## Patientfall 2 – 40-årig kvinna

Känd migrän utan aura, annars frisk. Inga kända kardiovaskulära riskfaktorer. Ingen föregående medicinering. Plötslig debut av dysfasi och högersidig svaghet. Kliniskt TIA med symtomregress inom 60 minuter men MRT av hjärnan visar kortikal infarkt frontalt vä.

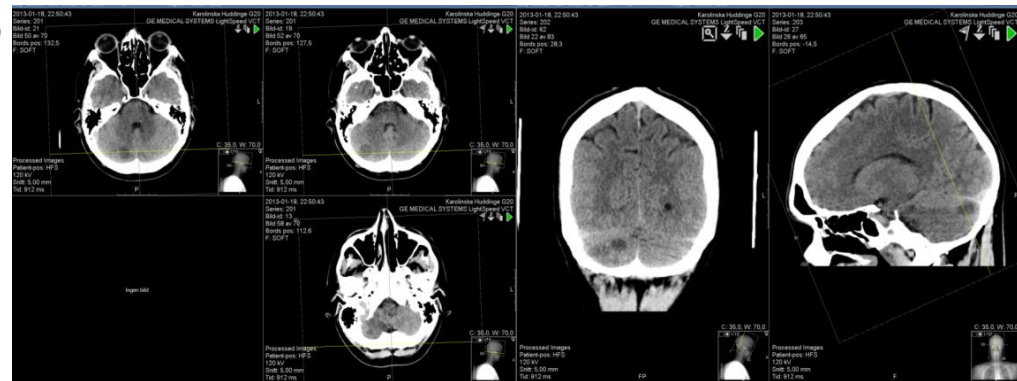
Angiografi ua, ingen koagulopati. Telemetri utan flimmer. TEE visar PFO med höger-vänster shunt. Bedömd som kryptogen stroke utan annan embolikälla än PFO.

# Patientfall 3 – 35-årig man

Känd migrän med aura i form av flimmerskotom följt av migrerande domning, total duration ca 20 min. Efterföljande svår huvudvärk. Normalt enstaka anfall/år. Frisk för övrigt.

Söker akut pga migränanfall 5 dagar i rad. Samma aura men längre duration (ca 1 h), enbart lätt efterföljande hv. Samma dag debut av rotatorisk yrsel, följts av flimmerskotom.

CT hjärna och halskärlsangiogram visar dissektion i höger vertebral samt cerebellär infarkt.



# Epidemiologiska samband mellan migrän och stroke

- Beskrivet sedan ca 40 år tillbaka. Första fall-kontrollstudien 1975; 2 x ökad risk för ischemisk stroke hos individer med migrän, 6 x ökad risk om samtidig p-pilleranvändning.

Ref: Collaborative group. JAMA 1975;231:718-722

- Sedan dess upprepade studie visat ökat risk för individer med migrän generellt alternativt migrän med aura enbart.

- Låg absolut risk – 3.8 stroke/10 000 kvinnor/år.

Ref. Kurth et al. Neurology 2005; Mar 22;64(6):1020-6

# Tidigare meta-analyser migrän - stroke

Meta-analysis	År	Typ av studie	Utfall	Effekt	Utfall	Effekt
Etminan et al.	2005	Case-control, cohort	-	-	Ischemisk stroke	2.16 (1.89-2.48)
Schurks et al.	2009	Case-control, cohort	-	-	Ischemisk stroke	1.73 (1.31-2.29)
Spector et al.	2010	Case-control, cohort	-	-	Ischemisk stroke	2.04 (1.72-2.42)
Hu et al.	2016	Cohort	Total stroke	1.55 (1.38-1.75)	Ischemisk stroke	1.64 (1.22-2.20)
Mahmoud et al.	2018	Cohort	Total stroke	1.41 (1.25-1.61)	Ischemisk Stroke	-

