



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Hvilke faktorer påvirker sannsynligheten for årstidsvariasjon ved migrene?

Aleksander Wilhelmsen

MED 3950 Masteroppgave profesjonsstudiet i medisin juni 2017, kull 2012.

Veiledere: Svein Ivar Bekkelund og Kai Ivar Müller



Forord

Først og fremst en stor takk til mine veiledere Svein Ivar Bekkelund og Kai Ivar Müller. Jeg skylder dem stor takk for muligheten til å gjennomføre dette prosjektet. Ikke bare fordi de takket ja til å veilede meg, men også at jeg fikk mye god hjelp og råd til å velge problemstilling innenfor et tema jeg interesserer meg for, men ikke minst at jeg fikk benytte meg av det materialet som de hadde samlet inn over de siste 2-3 årene. Uten denne tilgangen hadde det vært umulig for meg å gjennomføre en slik studie på et slikt utvalg. Videre har jeg fått hjelp og råd i forhold til valg av statistiske metoder, analyse og diskusjon av funn og gjennomgang og revisjoner av selve oppgaveteksten. Spesielt takk til Svein Ivar Bekkelund for at han alltid har vært tilgjengelig for rask veiledning på kort varsel når jeg har stått fast, noe jeg har gjort ofte.

Jeg vil og takke min samboer Amila Resulbegovic for gode innspill i arbeidet med prosjektet, og min mor, Bjørg Wilhelmsen, for å ha lest korrektur på oppgaven.

Migrene var noe jeg bestemte meg for allerede 2. studieår at jeg ønsket å skrive om. Det er en spesiell sykdom da den ikke er farlig, men likevel fører til store mengder lidelse, tapt livskvalitet og kostnader både for den enkelte og samfunnet. Forskning på migrene og hodepinesykdommer er et enormt felt, noe jeg har fått erfare ved gjennomgangen av litteraturen, men dersom den sakte men sikkert drives framover av bidrag fra enkeltprosjekter er det kanskje i framtiden håp om å gi lindring til dem som lider.

Selv om det for meg var en gavepakke å benytte materiale som allerede var samlet inn var det samtidig et aktivt valg. Alternativet var å samle inn data selv, men omfanget kunne aldri blitt i nærheten av det samme og oppgaven måtte ha hatt et annet fokus.

Igjen, stor takk til alle som har hjulpet meg.

Bodø, juni 2017
Aleksander Wilhelmsen

1 INNHOLDSFORTEGNELSE

1.1	Hva er migrene?.....	1
1.1.1	Migrene uten aura.....	1
1.1.2	Migrene med aura.....	2
1.1.3	Kronisk migrene.....	3
1.2	Patofysiologi.....	3
1.3	Migreneutløsende faktorer.....	5
1.4	Årstidsvariasjon og lys som anfallsutløsende faktor.....	7
1.5	Oppfattelse av lys og behandling av lysinntrykk.....	8
1.6	Hypothalamus og nucleus suprachiasmaticus.....	9
1.7	Valg av problemstilling og formål med oppgaven.....	10
2	Materiale og metode.....	10
2.1	Innhenting av datamateriale.....	10
2.2	Arbeidsprosessen.....	11
2.3	Litteratur og kunnskapsgrunnlag.....	12
2.4	Innsamling av materiale.....	12
2.5	Variabler.....	13
2.6	Statistiske metoder.....	13
3	Resultater.....	14
4	Diskusjon.....	16
4.1	Generell diskusjon.....	16
4.2	Utfordringer knyttet til triggere.....	21
4.3	Hvordan kan funnene brukes videre?.....	22
4.4	Sterke og svake sider ved oppgaven.....	23
5	Konklusjon.....	25
6	Referanser.....	26

Sammendrag

Bakgrunn: I flere tidligere undersøkelser er det påvist at noen migrenepasienter framviser en årstidsvariasjon i sin anfallsfrekvens. Noen har mer anfall på sommeren, andre på vinteren. Videre er det gjort studier som spesifikt har sett på slik årstidsvariasjon på migrenepasienter som bor nord for polarsirkelen. Denne populasjonen har vært spesielt interessant å undersøke siden det er nærliggende å tenke at naturlig lys kan spille inn hos en gruppe med årstidsvariasjon og nord for polarsirkelen er årstidene vesentlig mer markert med lys og mørke hele døgnet i de respektive tidene på året. Fra tidligere er det bl.a. kjent at det synes å være en sammenheng mellom å ha sollys som trigger og årstidsvariasjon i denne gruppen. Da hypothalamus er integrerende senter for flere funksjoner som kan tenkes å spille inn, bl.a. lysinntrykk, ønsket man å se om noen karakteristika kunne knyttes opp mot dette organet.

Formål: I denne oppgaven ønsket man å undersøke hvilke variabler som påvirker sannsynligheten og hvilke karakteristika som kjennetegner personer med migrene som rapporterer årstidsvariasjon, og som et delmål se om noen av disse kan relateres til hypothalamus' funksjon.

Metode: Man har sett på sammenhengen mellom ulike variabler og årstidsvariasjon hos pasienter med migrene i Nord Norge. Grunnlaget var et datamateriale samlet inn fra 2012 til 2015 i forbindelse med et annet forskningsprosjekt.

Resultat: Det er signifikant sammenheng mellom det å ha årstidsvariasjon i sin migrenefrekvens og det å bruke triptaner, ha hypertensjon, arbeide fulltid, synsaura, sollys som trigger og interiktal lysfølsomhet. Men bare sollys som trigger og triptanbruk beholder sin signifikans når man korrigerer for andre avhengige variabler i regresjonsanalysen.

Konklusjon: Studien dokumenterer at det å ha sollys som trigger påvirker sannsynligheten for å ha årstidsvariasjon. Studien dokumenterer en sannsynlig sammenheng mellom interiktal lysfølsomhet og synsaura og det å ha årstidsvariasjon. Signifikant sammenheng med bruk av triptaner kan indikere mer alvorlig sykdom hos denne gruppen. Funnene kan tyde på funksjonsforstyrrelser i hypothalamus, i synsbarken eller forbindelsene mellom dem.

1.1 HVA ER MIGRENE?

Migrene er en vanlig, ufarlig episodisk, primær hodepinesykdom som kjennetegnes av intens hodepine ofte ledsaget av lyd/lysskyhet, lydoverfølsomhet, kvalme, intoleranse for fysisk aktivitet, og i noen tilfeller forvarselssymptomer (prodromer) og/eller innledende symptomer (aura) som kommer før hodepinen (1).

Migrene er rangert som nr. 7 i spesifikk årsak til uførhet i Global Burden of Disease Survey 2013 (2), og nr. 3 for dem under 50 (3). I en befolkningsstudie fra Nord-Trøndelag ble prevalensen estimert til å være henholdsvis 15% for kvinner og 7% for menn (4), og prevalensen på verdensbasis er større enn diabetes, epilepsi og astma til sammen (5). I England viser undersøkelser at over halvparten av personer med migrene har anfall minst én gang månedlig, hvor over 80% av disse rapporterer alvorlig eller svært alvorlige smerter (5). I England estimerer man at primære hodepinesykdommer, som migrene er en vesentlig del av, koster samfunnet 5 milliarder pund (ca. 55 milliarder kroner) årlig (5). Migrene er således kilde til vesentlig subjektiv lidelse og samfunnsmessige utfordringer både økonomisk og sosialt (1). Forskning på migrene og utvikling av mer effektiv behandling og/eller forebygging kan gi store økonomiske og sosiale gevinster.

The International Classification of Headache Disorders, 3 Edition (beta) (ICHD-3) deler migrene inn i 6 hovedkategorier. I denne oppgaven vil jeg omtale de 2 hyppigste formene: migrene uten aura og migrene med aura, i tillegg gis en definisjon av kronisk migrene. Jeg gir her en kort omtale av de tre formene på bakgrunn av klassifikasjonskriteriene ICHD-3 (1). Hodepinesykdom hvor anfallene varer mellom 4 og 72 timer, som er tilbakevennende og hvor etiologien er ukjent. Hodepinen beskrives ofte som pulserende med smerte av moderat til sterk intensitet, kan forverres ved fysisk aktivitet og som ensidig. Kan være assosiert med kvalme og/eller foto- og fonofobi. Videre kreves det 5 slike anfall før diagnosen kan stilles (1). Tabell 1 viser diagnosekriteriene for migrene uten aura.

1.1.1 Migrene uten aura

Hodepinesykdom hvor anfallene varer mellom 4 og 72 timer, som er tilbakevennende og hvor etiologien er ukjent. Hodepinen beskrives ofte som pulserende med smerte av moderat til sterk intensitet, kan forverres ved fysisk aktivitet og som ensidig. Kan være assosiert med

kvalme og/eller foto- og fonofobi. Videre kreves det 5 slike anfall før diagnosen kan stilles (1). Tabell 1 viser diagnosekriteriene for migrene uten aura.

Tabell 1. Diagnosekriterer for 1.1 migrene uten aura i henhold til ICHD-3.

A. Minst fem anfall som oppfyller kriteriene B-D
B. Anfallene varer 4-72 timer (uten behandling eller uvirksom behandling)
C. Hodepinen har minst to av følgende fire karakteristikk: <ol style="list-style-type: none">1. Unilateral lokalisasjon2. Pulserende kvalitet3. Moderat eller alvorlig intensitet4. Forverring av eller fører til unngåelse av rutinemessig fysisk aktivitet
D. Ved hodepine minst en av følgende: <ol style="list-style-type: none">1. Kvalme og/eller oppkast2. Fotofobi og fonofobi
E. Kan ikke forklares bedre av en annen diagnose fra ICHD-3

1.1.2 Migrene med aura

Tilbakevennende anfall, som varer i minutter, av fullt reversible, unilaterale, visuelle, sensoriske eller andre symptomer fra sentralnervesystemet som vanligvis utvikles gradvis og som vanligvis etterfølges av hodepine og migreneassosierte symptomer (1). Ca. 25-33% av dem med migrene opplever slike aurafenomener (6, 7, 8). Synsaura er vanligst, hvor over 90% opplever synsforstyrrelser, dernest sensorisk aura og aura med talevansker (1).

Forvarslende (prodromer) symptomer kan starte timer til dager før et anfall og skal skilles fra aura (1). Eksempler på slike symptomer er fatigue, vansker med konsentrasjon, stiv nakke, foto- og fonofobi, kvalme, gjesping og blekhet (1). Diagnosekriteriene for migrene med typisk aura er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Diagnosekriterier for 1.2.1 migrene med typisk aura i henhold til ICHD-3.