# Risken för ischemisk stroke drivs ffa av migrän med aura

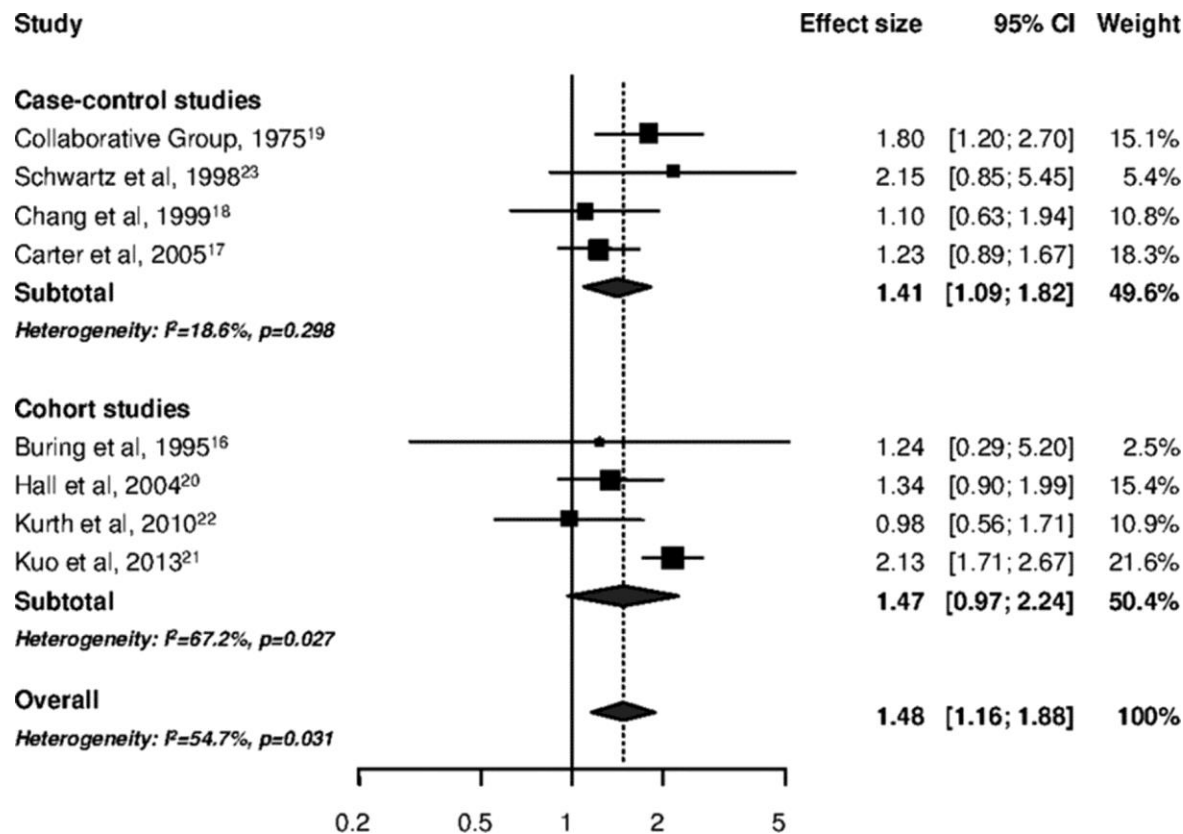
	Etminan et al.	Schurks et al.	Spector et al.
<b>Migrän</b>	2.16 (1.89-2.56)	1.73 (1.31-2.29)	2.04 (1.72-2.43)
<b>Kvinnor</b>	-	2.08 (1.13-3.84)	-
<b>Män</b>	-	1.37 (0.89-2.11)	-
<b>Kvinnor &lt;45</b>	2.76 (2.17-3.52)	3.65 (2.21-6.04)	-
<b>Rökning</b>	-	9.03 (4.22-19.34)	-
<b>P-piller</b>	8.72 (5.05-15.05)	7.02 (1.51-32.68)	-
<b>Migrän med aura</b>	2.27 (1.61-3.19)	2.16 (1.53-3.03)	2.25 (1.53-3.33)
<b>Migrän utan aura</b>	1.83(1.06-3.15)	1.23 (0.90-1.69)	1.24 (0.86-1.79)

Adapterad från de Falco et al. Neurol Sci. 2015;36: S57-S60)



# Migrän och risk för intracerebral blödning

- Mindre tydligt samband jämfört ischemisk stroke



Ref: Sacco et al. Stroke, 2013 Nov;44(11):3032-8

## Migraine and risk of stroke: a national population-based twin study

Maria Lantz,<sup>1</sup> Johanna Sieurin,<sup>2</sup> Arvid Sjölander,<sup>2</sup> Elisabet Waldenlind,<sup>1</sup> Christina Sjöstrand<sup>1</sup> and Karin Wirdefeldt<sup>1,2</sup>

---

- Data från svenska tvillingregistret, 53 400 individer, medelålder vid inklusion 45,3 år. Migrändiagnos utifrån enkät inkluderande frågor om återkommande huvudvärk.
- 16.2 % hade någon form av migrän (n=8 635), 6.7% migrän med aura (n= 3 553).
- Uppföljning mot nationella patientregister avseende stroke (ischemisk stroke och blödning). Medel uppföljningstid 11,9 år.
- Totalt 1297 utfall av stroke (ischemi el blödning)



Table 2

Estimated hazard ratios with 95 % confidence intervals for total stroke, ischaemic stroke and haemorrhagic stroke related to migraine status

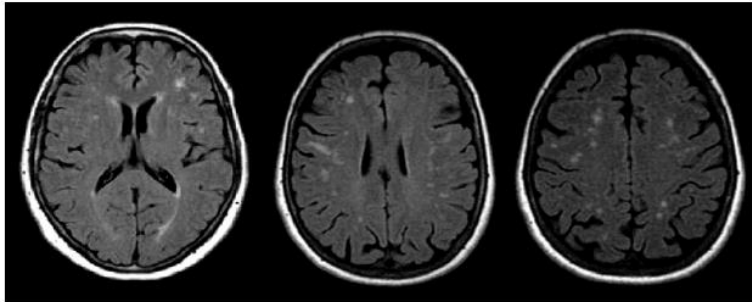
	Events (n)	Gender adjusted HR (95 % CI)	P	Multivariable adjusted <sup>a</sup> HR (95 % CI)	P
<b>Total stroke</b>					
No migraine headache	1126	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Any migraineous headache	171	1.07 (0.91–1.26)	0.39	1.04 (0.89–1.23)	0.59
Migraine with aura	70	1.27 (1.00–1.62)	0.05	1.20 (0.93–1.53)	0.15
Non-aura migraineous headache	101	0.97 (0.79–1.19)	0.78	0.96 (0.78–1.19)	0.72

- Trend till ytterligare ökad risk hos patienter under 50 års ålder samt hos kvinnor.
- Analys av tvillingpar diskordanta för migrändiagnos ger stöd för att ärftlighet eller tidiga miljöfaktorer kan bidra till ökad risk.

# Varför minskad risk i våra data?

- Populationsbaserat urval
- Diagnostisering av migrän → Enkät beroende på symtom fångar även de med lindrigare migrän. Tidigare studier använt sig av diagnos utifrån nationella patientregister eller doktorsverifierad migrän.
- Oklart om aktiv migrän samt anfallsfrekvens.