A. Minst to anfall som oppfyller kriterier B og C
B. Aura bestående av visuell, sensorisk og/eller språk/tale-vansker, alle fullt reversible, men ingen motor, hjernestamme eller retinale symptomer
C. Minst 2 av de følgende fire karakteristikk: <ol style="list-style-type: none">1. Minst ett aurasymptom som spres gradvis over ≥ 5 min, og/eller to eller mer symptomer som opptrer etterfølgende av hverandre2. Hvert individuelt aurasymptom varer 5-60 min3. Minst et aurasymptom er ensidig4. Aura kommer sammen med, eller etterfølges innen 60 minutter av hodepine
D. Kan ikke forklares bedre av en annen diagnose fra ICHD-3

1.1.3 Kronisk migrene

Migrenehodepine på 15 dager eller mer i måneden og i mer enn 3 måneder og som ikke skyldes medikamentoverforbruk.

Tabell 3. Diagnosekriterier for kronisk migrene i henhold til ICHD-3.

A. Hodepine som oppfyller kriteriene C og D for 1.1 migrene uten aura i henhold til ICHD-3 på ≥ 15 dager per måned i >3 måneder.

B. Skyldes ikke andre sykdommer.

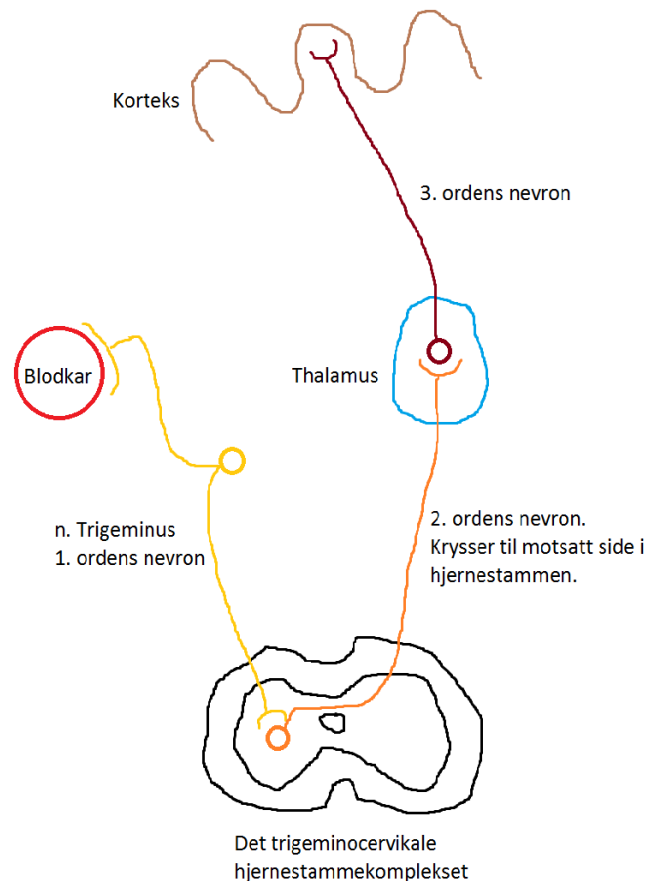
Studiepopulasjonen er valgt ut med bakgrunn i kriterier fra ICHD-2. ICHD-3 kom ut i betaversjon i 2013. Det er ingen forskjeller på 1.1 migrene uten aura fra ICHD-2 og ICHD-3. For 1.2.1 migrene med typisk aura er det under bokstav B spesifisert at motoriske, retinale eller symptomer fra hjernestammen ikke hører hjemme under denne klassifiseringen. Bokstav D i ICHD-2 er flyttet under bokstav C-4 og dette er derfor ikke lenger et obligat krav i ICHD-3.

1.2 PATOFYSIOLOGI

Lenge gikk man ut ifra at migrenehodepine skyldtes at blodkarene trakk seg sammen og utvidet seg. Man antok at migrene skyldtes vasokonstriksjon som førte til hypoksemi og aurasymptomer og at det var etterfølgende smertefull vasodilatasjon i cerebrale kar som forårsaket hodepinen. Dette ble kalt den vaskulære teorien bak migrene og dominerte diskusjonen fram til slutten av 1980-årene, men ble etter hvert forlatt da man så at hverken hodepinen eller auraen korresponderte med endringene i kaliber på blodkarene (6, 8). Den alternative nevrogene teorien forsøker å forklare disse forandringene som noe sekundært til nevronal dysfunksjon og at sykdommen er et resultat av sykdom i selve hjernen (1, 6, 8). Likevel er sannsynligvis patofysiologien ved migrene meget kompleks, og det er lite trolig at ett område endo- eller eksogent kan pekes på som sykdommens origo, men at migreanfallet er et slags minste felles multiplum for en rekke disponerende faktorer (6). Likevel kan man si at personer med migrene skiller seg fra resten av befolkningen på den måten at de opplever gjentatte aktiveringer av smertebaner i ansikt, hode og nakke. Migrene anses som en primær hodepine, og aktiveringene har ikke bakgrunn i noen identifiserbar patologisk prosess, det være seg tumor, inflammasjon eller andre strukturelle abnormaliteter (6). Det er også verdt å

nevne at det er stor enighet i litteraturen om at migrene er en arvelig sykdom, hvor det er vanligere med migrene dersom man har førstegrads slektninger med tilstanden (6, 8, 9).

Når man snakker om hovedsymptomet ved migrene, selve hodepinen, kommer denne trolig som følge av upassende aktivering av det trigeminocervikale smertesystemet. Per dags dato har man ikke lyktes med å identifisere en enkelt mekanisme felles for alle med migrene som aktiverer dette systemet, men bevisene peker i retning av en perifer aktivering av nociseptive nevroner i den oftalmiske grenen av n. trigeminus som forsyner dura mater og intracerebrale kar. Beviser på dette inkluderer 5-HT agonister som for eksempel Sumatriptan som er effektiv på hodepinen hos mange og som ikke krysser blod-hjerne-barrieren og dermed må virke perifert (6). Videre skjer en sekundær aktivering og sensitivisering av 2. ordens nevroner i hjernestammen og subjektiv oppfattelse av smerte ved aktivering av 3. ordens nevron og somatosensorisk korteks (8) (figur 1).



Figur 1. Forenklet tegning av elementer i det trigeminocervikale hjernestammekomplekset og grunnlaget for oppfattelse av hodepine. Tegnet av forfatter etter tilpassing fra (9, 10)

Samtidig har man siden 40-tallet vært klar over fenomenet kortikalt spredende depresjon (KSD), som ble oppdaget etter forsøk på rotter og som sannsynligvis har en ekvivalent i mennesket og som kan forklare migreneauraen (8). Dette er kort forklart en kortikalt spredende bølge av eksitasjon og depolarisering som sprer seg i nevronene i korteks med en hastighet av 2-5 mm i minuttet (7, 8). Endringer i metabolsk aktivitet i nevronene forklarer sannsynligvis endringer i blodstrøm som observeres ved et migreaneanfall, som nevnt ovenfor.

Når denne bølgen av eksitasjon skjer i occipitallappen og visuelle korteks, korrelerer den med spredningen av et klassisk synsauraanfall (7). Noen forfattere mener at pro-inflammatoriske peptider, som substans P og kalsitoningrelatert peptid (CGRP) som frigis fra trigeminocervikale nerveendinger som følge av et stimuli, eksempelvis KSD, induserer vasodilatasjon og lekkasje av plasmaproteiner ut av blodkarene og at dette igjen igangsetter hodepine ved at dette stimulerer nerveendingene (6, 7, 8). I samme seanse kan man tenke seg at personer med migrene også har slik KSD, men at det skjer i en del av hjernen som ikke gir pasienten subjektive symptomer (6, 11). Ifølge ICHD-3 har regional måling av blodstrøm ikke vist noen endringer som kan peke på at KSD er et fenomen som skjer hos dem med migrene uten aura, men noen nyere studier kan peke i annen retning (1). Disse to modellene kan likevel bare forklare deler av migrenesyndromet, og det eksisterer ingen absolutt kunnskap om hvordan og i det hele tatt om, KSD kan aktivere det trigeminocervikale kompleks, selv om den kronologiske nærheten ved at migrenepasienter med aura ofte har etterfølgende hodepine kan tale for dette.

Det kan være nyttig å dele migrenens patofysiologi i 3 deler (6):

- Faktorer som initierer et anfall.
- Aktivering og overføringen av signaler i afferente, trigeminale nevroner.
- Modulering og effekt av gjentatt og hyppig aktivering av nevroner innad i CNS som mottar signaler fra trigeminus.

I denne oppgaven vil jeg i denne teksten gjøre rede på faktorer som initierer et anfall.

1.3 MIGRENEUTLØSENDE FAKTORER

Migreneutløsende faktorer, heretter kalt triggere, har blitt definert som «faktorer som alene eller i kombinasjon, induserer hodepineanfall i mottakelige individer» (12). En rekke triggere for migrene har blitt identifisert, og en studie med 1750 deltagere viste at $\frac{3}{4}$ av disse kunne rapportere migreanfall med minimum én trigger (13). Følgende triggere ble rapportert: stress, hormoner hos kvinner, fasting, vær, søvnforstyrrelser, parfyme eller lukt, nakkesmerter, lys, alkohol, røyk, sove lenge, varme, mat og trening (13). Hvor ofte en trigger utløste et anfall varierte sterkt, fra av og til, til svært ofte. Når deltakerne ble spurt om å

identifisere triggere fra en liste steg tallet på dem som kunne rapportere trigger til 94,6% (13). Gjennomsnittlig antall triggere var 6,7 per pasient (13).

Hva som er patofysiologien til hvordan triggere utløser anfall er sannsynligvis meget kompleks og utenfor området til denne oppgaven. I tillegg kan forklaringen variere mellom de enkelte triggerne. Samtidig er det viktig å ha i bakhodet når man omtaler triggere at disse ofte kan være vanskelig å skille fra såkalte migreneprodromer, at sterkt lys som trigger kan være en del av selve anfallet som ved fotofobi eller at flere triggere opptrer samtidig som f.eks. Kelman er inne på i sin artikkel (13). Andre forfattere har også vært inne på hvordan kvantiteten og kvaliteten ved de forskjellige triggerne ofte er lite undersøkt, bl.a. hvor mye trigger man utsettes for eller hvor lang tid det tar fra man utsettes til anfallet starter og hvordan flere triggere ofte virker sammen, f.eks. stress og sult (14), eller at menstruasjon hos kvinner kan medføre ønske om en spesifikk type mat (12). Det snakkes også om hvordan forholdene må ligge til rette for at en trigger skal kunne virke anfallsutløsende, da ofte omtalt som «milieu intérieur» eller «the perfect storm» (14, 15).

I studien nevnt ovenfor opptrådte lys som eneste triggerfaktor henholdsvis 38,1% og 6,9% for kategoriene «av og til» og «svært ofte» (13). Det kommer her ikke fram hva som menes med lys, eller hvor sterkt dette lyset må være. I en annen undersøkelse som forsøkte å kartlegge prevalens og type triggere i en klinisk populasjon var det 7% som rapporterte «sterkt lys» som triggerfaktor (16). Tekatas og Mungen så spesifikt på sammenhengen mellom sollys og utvikling av migreaneanfall på en subgruppe migrenepasienter hvor sollys var den eneste kjente triggerfaktoren for migrene. Her rapporterte deltakerne årstidsvariasjon i forhold til hvor lang tid som gikk fra eksponering for sollys og utvikling av hodepine, henholdsvis 5-10 minutter på sommeren og 60 minutter på vinteren (17). I en annen nordnorsk studie ble det rapportert flere sollys-induserte anfall på solrike dager, men ingen variasjon i årstid (18). I en studie fra 2010 som spesifikt så på migrenepasienter med aura opptrådte forskjellige former for lys som den nest hyppigste anfallsutløsende faktoren (19).

1.4 ÅRSTIDSVARIASJON OG LYS SOM ANFALLSUTLØSENDE FAKTOR

Med årstidsvariasjon menes en endret anfallsfrekvens i de forskjellige årstidene som ikke kan tilskrives tilfeldighet. Fenomenet er kjent fra tidligere og har vært fokus i flere studier (20, 21, 22, 23, 24, 25)

Nord for polarsirkelen har solen et syklisk mønster hvor antall timer dagslys er vesentlig lengre på sommeren i forhold til den sørlige halvkule. Samtidig er antall timer dagslys her mindre på vinteren sammenlignet med områder sør for polarsirkelen. Dersom den totale lysbelastningen/sollys er en viktig triggerfaktor for en undergruppe migrenepasienter, vil mennesker som bor under disse forholdene være en naturlig gruppe å undersøke. Dersom sollys er den eneste triggerfaktoren hos denne gruppen vil en logisk slutning være å forvente nedgang i anfallsfrekvensen i den mørke årstiden med vesentlig mindre soleksponering, eventuelt en motsatt effekt dersom sollys virker som en beskyttende effekt hos dem med mer anfall i den mørke årstiden.

Det er gjort flere undersøkelser på migrenepasienter nord for polarsirkelen. Det er blant annet påvist statistisk signifikant årstidsvariasjon med mer anfall i den lyse årstiden for pasienter med migrene, og mer anfall av hodepine i den mørke årstiden for ikke-migrenøs hodepine (21). I en annen studie ble det påvist at nesten halvparten (47%) av deltakere med migrene med aura hadde økt frekvens av anfall i den lyse årstiden, mens bare 17% av deltakere med migrene uten aura rapporterte økning i den lyse årstiden. Ingen av gruppene hadde økning i den mørke årstiden (24). En annen studie påviste også årstidsvariasjon, men da bare i gruppen migrene med aura og ikke deltakere uten aura. Førstnevnte gruppe hadde flere anfall i den lyse årstiden, men denne forskjellen forsvant da man korrigererte for insomni, og forfatterne konkluderte med at det var insomni i den lyse årstiden som var årsaken til variasjonen og ikke lysmengden (25). I en studie av Bekkelund et al. påviste man ingen årstidsvariasjon blant uselekterte migrenepasienter, men en undergruppe som spesifikt rapporterte sollys som trigger fant man signifikant høyere frekvens på anfall i den lyse årstiden (18).

Også på befolkningspopulasjoner sør for polarsirkelen har man påvist sesongvariasjon. I en studie fra USA over en 20-årsperiode var antall innleggelser for migrene størst på våren (23).

I en studie fra 2006 på italienske barn ble det observert både en cirkadisk variasjon i form av mer anfall på ettermiddagen og tidlig morgen og en årstidsvariasjon med mer anfall mellom november og januar, med minst anfall i juli. I denne studien ble det postulert at stress i skolehverdagen lå til grunn siden den påviste årstidsvariasjonen faktisk fulgte skoleåret (26). En annen studie fra samme land har også vist årstidsvariasjon, da med mest anfall i januar (27).

Selv om forskningen til nå ikke entydig peker i samme retning er det sannsynlig at det i hvert fall i en undergruppe av de med migreneaura og de som spesifikt nevner sollys som trigger framviser en årstidsvariasjon i sin anfallsfrekvens. Hva som er årsakssammenhengen for en slik mekanisme er foreløpig ukjent

1.5 OPPFATTELSE AV LYS OG BEHANDLING AV LYSINTRYKK

Lys treffer de lyssensitive cellene på øyets netthinne, respektive staver og tapper og informasjonen ledes deretter videre gjennom n. opticus, krysser i synsnervekrysningen og fortsetter videre under nytt navn, tractus opticus, til corpus geniculatum laterale som ligger i thalamus hvor de har synapser. Videre danner fibrene synsstrålingen som ender bakerst i occipitallappen i et område kalt area striata. Nevronene her er ordnet i et slags èn-til-èn-forhold i forhold til fotoreseptorene i retina (28, p. 252). Dette gjør at et spesifikt område i area striata representerer et spesifikt område i synsfeltet, og vice versa (9, 28). Dette har man også bekreftet eksperimentelt ved å stimulere disse områdene med en tynn elektrode, med dertil oppfattelse av lysglimt i korresponderende område for pasienten. Svulster eller andre irritanter for disse nevronene kan derfor framkalle subjektiv oppfattelse av lys i synsfeltet og det er postulert at KSD i area striata er bakgrunnen for oppfattelsen av lys eller synsforstyrrelsene (flimmerskotom), som mange pasienter med migrene opplever under et anfall (28, p. 255).

Likevel ender ikke alle fibre fra retina i dette området. Noen fibre sender informasjon som ikke er med i selve dannelsen av et synsinntrykk. Noe av informasjonen brukes til styring av ulike reflekser, regulering av pupillestørrelse basert på lysinntrykk o.l. I tillegg sender noen spesialiserte fibre informasjon om lysmengden i omgivelsene til en spesifikk del av hjernen kalt Hypothalamus (28, p. 255).

1.6 HYPOTHALAMUS OG NUCLEUS SUPRACHIASMATICUS

Hypothalamus er en liten del av hjernen i veggen av 3. ventrikkel (28) og som hos mennesket veier ca. 4-5 g (29). Hypothalamus har som hovedoppgave å være overordnet senter for det autonome nervesystemet og det endokrine systemet. Dette setter organet i en særstilling i forhold til å opprettholde homeostasen. For å utføre denne oppgaven mottar hypothalamus afferente forbindelser fra ulike deler av kroppen, eksempler er lukt og smak, smerte, blodtrykk, temperatur og eksogene lysforhold. Videre sender den efferente forbindelser til ulike deler av hjernen, hovedsakelig hypofysen, autonome preganglionære nevroner, somatisk-efferente nevrongrupper og høyere deler av sentralnervesystemet (28, pp. 463-5).

I fremre del av hypothalamus ligger nucleus suprachiasmaticus (NSC). Dette er en liten bilateral kjerne som ligger, slik navnet tilsier, like ovenfor synsnervekrysningen (chiasma). Flere kroppsfunksjoner viser døgnvariasjoner, såkalte cirkadiske rytmer, bl.a. blodtrykk, kroppstemperatur, våkenhet og stemningsleie. Som nevnt er det NSC som har den overordnende kontrollen på disse rytmene. NSC fungerer som en indre biologisk klokke med en innebygd rytmisitet, men som kan finjusteres ved lysstimulus fra miljøet (28, p. 474). Bl.a. har man vist at eksperimentell denervasjon av NSC resulterer i tap av cirkadisk rytme for organismen, men ved isolert tap av afferente forbindelser til NSC forsvinner ikke den innebygde rytmisiteten (30).

NSC får sin informasjon om lysmengden gjennom spesialiserte ikke-bildedannende celler (intrinsically photoresponsive Retinal Ganglion Cells – ipRGC) i retina (31) og som overfører denne informasjonen gjennom tractus retinohypothalamicus (28). Disse cellene er forskjellig fra de tidligere nevnte stavene og tappene og man regner med at mennesket har ca. 3000 av disse cellene (28, p. 252). NSC har videre flere efferente forbindelser til andre deler av hypothalamus og kan slik påvirke og synkronisere funksjoner som er nevnt ovenfor (28, 32). Verdt å merke seg er det at NCS framviser årstidsvariasjon i sin størrelse, i det den har lavest volum på sommeren og dobbelt så stor som vanlig på våren (30).

Hypothalamus og NSC har vært nevnt i forskningsartikler over mange år og har også vært tema i en norsk review-artikkel (29). Zurak foreslår i sin artikkel fra 1997 at prodromalfasen ved migrene representerer en funksjonsforstyrrelse i NSC. Det postuleres her at funksjonen kan gjenopprettes innen et tidspunkt og dermed ingen utvikling av migreaneanfall, men dersom

funksjonen ikke gjenopprettes utvikles et anfall (30). Deshmuckh beskriver i en artikkel fra 2006 forbigående dyssynkronisme i NSC og dysfunksjon i hypothalamus som et mulig utgangspunkt for å utvikle anfall. Her beskrives triggerfaktorer som kan tenkes å virke gjennom hypothalamus, bl.a. stress og utmattelse etter stress, plutselig lysstimuli, blinkende lys, sterke lyder og parfyme, hypoglykemi, alkohol og sjokolade, seksuell aktivitet og endringer i søvnmønster (32).

Hvis det er slik at hypothalamus og spesielt NSC spiller en rolle i patogenesen til migrene vil dette være spesielt interessant i forhold til en populasjon som framviser årstidsvariasjon i sin anfallsfrekvens. Dette har også vært tema i tidligere undersøkelser (25). Det vil da i det minste være nærliggende å tro at andre biologiske funksjoner som hypothalamus har en rolle i reguleringen av kan være endret hos dem med årstidsvariasjon.

1.7 VALG AV PROBLEMSTILLING OG FORMÅL MED OPPGAVEN

Jeg ønsker derfor i denne oppgaven å undersøke hvilke variabler som påvirker sannsynligheten og hvilke karakteristika som kjennetegner personer med migrene som rapporterer årstidsvariasjon. Som et delmål i dette vil jeg spesifikt se på faktorer som kan relateres til hypothalamus funksjon. Som nevnt ovenfor er sollys som triggerfaktor vanligere hos dem med årstidsvariasjon i sin migrene (18). Dersom en dysfunksjon i hypothalamus ligger til grunn for årstidsvariasjon, vil det være naturlig å lete etter forskjeller i andre biologiske funksjoner som også styres av hypothalamus hos denne gruppen.