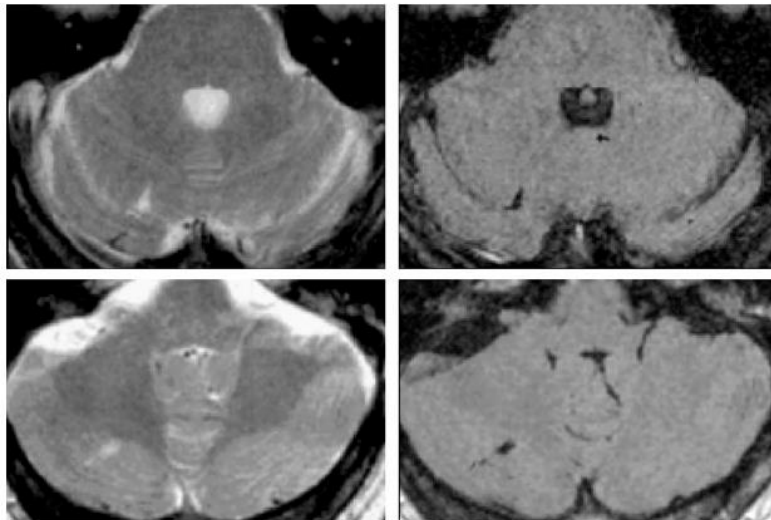
# Migrän och vitsubstansförändringar



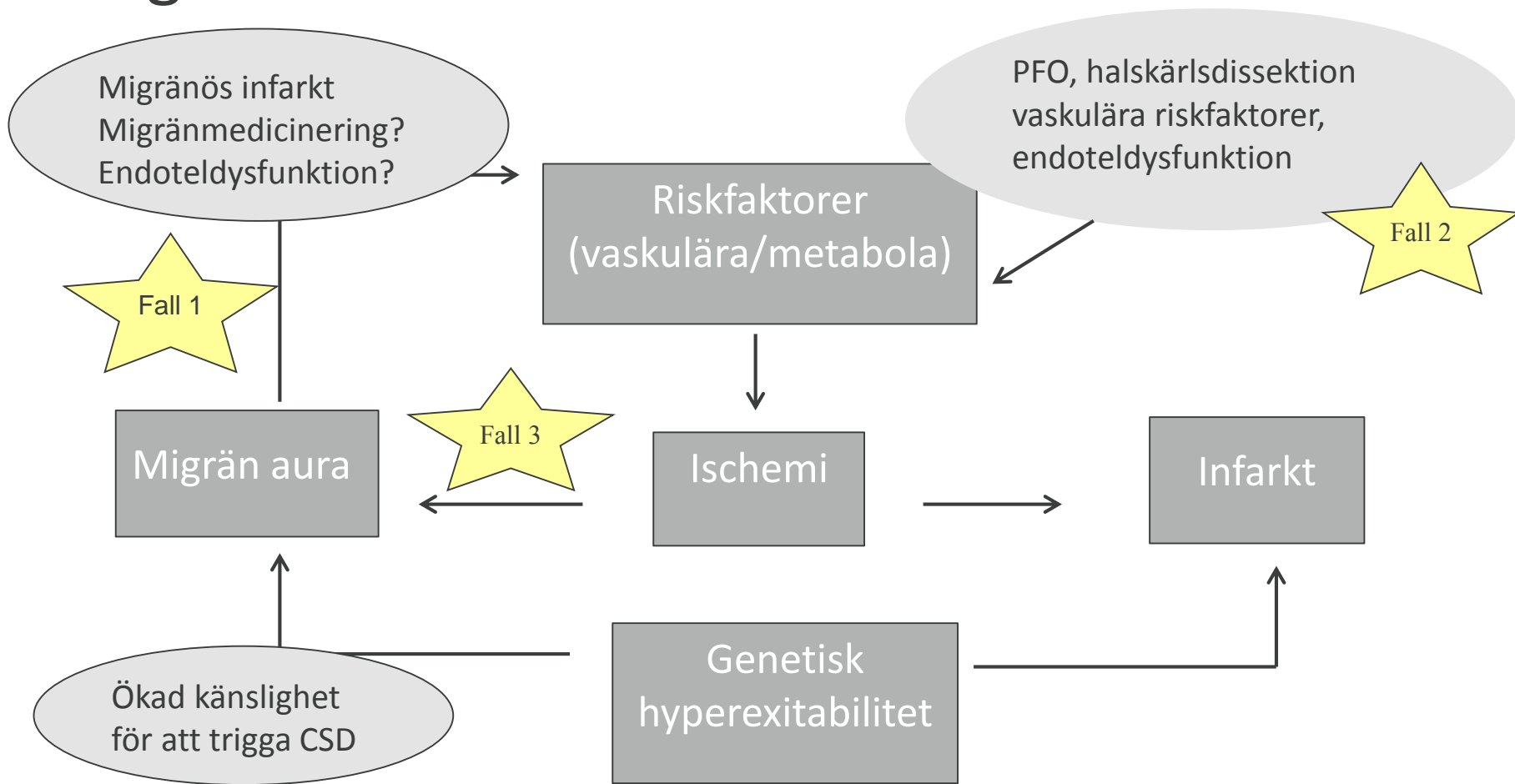
4x ökad risk för WML hos migräniker jmf icke-migräniker

Ökad risk för infarkter i bakre cirkulationen.

Risk kopplat till anfallsfrekvens - ffa om  $> 1$  anfall/månad.