2 MATERIALE OG METODE

2.1 INNHENTING AV DATAMATERIALE

Materialet er i utgangspunktet en del av et forskningsprosjekt som skulle se på forskjellen mellom kliniske konsultasjoner via telemedisin i forhold til vanlige polikliniske konsultasjoner, men som samtidig registrerte variabler knyttet til lysets betydning for årstidsvariasjon av migrene i et delprosjekt. Alle deltakerne ble intervjuet av én av de to opprinnelige forfatterne i nevnte studie, Svein Ivar Bekkelund og Kai Ivar Müller. Svarene ble ført i et standardisert skjema og ført inn elektronisk. I alt var 402 deltakere med, disse var kontinuerlig plukket ut gjennom elektroniske henvisninger mottatt av nevrologisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Studieperioden var fra 30. september 2012 til

30. mars 2015. Pasientene ble kontinuerlig intervjuet slik at det skulle være balanse i forhold til når på året intervjuene ble gjort. Følgende inklusjonskriterier ble brukt:

- Begge kjønn
- Alder 16-65
- Migrenesykdom i henhold til diagnosekriteriene i International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-2)
- Norsk morsmål

Pasienter med trigeminale autonome kefalgier (TAK) eller mistenkt sekundær hodepine (hodepine hvor en underliggende årsak som svulst, infeksjon e.l. kan påvises (9, p. 26)) ble ekskludert.

Det var totalt 557 pasienter som ble forespurt å være med. Det var ikke forskjell i alder og kjønn mellom de som takket nei og de som deltok.

Den opprinnelige studien ble godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (ID 2009/1430/REK), Nord-Norge (REK Nord) og alle deltakerne skrev under på samtykkeskjema før de ble inkludert.

2.2 ARBEIDSPROSESSEN

Jeg tok kontakt med professor og spesialist i nevrologi Svein Ivar Bekkelund på UNN da jeg visste at han hadde forsket en del på området tidligere. Gjennom Bekkelund kom jeg i kontakt med spesialist i nevrologi og overlege ved Nevrologisk og nevrofysiologisk avdeling UNN, Kai Ivar Müller som også driver aktiv forskning på feltet. Vi avtalte at disse to skulle være henholdsvis min hoved- og biveiledere. Videre i prosessen hjalp de meg med å finne en passende oppgave å skrive om, samtidig som de lot meg få benytte materiale som var samlet inn av dem i forbindelse med et annet forskningsprosjekt.

Mot slutten av november 2015 samt vinter og vår 2016 hadde vi møter på UNN hvor vi diskuterte utforming av prosjektbeskrivelse og problemstilling. Etter at jeg flyttet til Bodø, har veiledning foregått over telefon, primært i perioden februar-juni 2017, som også er perioden jeg har arbeidet aktivt med oppgaven. Arbeidet har bestått i å lese seg opp på eksisterende kunnskap om migrene, søk i PubMed og gjennomgang av aktuelle referanser og artikler, arbeid i statistikkprogrammet SPSS, samt aktiv produksjon av oppgaveteksten i Word

og Excel. Jeg har primært fått veiledning i hvordan jeg skal utføre selve den statistiske analysen, valg av statistiske metoder og tolkning av resultater i tillegg til gjennomlesing, råd og pekepinner i selve skriveprosessen.

2.3 LITTERATUR OG KUNNSKAPSGRUNNLAG

For å finne relevante artikler har jeg i hovedsak brukt en bibliografisk søkestrategi i Medlines søkemotor Pubmed. Følgende søkeord ble brukt: «migraine, migraine trigger, migraine lights, hypothalamus, migraine pathophysiology, cortical spreading depression, suprachiasmatic nucleus, hypothalamus, hypothalamus migraine». Ordene ble brukt alene eller i kombinasjon med hverandre. Jeg har forsøkt å bruke artikler som har vært omtalt eller sitert mye. Jeg har i tillegg funnet artikler gjennom referanselister i bøker og referanselister i andre artikler.

Som kunnskapsgrunnlag for sykdommen migrene har jeg brukt Alstadhaug KB, Stovner, L. J. *MIGRENEBOKEN EN MEDISINSK OG KULTURHISTORISK INNFØRING*. Bergen: Fagbokforlaget, 2011 (9).

Som grunnlag i den anatomiske og patofysiologiske fremstillingen har jeg også brukt boken «Sentralnervesystemet» av Per Brodal 5 utgave 2013 mye i prosessen (28).

2.4 INNSAMLING AV MATERIALE

Materialet som er brukt er stilt til disposisjon for meg av Kai Ivar Müller og Svein Ivar Bekkelund. Jeg mottok informasjonen på en fil til bruk i statistikkprogrammet IBM SPSS Statistics (SPSS). Her var informasjonen lagt inn med svar på de enkelte variablene.

I samarbeid med veilederne slo jeg sammen en del variabler for forskjellige typer hodepine (basilar migrene, kronisk migrene, sannsynlig migrene o.l.) til en enkelt variabel for bare migrene. Samtidig har jeg fjernet en del svar hvor deltakerne ikke hadde verken migrene eller blandingshodepine, dette gjelder bl.a. TAK og tensjonshodepine. Samtidig har jeg laget en del nye variabler ved å slå sammen andre, se nedenfor for nærmere beskrivelse.

I arbeidet har jeg benyttet meg av SPSS versjon 24 for arbeidet med variablene og all statistisk analyse av materialet. For produksjon av tabeller og grafisk grensesnitt har jeg brukt Microsoft Excel Office 365 versjon 1704. For å organisere referanser har jeg brukt EndNote X8. For å skrive selve oppgaven har jeg brukt Microsoft Word Office 365 versjon 1704.

2.5 VARIABLER

I oppgaven brukes variabelen årstidsvariasjon. Denne er slått sammen til «ja» med de opprinnelige svaralternativene «Ja, mer anfall i den lyse årstiden», «Ja, mer anfall i den mørke årstiden», «Ja, mer anfall i overgangen til den lyse årstiden», «Ja, mer anfall i overgangen til den mørke årstiden» og til «nei» ved svaralternativene «Nei» og «Nei, ingen månedsvariasjon». Se tabell 8 for dataene før sammenslåing.

Variabelen «Synsaura» er slått sammen til «ja» ved det opprinnelige svaralternativet «Synsaura» og «nei» ved de opprinnelige svaralternativene «Sensorisk aura», «Afatisk aura», «Aura med andre nevrologiske utfall» og «Ingen aura».

The Headache Impact Test (HIT-6) er et spørreskjema som forsøker å måle i hvor stor grad hodepinen påvirker hverdagslige aktiviteter. Skjemaet er delt i 6 kategorier, smerte, sosial funksjon, daglig funksjon, vitalitet, kognitiv funksjon og psykisk stress og hvor pasienten angir 5 forhåndsdefinerte svar på disse kategoriene, henholdsvis «aldri», «sjeldent», «noen ganger», «veldig ofte» eller «alltid». Svarene summeres til en score mellom 36 og 78 og hvor en høyere score representerer en større påvirkning av hverdagslige aktiviteter for pasienten (33).

Visuell analog skala (VAS), en numerisk skala fra 0 til 10 hvor pasienten kan angi sin subjektive oppfattelse av smerten hvor 10 representerer en verst tenkelig smerte og 0 representerer fravær av smerte (9, p. 238).

Variabelen blandingshodepine består av dem som har migrene etter kriteriene i ICHD-2, men samtidig en annen primær hodepine.

2.6 STATISTISKE METODER

For inspeksjon av normalfordeling er det brukt chi-kvadrat (X^2 -test) ved kategoriske variabler og uavhengig t-test ved signifikanttesting av numeriske variabler. Logistisk regresjon er brukt for utarbeidelse av odds ratio (OR) og for å se hvordan variablene påvirker hverandre.

Signifikansnivå er satt til 0,05 i alle analyser.

3 RESULTATER

Tabell 4. Demografiske data ved pasienter som har migrene med årstidsvariasjon

Variabel	Ikke årstidsvariasjon n=218	Årstidsvariasjon n= 94	Totalt	P-verdi
Fulltidsjobb, n (%)	147 (67,4)	47 (50)	194	0,004
Deltidsjobb, n (%)	11 (5,0)	10 (10,6)	21	0,070
Kvinne, n (%)	174 (79,8)	69 (73,4)	243	0,211
Antall år utdanning, gj.snitt (SA)	14 (3)	13 (3)	-	0,293
Student, n (%)	28 (12,8)	18 (19,1)	46	0,150
Røyker, n (%)	41 (79,8)	10 (88,4)	51	0,081
Skiftarbeid, n (%)	41 (19,1)	16 (17,2)	57	0,699
Alder, gj.snitt år (SA)	37 (13)	36 (14)	-	0,592

SA, standardavvik.

312 deltagere var med i analysen basert på kriteriene «migrene» eller «blandingshodepine». Av dette var 69 (22%) menn og 243 (78%) kvinner. 94 av de 312 (30,1%) rapporterte årstidsvariasjon, av disse var 69 (73,4%) kvinner. Se tabell 4 for demografiske data og tabell 5 for kliniske karakteristika ved disse deltagerne. Av tabell 5 ser vi at det er flere som bruker triptaner i gruppen med årstidsvariasjon. Det er også flere i denne gruppen som har hypertensjon, men her er utvalget veldig lite.

Tabell 5. Kliniske karakteristikker ved migrenepasienter med årstidsvariasjon.

Variabel	Ikke årstidsvariasjon n=218	Årstidsvariasjon n=94	Totalt	P-verdi
Kun migrene, n (%)	173 (79,4%)	73 (77,7%)	246	0,736
Blandingshodepine, n (%)	45 (20,6%)	21 (22,3%)	66	0,736
Insomni ^a , n (%)	66 (30,3)	32 (34,0)	98	0,511
Mest anfall dagtid, n (%)	170 (78,0)	75 (79,8)	245	0,722
Mest anfall natt, n (%)	9 (4,1)	5 (5,3)	14	0,641
Bruker reseptfri smertestillende	193 (88,5)	81 (86,2)	274	0,558
Bruker smertestillende ^b , n (%)	93 (42,7)	35 (37,2)	128	0,371
Bruker triptaner, n (%)	97 (44,5)	59 (62,8)	156	0,003
Hypertensjon, n (%)	11 (5,0)	13 (13,8)	24	0,008
Smerter nakkemuskelatur ^c , n (%)	111 (50,9)	44 (46,8)	155	0,505
Smerter annen muskelatur ^d , n (%)	70 (32,1)	25 (26,6)	95	0,331
Alder ved debut, gj.snitt (SA)	25 (14)	21 (12)	-	0,083
HIT-6 ved konsultasjon, gj.snitt (SA)	64 (6)	65 (5)	-	0,773
VAS ved konsultasjon, gj.snitt (SA)	7 (2)	7 (2)	-	0,235
BMI, gj.snitt (SA)	26,96 (5,27)	27,02 (5,19)	-	0,730

SA, standardavvik. ^aSøvnvansker i ≤ 3 ganger per uke i minst 1 måned. ^bBruk av smertestillende medikamenter i mer enn 15 dager per måned. ^cSmerter eller stivhet i nakke og/eller skuldermuskelatur som har vart i over 3 måneder sammenhengende. ^dSmerter eller stivhet i muskelatur utenom nakke eller skuldre som har vart i over 3 måneder sammenhengende.

Tabell 6. Kliniske variabler relatert til migrene

Variabel	Ikke årstidsvariasjon n=218	Årstidsvariasjon n=94	Totalt	P-verdi
Kvalme, n (%)	156 (71,6)	69 (73,4)	225	0,759
Fotofobi, n (%)	172 (78,9)	82 (73,4)	254	0,082
Fonofobi, n (%)	145 (66,5)	68 (72,3)	213	0,310
Synsaura, n (%)	59 (27,1)	37 (39,4)	96	0,031
Interiktal lysfølsomhet, n (%)	93 (42,7)	64 (68,1)	157	P<0,001
Varighet hodepine, gj.snitt (SA)	13 (13)	15 (12)	-	0,472

IS, ikke-signifikante verdier. SA, standardavvik.

Tabell 6 gir en oversikt over kliniske variabler som direkte kan relateres til migrene. I denne gruppen er det en signifikant sammenheng mellom dem med synsaura ($p=0,031$) og interiktal lysfølsomhet ($p<0,001$) og som opplever årstidsvariasjon.

Tabell 7. Triggerfaktorer hos migrenepasienten.

Variabel	Ikke årstidsvariasjon	Årstidsvariasjon	Totalt	P-verdi
Sollys, n (%)	83 (38,1)	70 (74,5)	153	P<0,001
Stress, n (%)	115 (28,4)	54 (23,4)	169	0,445
For mye søvn, n (%)	19 (8,7)	12 (12,8)	31	0,273
For lite søvn, n (%)	62 (28,4)	22 (23,4)	84	0,357
Alkohol ^a , n (%)	20 (9,2)	14 (14,9)	34	0,137
Menstruasjon, n (%)	37 (17,0)	14 (14,9)	51	0,649
Mat/drikke, n (%)	23 (10,6)	12 (12,8)	35	0,569

IS, ikke-signifikante verdier. SA, standardavvik. ^aUtenom mat og drikke.

Tabell 7 viser årstidsvariasjon basert på hvilke triggerfaktorer deltagerne opplever. Sollys skiller seg ut med at vesentlig flere i gruppen med årstidsvariasjon har denne triggeren. Ingen av de andre variablene er signifikante.

Tabell 8. Detaljert framstilling av årstidsvariasjonsvariablen.

Årstidsvariasjon	Antall
Nei	218 (69,4)
Ja, mer anfall lys årstid, n (%)	41 (13,1)
Ja, mer anfall mørk årstid, n (%)	30 (9,6)
Ja, mer anfall i overgang til lys årstid, n (%)	20 (6,4)
Ja, mer anfall i overgang til mørk årstid, n (%)	3 (1,0)

Tabell 9. Logistisk regresjon.

Variabel	B	Signifikans	Odds-ratio
Kvinne	-0,755	0,022	0,470
Sollys som trigger	1,349	0,000	3,855
Synsaura	0,402	0,163	1,495
Interiktal lysfølsomhet	0,405	0,197	1,499
Triptaner	0,854	0,002	2,348
Hypertensjon	-0,913	0,059	0,401

Tabell 9 er en logistisk regresjonsanalyse som ser på sammenhengen mellom variabler som enkeltvis er assosiert med migrene. Her ser vi at OR for å ha årstidsvariasjon er 3,8 hvis man har sollys som vanlig utløsende årsak til migrene ($p < 0,001$). De andre variablene som var signifikante (synsaura, interiktal lysfølsomhet og hypertensjon) mister sin signifikans når man korrigerer for andre avhengige variabler. Samtidig er triptanbruk signifikant ($p = 0,002$).

Oppsummert viser resultatene at det er en sammenheng mellom det å ha årstidsvariasjon i sin migrenefrekvens og det å bruke triptaner, ha hypertensjon, arbeide fulltid, synsaura, sollys som trigger og interiktal lysfølsomhet. Men bare sollys som trigger og triptanbruk beholder sin signifikans når man korrigerer for andre avhengige variabler i regresjonsanalysen.

4 DISKUSJON

4.1 GENERELL DISKUSJON

Utgangspunktet for analysene var ønske om å finne ut hva som påvirket sannsynligheten for å ha årstidsvariasjon i anfallsfrekvensen ved migrene og om det var forhold i dette utvalget som kunne peke på hypothalamus som en mulig faktor. Resultatene viser at sollys som triggerfaktor, synsaura, interiktal lysfølsomhet, hypertensjon, arbeide fulltid og bruk av triptaner er statistisk signifikante variabler. Men denne signifikansen forsvinner for de fleste når man betinger på variablene i regresjonsanalysen. Da er det bare sollys som trigger og triptaner som beholder sin signifikans.

Lys er nærliggende å trekke ut som fellesnevner i tre av variablene som er statistisk signifikante i tabell 5 og 6, og er samtidig naturlig å tenke på som anfallsutløsende faktor hos en gruppe som opplever årstidsvariasjon på en geografisk lokalisasjon med vesentlig forskjell i mengde dagslys på sommeren i forhold til vinteren. For å få tilstrekkelig datagrunnlag, og av praktiske årsaker er variabelen «årstidsvariasjon, ja/nei» slått sammen med flere

svaralternativer i det opprinnelige spørreskjemaet. Derfor kan noen av deltagerne oppleve mer eller mindre migreneepisoder i den mørke årstiden, eller mer eller mindre i den lyse. Dette igjen fører til flere interessante spørsmål, er det i så fall lysmengde som er viktig eller er det intensiteten på lyset. Er det type lys, eksempelvis må det være sollys, eller kan lys fra en dataskjerm ha samme effekt.

Antall soltimer nord og sør for polarsirkelen er omtrent likt fordelt, ca. 4380 timer per år. Området skiller seg likevel ut ved at distribusjonen av soltimene er annerledes, med dager hvor solen aldri går ned på sommeren og dager hvor den aldri kommer opp på vinteren. Bor man nord for denne linjen risikerer man altså å bli utsatt for lys fra solen døgnet rundt. Samtidig er dette lyset vesentlig svakere sammenlignet med sørlige breddegrader da faktorer som jordens helning, atmosfære og nærhet til kilden påvirker hvor mye lys fra solen som faktisk når retina og dermed kan utøve en biologisk effekt (34, p. 163). Ut ifra dette er det derfor mindre trolig at det er intensiteten på lyset som påvirker sannsynligheten for å få et migreaneanfall. Det kan være lettere å tenke seg at det er den konstante påvirkningen fra lyset, evt. mangelen på variasjon av lysmengden gjennom døgnet som virker anfallsutløsende. Hvis det er intensiteten på lyset som har denne effekten ville man jo kunne forvente påvirkning av migreneepidemiologien hos grupper som bor eksempelvis i området rundt ekvator. Her kan det imidlertid virke som det faktisk er motsatt. I en studie på afrikanske migrenepasienter estimeres prevalensen til å være mellom 3-6,9% (35). Som en kuriositet kan det nevnes at det i samme artikkel er ikke sollys nevnt som trigger hos denne gruppen (35).

Som nevnt i innledningen er det nucleus suprachiasmaticus (NSC) som styrer vår indre biologiske klokke, såkalte cirkadiske rytmer. NSC ligger som navnet tilsier rett ovenfor synsnervekrysningen (chiasma), hvor den har efferente forbindelser til flere andre deler av hjernen, men spesielt til andre deler av hypothalamus hvor den kan være med å regulere dennes funksjoner (28, p. 474). Av afferente forbindelser går de retinohypotalamiske fibre direkte fra retina til nevroner i NSC, disse informerer utelukkende om lysmengde i omgivelse og påvirker dermed rytmisiteten i NSC (28). Slik er lyset med på å regulere vår biologiske klokke. Dersom retina og NSC utsettes for en konstant stimulering uten variasjon gjennom døgnet er det mulig at dette kan være med i utviklingen av et migreaneanfall og det er foreslått tidligere at en kronisk desynkronisering og dysfunksjon i SCN kan være en del av patofysiologien av primære hodepineformer som for eksempel migrene (32).

Likevel er det slik at stimuli fra øynene primært går til synsbarken (area striata og områder rundt), og et annet alternativ kan være at problemet sitter i dette område. Eksempelvis gjennom å virke direkte anfallsutløsende. Bl.a. har det vært foreslått at migrene er et rent støyfenomen ved at korteks hos migrenepasienten er under-inhibert eller hypereksitabel mellom anfall (11). Legger man dette til grunn kan man tenke seg at lys kan utløse et migreaneanfall direkte ved depolarisering av nevroner i synsbarken, f.eks. ved å trigge KSD. Og samme artikkel hevder at pasienter som har migrene med aura har en høyere cerebrovaskulær respons til repetativ visuell stimuli enn dem uten hodepine (11). Informasjon fra synsbarken virker også tilbake på andre områder i sentralnervesystemet, som igjen kan påvirke f.eks. hypothalamus (28, pp. 262-3, 466-7). Det nevroanatomiske grunnlaget for disse forbindelsene blir utenfor temaet i denne oppgaven.