# Föreslagna mekanismer bakom associationen migrän - stroke



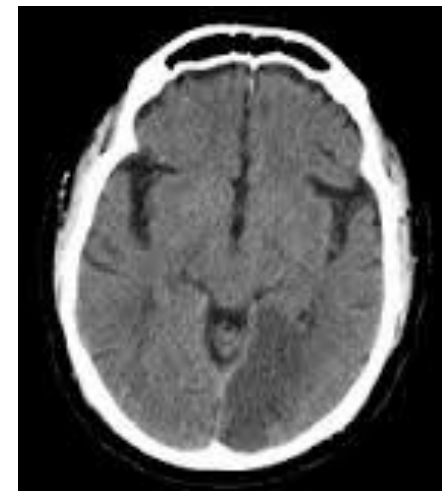
Adapterad från Mawet et al., Cephalalgia 2014.

# I. Migränös infarkt - en sällsynt orsak till ischemisk stroke.

< 1 % av all ischemisk stroke. Per definition - enbart om tidigare känd migrän med aura.

## Diagnostiska kriterier:

- A . Attack hos en patient med ***känd migrän med aura***, som startar som ett typiskt migränanfall, förutom att minst ett symptom varar längre än 60 minuter.
  - B. Neuroradiologi visar lesion i motsvarande område.
  - C. Ingen annan identifierbar genes
- Vanligaste presentation – occipital infarkt efter inledande visuellt scotom.



## II. Ökad förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer hos migräniker

- Migräniker mer benägna att röka, vara överviktiga, hypertoniker och ha försämrade blodfetter.
- Ökad risk för stroke ffa kopplat till rökning.
- Data från Women Health Study visat högst risk för stroke hos de med lägst Framingham score. Ref. Kurt et al. BMJ. 2008;337:a636.



### III. Association till andra tillstånd som ökar risken för stroke - Dissektion

- Vanlig orsak till stroke hos unga
- Association mellan migrän och halskärlsdissektion, framför allt migrän utan aura.
- Data från Italian Projekt on Stroke (prospektiv cohort-studie inkl 2487 individer, 1:a gångs infarkt, 18-45 år);  
OR, 1.44 (95% CI, 1.11-1.88)  
De Giuli et al. JAMA Neurology 2017 May 1;74(5):512-518
- Oklar genes, ev gemensam ärftlighet eller endoteldysfunktion.

### III. Association till andra tillstånd som ökar risken för stroke - PFO

- Finns hos ca 25% av normalbefolkningen.
- Ökad förekomst hos patienter med migrän med aura.
- Associerat med kryptogen stroke, risk för paradoxal embolisering

#### Orsakssamband el slump?

- Mikroembolier genom PFO → kan trigga CSD.
- Shunt hypotesen; vasoaktiva substanser (tex 5-HT) undgår nedbrytning i lungcirkulationen → kan trigga CSD

# Ökad förekomst av PFO hos patienter med kryptogen stroke och samtidig migrän

Nyligen publicerad studie på patienter med kryptogen stroke;

- Bland icke-migräniker 59% hade PFO
- Migräniker 79 % och om högfrekvent aura 93%

Ref: West et al., Stroke 2018 May;49(5):1123-1128

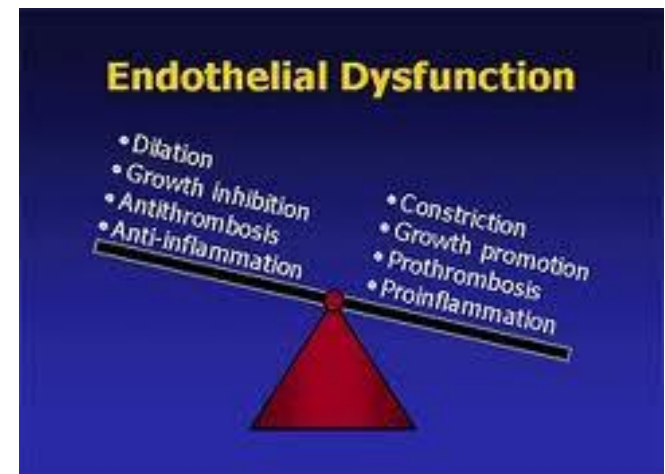
### III. Association till andra tillstånd som ökar risken för stroke - Endoteldysfunktion

Utvecklas med stigande ålder och närvaro av kardiovaskulära riskfaktorer. Tidigt steg i utveckling av arteroskleros.

Leder till försämring av endotelberoende vasodilatation

Endotelcellsaktivering → frisättning av pro-inflammatoriska och pro-trombotiska faktorer.

Oberoende prediktor för framtida kardiovaskulära händelser.



# Är endotelfunktion påverkad vid migrän?

Upprepade studier visat på koppling mellan migrän och nedsatt endotelfunktion, både som orsak till och en konsekvens av migrän.

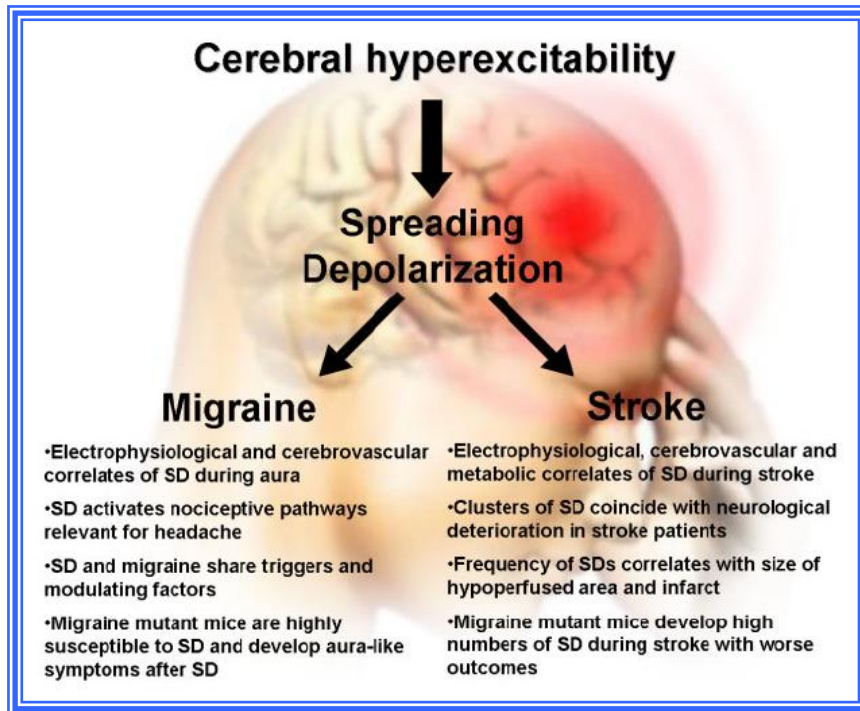
Nedsatt vaskulär vasoreaktivitet hos patienter med migrän

Ökade nivåer av biomarkörer för endoteldysfunktion- även setts hos patienter med nydedbuterad migrän.

Varierande resultat, ofta små studier och användning av olika tekniker för att mäta vasoreaktivitet/olika biomarkörer.

Ref: Tietjen et al. Cephalalgia. 2009;29(9):987-96

# IV. Ökad känslighet för ischemisk skada?



Experimentella data från djurstudier på möss med FHM1 antyder ökad känslighet för ischemi och risk för större infarktutveckling.

Ref: Eikermann-Haerter et al. Circulation. 2012;125:335–345

Ökad förekomst av ”no mismatch” hos strokepatienter med migrän aktuella för reperforationsbehandling.

Ref: Pezzini et al. Stroke 2018 Mar;49(3):573-578

## V. Effekt av triptanbehandling?

- Vasoaktiva egenskaper. Bör ej användas av patienter med okontrollerad hypertoni, IHD.
- Ingen ökad risk för stroke hos migräniker kopplat till samtidig beh med triptaner. Velentgas et al Headache. 2004;44(7):642-51

# Sammanfattning

- Ökad risk för stroke och kardiovaskulära händelser vid migrän, gäller ffa migrän med aura. Flertalet studier har inte visat ökad risk för migrän utan aura.
- Låg absolut risk!
- Sannolikt multifaktoriell genes.
- Ev koppling till anfallsfrekvens