Dette kan likevel ikke umiddelbart brukes til å forklare hvorfor det er en sammenheng mellom sollys som vanlig utløsende årsak til hodepine og årstidsvariasjon, eller lysfølsomhet mellom anfall og årstidsvariasjon hos de med migrene. Ved søk i PubMed d. 15.05.2017 har jeg ikke klart å finne artikler som spesifikt har tatt for seg patofysiologien ved lys som trigger. Få studier har tatt for seg sollys og annet sterkt lys som triggerfaktor. Tekatas og Mungen har tatt for seg 16 spesifikke tilfeller hvor sollys er eneste kjente triggerfaktor (17). Likevel ble det i en annen artikkel forsøkt å framprovosere migreaneanfall hos en gruppe pasienter hvor hard trening eller sterkt lys var rapportert som alltid anfallsutløsende, men hvor bare 11% av populasjonen på 27 med migrene med aura opplevde at disse triggerfaktorene faktisk framprovoserte et anfall (36). Det finnes derfor ikke noe massivt med bevis for at sollys eller sterkt lys faktisk er anfallsutløsende for migrene.

Det må også tas med at interiktal lysfølsomhet er en vanlig plage ved migrene generelt, noe som har vært foreslått i en tidligere studie (37). Og om man da samtidig har mer anfall på sommeren er det logisk å tenke seg at man da vil være mer plaget med fotofobi, gitt at lysstimuli på denne tiden av året er kraftigere og tilnærmet konstant. Sammenhengen mellom interiktal fotofobi og årstidsvariasjon kan derfor være grunnet i at pasienter med årstidsvariasjon opplever en slik lysfølsomhet mellom anfall *fordi* de har årstidsvariasjon og ikke årstidsvariasjon fordi de har interiktal lysfølsomhet. At lysfølsomhet virker å være en karakteristikk ved denne gruppen kan likevel indikere en viss biologisk sårbarhet, som sammen med miljømessige faktorer som geografisk lokalisasjon kan spille inn i årsakssammenhengen.

Av resultatene kommer det fram at det er en sammenheng mellom migrene med synsaura og årstidsvariasjon. I det opprinnelige spørreskjemaet var det skilt mellom flere typer aura, men i resultatene er dette slått sammen til «synsaura, ja eller nei», da det var for få som respondenterte på spørsmål om de andre typene aura. I datamaterialet (tabell 5) er det flere blant dem med årstidsvariasjon som har synsaura enn de uten årstidsvariasjon og denne sammenhengen er også statistisk signifikant. Dette er i tråd med funn fra tidligere undersøkelser som viser at pasienter med migrene med aura har mer årstidsvariasjon enn dem med migrene uten aura (24, 38). At disse pasientene også er lysfølsomme mellom anfall har også vært demonstrert tidligere (24). Også at migrenepasienter opplever fotofobi har vært kjent lenge og er også en del av diagnosekriteriene (39). Likeså har det vært påvist at migrenepasienter også har fotofobi mellom anfall (37, 40), og det har tidligere vært foreslått at dette kan skyldes interaksjoner mellom trigeminal og visuell input i hjernestammen, thalamus eller høyere sentre (37, 41). I dette datamaterialet er det ikke påvist noen sammenheng mellom årstidsvariasjon og fotofobi.

Som vi ser av resultatene er OR for å ha årstidsvariasjon 3,8 (tabell 9) hvis sollys er en vanlig utløsende årsak til hodepine. Her er det lett å umiddelbart tenke seg at solen er den utløsende årsaken og at siden det er mer sol på sommeren opptrer migreneanfallene hyppigere på denne årstiden. Men som vi ser av tabell 8 er det et vesentlig antall av dem med årstidsvariasjon som har mer anfall i den mørke årstiden. Det er derfor mindre sannsynlig at solen som triggerfaktor alene kan forklare årstidsvariasjonen, selv om det ikke kan utelukkes i den populasjonen som har mer anfall i den lyse årstiden. En mer plausibel forklaring er muligens at dette er uttrykk for unormal funksjon i hypothalamus for eksempel ved at den lange tiden med mørke eller lys og/eller endringer i atmosfærisk lysforhold forstyrrer rytmisiteten i NSC og at dette igjen kan endre terskelen for å utløse et migreneanfall. Det kan også være andre faktorer som spiller inn. Eksempler på slike confoundere kan være meteorologiske faktorer som temperatur, luftfuktighet, lufttrykk e.l., sosiale faktorer som alkoholforbruk, ferie, arbeidstid, høytider eller hvor mye tid man tilbringer ute eller inne.

Som nevnt bemerkes det også en sammenheng mellom bruk av triptaner og årstidsvariasjon. Hva årsaken til dette kan være er umiddelbart ikke lett å forklare. Likevel er det verdt å merke seg at det ikke er en slik sammenheng mellom bruk av smertestillende og at det derfor er mulig at den egentlige grunnen er at dem med mer kronisk eller alvorlig migrene bruker

triptaner og at dette er grunnen til denne sammenhengen. En annen forklaring kan være at denne gruppen er mer seriøse i sitt forhold til migrene, eller mer samvittighetsfulle i sin bruk av medisiner.

Hypertensjonsvariabelen er muligens noe uspesifikk da den bare består av svaret «ja/nei» uten nærmere spesifisering. Prinsipielt er dette likevel et interessant funn da hypothalamus spiller en rolle i blodtrykksreguleringen, både i form av den direkte virkning på blodtrykket gjennom kontroll med det sympatiske nervesystemet, men også i form av afferente forbindelser hvor hypothalamus mottar informasjon om blodtrykket (28, 42). Dette funnet svekker i det minste ikke antagelsen om at denne delen av hjernen spiller en rolle i utviklingen av migreaneanfall.

I henhold til tabell 4 er det også en sammenheng mellom fulltidsjobb og årstidsvariasjon ($p=0,04$). Det er en mindre andel av dem som har årstidsvariasjon og som samtidig er i full jobb (50%), enn de som ikke har det og jobber fulltid (67,4%). Hva dette resultatet representerer er meget vanskelig å si. Muligens kan en fulltidsjobb involvere en større grad av regelmessighet i hverdagen som virker stabiliserende. Deltidsjobb og det å være student er ikke signifikante verdier, men her er tallgrunnlaget da også vesentlig mindre. Denne variabelen er ikke tatt med i regresjonsanalysen da funnet er noe usikkert.

I regresjonsanalysen (tabell 8) er variabler som i tabell 4-7 hadde statistisk signifikante p-verdier brukt som avhengige variabler, med årstidsvariasjon som den uavhengige variabel. I resultatene her ser vi at bare kjønn, sollyssom trigger og triptaner fortsatt er signifikante. Synsaura, interiktal lysfølsomhet og hypertensjon mister altså sin signifikans når vi korreterer med andre signifikante variabler. Dette svekker sannsynligheten for at det er noen sammenheng mellom disse variablene og årstidsvariasjon.

Ut ifra funnene kan vi derfor si at det er mulig med en sammenheng mellom det å ha årstidsvariasjon i sin anfallsfrekvens av migrene og det å ha sollyssom vanlig trigger, lysfølsomhet mellom anfall, synsaura, hypertensjon og det å bruke triptaner. Ved gjennomføring av logistisk regresjonsanalyse svekkes denne sammenhengen ved at bare sollyssom trigger og triptaner fortsatt er signifikante verdier.

Til tross for usikkerhet i beregningene, taler funnene for at hypothalamus spiller en rolle for initieringen av anfall for denne undergruppen av migrenepopulasjonen.

Det kan også nevnes at det i denne oppgaven ikke framkommer noen signifikant sammenheng mellom alkohol og årstidsvariasjon, noe som er i tråd med bl.a. denne review-artikkelen som konkluderer med at det ikke finnes overbevisende forskning som kan peke på at alkohol er en trigger for migrene overhodet (43).

4.2 UTFORDRINGER KNYTTET TIL TRIGGERE

Det er utfordringer knyttet til identifiseringen og defineringen av triggere. Delvis pga. at migrenens patofysiologi er ufullstendig kartlagt, som blant annet medfører at vi ikke vet med sikkerhet når et migreaneanfall starter og delvis pga. bias i identifiseringen av triggere. I en artikkel fastslås det at man må utsettes for en trigger mindre enn 48 timer før anfall (12). Pasienter kan ubevist kartlegge forskjellige triggerfaktorer i forhold til etterfølgende anfall fra gang til gang. For at man skal kunne bruke kunnskap om triggere i behandlingen av migrenen må det være en forutsigbar og gjennomgående tendens til at denne bidrar til utviklingen av et anfall.

Som flere studier nevner kan det være forbundet med en vesentlig grad av stress stadig å skulle unngå en trigger. Når triggeren i dette tilfellet er solen er det ikke vanskelig å sette seg inn i hvor stor grad av nedsatt livskvalitet dette kan representere for migrenepasienten. Det vil derfor være viktig å kartlegge en faktisk sammenheng mellom triggeren og utløsning av et migreaneanfall. F.eks. kan man bruke deler av oppskriften fra *MIGRENEBOKEN EN MEDISINSK OG KULTURHISTORISK INNFØRING* (9, p. 180) hvor det anbefales at man dagbokregistrerer sine anfall over en periode på eksempelvis noen måneder og dersom anfallssituasjonen ikke bedres når man har unngått triggeren kan den sannsynligvis forkastes. Nå er det åpenbart vanskeligere og mer omstendelig og unngå solen enn det vil være å unngå sjokolade eller parfyme, men en motivert pasient kan f.eks. prøve en sesong uten forbehold, f.eks. solbriller eller paraply, og en sesong med forbehold dersom han eller hun mistenker at sollys er en triggerfaktor. Dersom man skal unngå noe så omstendelig som solen vil nok dette medføre stor grad av planlegging og innskrenkning av personens levestil, noe som igjen sannsynligvis vil representere en vesentlig grad av stress (9) (s. 180). Stress var i en studie den absolutt vanligste triggeren (79,7%) (13), og en paradoksal effekt av en slik levestil er også lett å tenke seg dersom personen også har stress som trigger.

Mye av forskningen og fokuset på identifiseringen av triggere handler om hvordan man kan bruke denne informasjonen til å lette sykdomsbyrden for dem som lider av migrene. Det klassiske rådet har nesten utelukkende vært å unngå triggerfaktorer som man tror leder til anfall. Bl.a. World Health Organization (WHO) anbefaler «identifisering av predisponerende triggerfaktorer og unngå dem gjennom nødvendige endringer i livsstil» (12). Noen studier og i tillegg UpToDate (44) nevner imidlertid det manglende evidensgrunnlaget for slike råd (12, 45). Her argumenteres det bl.a. at totalt avhold fra triggere er usannsynlig og ofte umulig og at det i tillegg kan føre til sensitisering for den aktuelle triggeren. Learning To Cope with Triggers (LCT) er en alternativ strategi som nevnes, hvor prinsippet er å gradvis utsette seg for triggeren for å desensiteres (12). I en studie hadde en gruppe som benyttet seg av denne strategien signifikant nedgang i både hodepine og medikamentforbruk i forhold til en kontrollgruppe. Gruppen som benyttet seg av den klassiske strategien med å unngå triggere hadde ikke slik nedgang (45).

Hvis pasienter går over en lang periode (eks. i mørketiden) uten å utsettes for sin trigger (sollys) er det mulig at disse er ekstra følsomme for denne triggeren når solen igjen er over horisonten på våren og sommeren. Det kunne da vært aktuelt å forsøke kunstig lys i en overgangsperiode. I første omgang bør dette gjøres kontrollert i en studie. Mange bruker solbriller i den lyse årstiden for å redusere lyspåvirkningen (24).

4.3 HVORDAN KAN FUNNENE BRUKES VIDERE?

Kartlegging av risikofaktorer og potensielle triggere kan ha mye å si for pasienter som lider av migrene. Å identifisere risikofaktorer vil i denne lidelsen, som i andre lidelser i medisinen ha åpenbare nytteeffekter i form av at man kan prøve å minimere risikofaktorene og dermed minske sannsynligheten for sykdom eller begrense sykdommens alvorlighetsgrad. Samtidig har det lenge vært av interesse å kartlegge triggerfaktorer, da gjerne av det medisinske forskningsmiljøet i jakten på en årsaks- eller forklaringsmodell for sykdommen, men også for pasienter som kartlegger sine egne triggerfaktorer slik at disse i størst mulig grad kan unngås og anfallsfrekvensen dermed minimeres.

I gruppen av migrenepasienter som omtales i denne oppgaven virker det sannsynlig at sollys spiller en vesentlig rolle i risikoen for å utvikle anfall. Framtidige studier kan evt. undersøke om det er kvaliteter ved sollyset selv, eller andre faktorer som temperatur eller luftfuktighet

som spiller inn. Det er ikke utenkelig at det egentlig er lyset selv som er triggerkilden for disse pasientene, og ikke spesifikt sollys. Som i en undersøkelse fra Harvard (46) hvor man påviste at selv blinde migrenepasienter opplevde forverring av lys, dette fordi reseptorene for lyssensitive celler i retina som ikke sender informasjon til bildedannende regioner i occipitallappen fortsatt fungerte. Disse reagerer spesifikt på blått lys og sender sine aksoner gjennom tractus retinohypothalamicus til en allerede mye omtalt kjernegruppe, nucleus suprachiasmaticus. I framtiden kan man muligens benytte metoder for å blokkere dette lyset, eks. gjennom briller eller linser for å se om det kan ha effekt på anfallsfrekvensen ved migrene.

For klinikere, og særlig dem som jobber med migrenepasienter nord for polarsirkelen kan det være nyttig å kartlegge om pasientene har årstidsvariasjon, er spesielt følsom for lys eller opplever solen som en trigger for migrenen. I denne studien rapporterer ca. 30% av deltakerne slik variasjon. Gitt at tallet gjenspeiler den sanne prevalensen av dette vil man absolutt kunne forsvare å bruke tid på dette i anamnesen. Fordelen er åpenbart at man da kan bruke denne kunnskapen til å skreddersy behandlingen til de tider på året hvor pasienten er mest plaget av sin migrene, omtrent på samme måte som ved forebyggende behandling av menstruell migrene (9, p. 323). Dette gjelder jo da spesielt de forebyggende medikamentene hvor bivirkningsprofilen kan være en utfordring (9, 47). Samtidig kan man ved å spørre om en slik tilnærming kan gjøre pasienten oppmerksom på en slik sammenheng som nødvendigvis ikke er kjent for han eller henne. Da kan man hjelpe pasienten til å ta slike forbehold som nevnt ovenfor for å lette på symptombyrden. Man bør og foreslå for pasienter å føre migrenedagbok slik at man får dokumentert en evt. anfallsfrekvens. Det kan være svært vanskelig å huske tilbake flere måneder og man risikerer en vesentlig seleksjonsbias særlig hvis en slik sammenheng kan gi håp om lindring for en plaget pasient. På samme måte vil et behandlingsopplegg basert på feil grunnlag ikke hjelpe pasienten og i verste fall gjøre vondt verre.

4.4 STERKE OG SVAKE SIDER VED OPPGAVEN

Intervjuene i undersøkelsen er gjort av erfarne nevrologer, slik at sannsynligheten for at deltakerne misforstår spørsmål e.l. blir mindre. På den måten unngår man også at deltakere helt eller delvis dropper ut av studien. I tillegg øker det sannsynligheten for at deltakerne som velges ut har reel migrene etter kriteriene i ICHD-2.

Studiedesignet her er en såkalt tverrsnittsstudie. Dvs. at man på et gitt tidspunkt har intervjuet deltakere etter et standardisert skjema. Som nevnt tidligere i oppgaven er forskning på triggerfaktorer for migrene vanskelig da det i utgangspunktet kan være problematisk å identifisere noen årsakssammenheng. Ved intervju av deltakere på denne måten er det sannsynlig med vesentlig hukommelsesbias, eksempelvis i forhold til spørsmål om årstidsvariasjon. Det er utfordrende å skulle se tilbake over en periode og vite om man har hatt mer anfall i en gitt periode, med mindre man objektiverer dette i form av f.eks. en hodepinedagbok. Vi må heller ikke glemme et menneskelig behov for å lete etter kausalitet der det ikke nødvendigvis finnes (48).

Det er også et problem at de forskjellige triggerne ikke er tydelig definert. Det kan resultere i at deltakere vektlegger de forskjellige triggerne forskjellig, eks. i tidsrelasjon til anfall, kvantitet og kvalitet. For å oppnå mer nøyaktige resultater på dette, må man standardisere de anfallsutløsende faktorene og registrere anfallene fortløpende.

En del variabler er forenklet. Eksempler er spørsmålet om hypertensjon som bare er ja eller nei og bruk av triptaner.

Det er heller ikke mulig i denne studien og si noe om årsaksforhold mellom variablene, bare om det er en sammenheng mellom dem. Eksempel på dette er ovennevnte interiktal lysfølsomhet, hvor det er umulig å si om det ene leder til det andre, eller vice versa.

At funnene i oppgaven bekrefter funn fra tidligere undersøkelser, som at det er sammenheng mellom sollys som trigger og årstidsvariasjon, mulig sammenheng mellom synsaura og årstidsvariasjon styrker sannsynligheten for at funnene i oppgaven er reelle.

5 KONKLUSJON

Denne studien dokumenterer at det er signifikant sammenheng mellom sollys som triggerfaktor og årstidsvariasjon ved migrene. Det virker å være en viss sannsynlighet for at det er en sammenheng mellom synsaura og interiktal lysfølsomhet og årstidsvariasjon. Videre brukte en større andel av de med årstidsvariasjon triptaner, hvilket kan indikere en mer alvorlig sykdom. Funnene kan tyde på funksjonsforstyrrelser i hypothalamus, i synsbarken eller forbindelsene mellom dem.

6 REFERANSER

1. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
2. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17(1):104.
4. Linde M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia*. 2011;31(5):585-96.
5. Commons Ho, Disorders TA-PGoPH. Headache Disorders - not respected, not resourced. 2010.
6. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2010;30(2):120-30.
7. Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y. Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neuroscience Bulletin*. 2014;30(5):812-22.
8. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(Suppl 1):S15-22.
9. Alstadhaug K, Stovner LJ. *Migreneboken: Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS*; 2011.
10. Holland PR, S. A. *Migraine Pathophysiology: ACNR*; 2014 [Available from: <http://www.acnr.co.uk/2014/02/migraine-pathophysiology/>. [Besøkt 2017 31.05.]
11. Lambert GA, Zagami AS. The mode of action of migraine triggers: a hypothesis. *Headache*. 2009;49(2):253-75.
12. Martin PR. Behavioral Management of Migraine Headache Triggers: Learning to Cope with Triggers. *Current Pain and Headache Reports*. 2010;14(3):221-7.
13. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402.
14. Blau JN. Migraine triggers: practice and theory. *Pathol Biol (Paris)*. 1992;40(4):367-72.
15. Sethi NK. Sunlight as a migraine trigger - guilty or an innocent bystander? *Eur Neurol*. 2014;71(1-2):75.
16. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache*. 2010;50(8):1366-70.
17. Tekatas A, Mungen B. Migraine headache triggered specifically by sunlight: report of 16 cases. *Eur Neurol*. 2013;70(5-6):263-6.
18. Bekkelund SI, Hindberg K, Bashari H, Godtliebsen F, Alstadhaug KB. Sun-induced migraine attacks in an Arctic population. *Cephalalgia*. 2011;31(9):992-8.
19. Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J. Characterization of consistent triggers of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2011;31(4):416-38.
20. Shin YW, Park HJ, Shim JY, Oh MJ, Kim M. Seasonal Variation, Cranial Autonomic Symptoms, and Functional Disability in Migraine: A Questionnaire-Based Study in Tertiary Care. *Headache*. 2015;55(8):1112-23.
21. Salvesen R, Bekkelund SI. Migraine, as compared to other headaches, is worse during midnight-sun summer than during polar night. A questionnaire study in an Arctic population. *Headache*. 2000;40(10):824-9.
22. Lilleng H, Bekkelund S. Seasonal variation of migraine in an Arctic population. *Headache*. 2009;49(5):721-5.
23. Brewerton TD, George MS. A study of the seasonal variation of migraine. *Headache*. 1990;30(8):511-3.
24. Alstadhaug KB, Salvesen R, Bekkelund SI. Seasonal variation in migraine. *Cephalalgia*. 2005;25(10):811-6.
25. Alstadhaug KB, Bekkelund S, Salvesen R. Circannual periodicity of migraine? *Eur J Neurol*. 2007;14(9):983-8.

26. Soriani S, Fiumana E, Manfredini R, Boari B, Battistella PA, Canetta E, et al. Circadian and Seasonal Variation of Migraine Attacks in Children. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(10):1571-4.
27. Cugini P, Romit A, Di Palma L, Giacobozzo M. Common migraine as a weekly and seasonal headache. *Chronobiology international*. 1990;7(5-6):467-9.
28. Brodal P. *Sentralnervesystemet*. Universitetsforlaget. 2013;5. utgave.:646.
29. Alstadhaug KB. Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia*. 2009;29(8):809-17.
30. Zurak N. Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1997;17(7):723-8.
31. Do MT, Yau KW. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev*. 2010;90(4):1547-81.
32. Deshmukh VD. Retino-hypothalamic-pineal hypothesis in the pathophysiology of primary headaches. *Med Hypotheses*. 2006;66(6):1146-51.
33. Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS. Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores for Migraine Patients: Their Relation to Disability as Measured from a Headache Diary. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2008;4(4):158-63.
34. Council. UNDPaWE. Energy and the challenge of sustainability. 2000.
35. Haimanot RT. Burden of headache in Africa. *The Journal of Headache and Pain*. 2003;4(Suppl 1):s47-s54.
36. Hougaard A, Amin FM, Hauge AW, Ashina M, Olesen J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology*. 2013;80(5):428-31.
37. Vanagaite J, Pareja JA, Storen O, White LR, Sand T, Stovner LJ. Light-induced discomfort and pain in migraine. *Cephalalgia*. 1997;17(7):733-41.
38. Marrelli A, Marini C, Prencipe M. Seasonal and meteorological factors in primary headaches. *Headache*. 1988;28(2):111-3.
39. Society HCSotIH. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. 2004.
40. Drummond PD, Woodhouse A. Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia*. 1993;13(5):321-4.
41. Woodhouse A, Drummond PD. Mechanisms of increased sensitivity to noise and light in migraine headache. *Cephalalgia*. 1993;13(6):417-21.
42. Carmichael CY, Wainford RD. Hypothalamic signaling mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(5):39.
43. Panconesi A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *The Journal of Headache and Pain*. 2008;9(1):19-27.
44. Bajwa ZH, Smith JH. Preventive treatment of migraine in adults: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. ; 2017 [[Besøkt 2017 24.05.]
45. Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 2014;61:1-11.
46. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Gooley JJ, Saper CB, Digre K, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci*. 2010;13(2):239-45.
47. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130733.
48. Wober 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(4):304-14.



Vedlegg 1: VEILEDNINGSKONTRAKT FOR MASTEROPPGAVE MEDISIN

VED DET HELSEVITENSKAPELIGE FAKULTET

Kontrakten leveres Seksjon for utdanningstjenester, Det helsevitenskapelige fakultet.

1 STUDENTENS PERSONALIA

Etternavn: WILHELMSEN
Fornavn: ALEKSANDER
Fødselsnummer (11 siffer): [REDACTED]
Studieadresse: OLASTIEN 6, NORGES ARKTISKE UNIVERSITET
Postnummer/-sted: 9019, TROMSØ
Telefon: 404 80 126

2 AVTALEPERIODE

Avtalen gjelder fra 01-2016 til 07-2017

3 VEILEDNING

Angi hovedveileder og biveileder(e). En av veilederne må være fast vitenskapelig ansatt ved Det helsevitenskapelige fakultet. Hvis veileder planlegger å ha forskningstermin i kontraktperioden, skal studenten informeres om dette når prosjektbeskrivelsen utarbeides. Veileder er i samarbeid med enheten ansvarlig for å sikre studenten veiledning i hele kontraktperioden.

Veileders navn og kontoradresse: SVEIN IVAR BERKELUND, Bohs 33, 9038 Tromsø
Biveileders navn og kontoradresse: KAJ IVAR MÜLLER UNN
Biveileders navn og kontoradresse:

Veileder skal ha forskningstermin i perioden:

Veilederen skal:

- gi råd om formulering og avgrensning av tema og problemstilling
- drøfte og vurdere hypoteser og metoder

- gi hjelp til orientering i faglitteratur og datagrunnlag (bibliotek, arkiv, etc.)
- drøfte opplegg og gjennomføring av fremstillingen (disposisjon, språklig form, dokumentasjon etc.)
- holde seg orientert om progresjonen i masterstudentens arbeid, og vurdere den i forhold til prosjektplanen, drøfte resultater og tolkningen av disse
- gi studenten veiledning i forskningsetiske spørsmål knyttet til forskningsprosjektet

Studenten forplikter seg til å legge fram rapporter eller utkast til deler av oppgaven for veileder, samt i sitt arbeid å etterleve forskningsetiske prinsipper som gjelder for fagområdet.

Begge parter har krav på jevnlig kontakt og orientering under arbeidets gang.

4 MASTEROPPGAVEN

Tittel: LYSOMFINTLIGHET OG TRIGGERFAKTORER VED MIGRENE
SOM VARIERER MED ÅRSTIDER

5 RESSURSBRUK

Enhet prosjektet skal utføres ved: UNN, neurologiske avdeling
Samarbeidspartnere av teknisk eller vitenskapelig art:

6 ENDRINGER/BRUDD PÅ KONTRAKTEN

Alle endringer i veiledningskontrakten underveis i studiet (endring av prosjekt, veileder, forlengelse av kontraktsperiode og lignende) skal informeres om til Seksjon for forskningstjenester ved Det helsevitenskapelige fakultet.

Brudd på kontrakten skal behandles av Konfliktrådet ved det Helsevitenskapelige fakultet.

7 UNDERSKRIFTER

Undertegnede er kjent med ovenstående retningslinjer som legges til grunn for samarbeidet i den faglige veiledning. Det er både veileders og studentens ansvar at planen blir fulgt, både innholds- og framdriftsmessig.

Veileder: Jørund Ivar Benneved
Biveileder:

(Biveileder): Katrin Müller
Student: Trause 26.01.2016 Altheide

Referanse: Alstadhaug KB, Salvesen R, Bekkelund SI. Seasonal variation in migraine. Cephalalgia. 2005;25(10):811-6.

GRADE

Dokumentasjonsnivå

Anbefaling

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Undersøke betydningen av sesongvariert lyseksponering i migrene med og uten aura.</p>	<p>Tversnittsstudie. Pasienter ble valgt ut gjennom oppslag i lokalavis og på sykehusets hjemmeside. N=209 som oppfylte inklusjonskriterer og samtykket fikk tilsendt spørsmålsskjema.</p> <p>Inklusjonskriterer: Kvinne. 16-45 år, gj.snitt: 1-6 migreneanfall per måned siste 3 mnd, migrene med eller uten aura i henhold til kriterer fra IHS, bosatt i Nord-Norge minst ett år før inkludering i studien, ingen andre alvorlige sykdommer.</p> <p>Eksklusjon: Sannsynlig medikamenthodepine, ikke mulig å skille migrene fra andre hodepine typer.</p>	<p>N=169 var med i resultatene. Alle kvinner. 98 hadde migrene med aura, 71 migrene uten aura.</p> <p>107 (63%) rapporterte sesongvariasjon. Nesten halvparten (47%) av pasienter med aura, men bare 17% av pasienter uten aura rapporterte mer anfall i den lyse årstiden (P<0,001). Pasienter med aura rapporterte interiktal lysfølsomhet og lys som intererende faktor signifikant oftere enn de uten aura. Disse rapporterte også signifikant mer bruk av solbriller for å unngå anfall.</p> <p>Ingen forskjell i de to typene migrene vedrørende søvnforstyrrelser, bruk av orale kontraseptiva, HIT-6 eller cikadiske rytmr.</p>	<p>Var befolkningen utvalget er hentet fra, klart definert? JA</p> <p>Var utvalget representativt for befolkningsgruppen? Usikkert.</p> <p>Er det gjort rede for om (og evt. hvordan) respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Nei</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ja</p> <p>Var datainnsamlingen standardisert? Usikkert. Svarskjema som pas. Har svart på hjemme, kan være misforståelser.</p> <p>Er objektive kriterer benyttet for vurdering av utfallsmålene? Ja.</p> <p>Har man i dataanalysen brukt adekvate metoder? Ja.</p> <p>GRADE-kriterer for kvalitetsvurdering:</p> <p>Bias: Sannsynlig. Inkonsistens: Nei. Indirekte: Nei. Upresise data: Nei Publikasjonsskjevhet: Usannsynlig. Assosiasjoner: Sterk assosiasjon.</p> <p>Overall quality of evidence: Moderate.</p>
<p>Konklusjon</p>	<p>Sesongvariasjon av migrene i en arktisk populasjon med mer anfall i den lyse årstiden er et overbevisende fenomen i de med migrene med aura, men ikke i dem som har migrene uten aura. Lysmengden ser ut til å være viktig i denne variasjonen.</p>		
<p>Land</p>	<p>Norge</p>		
<p>År data innsamling</p>	<p>Mars og april 2004.</p>		

Referanse:
 Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. Cephalalgia. 2007;27(5):394-402.

		GRADE	
		Dokumentasjonsnivå	C
		Anbefaling	Ingen
Formål	The aim of this study was to evaluate and define the triggers of the acute migraine attack.		
Konklusjon	Three-quarters of migraineurs have triggers at least occasionally for the acute attack, with stress, hormones in women, not eating, weather and sleep disturbance being the commonest. Triggers are more likely to be associated with a more florid acute migraine attack. Differences are seen between women and men, aura and no aura, episodic and chronic, and between migraine and probable migraine. Management of triggers may be an important aspect of migraine management		
Materiale og metode	Cross sectional study		
Resultater	One thousand two hundred and seven International Classification of Headache Disorders-2 (1.1-1.2, and 1.5.1) patients were evaluated, of whom 75.9% reported triggers (40.4% infrequently, 26.7% frequently and 8.8% very frequently). The trigger frequencies were stress (79.7%), hormones in women (65.1%), not eating (57.3%), weather (53.2%), sleep disturbance (49.8%), perfume or odour (43.7%), neck pain (38.4%), light(s) (38.1%), alcohol (37.8%), smoke (35.7%), sleeping late (32.0%), heat (30.3%), food (26.9%), exercise (22.1%) and sexual activity (5.2%). Triggers were more likely to be associated with a more florid acute migraine attack. Differences were seen between women and men, aura and no aura, episodic and chronic migraine, and between migraine and probable migraine		
Diskusjon/kommentarer	Var befolkningen utvalget er hentet fra, klart definer? Ja, pasienter fra forfatters klinikk som omfattes av inklusjonskriteriene og ikke av eksklusjonskriteriene Var utvalget representativt for befolkningsgruppen? Usannsynlig, hentet fra en enkelt hodepineklinikk. Er det gjort rede for om (og evt. hvordan) respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Ikke aktuelt her da forfatter personlig har samlet inn basert på intervju. Er svarprosenten høy nok? Ikke aktuelt her da forfatter personlig har samlet inn basert på intervju. Var datainnsamlingen standardisert? Ja, alle pasienter evaluert av forfatter. All innsamling av into av forfatter eller trent personalet. Er objektive kriterer benyttet for vurdering av utfallsmålene? Ja, deskriptiv statistikk med p<0,05 som signifikansverdi. Har man i dataanalysen brukt adekvate metoder? Ja, brukt deskriptiv statistikk. Mann-Whitney U-test og Spearman p. Svakheter: At pasientene er hentet fra en enkelt klinikk gjør om utvalget representerer populasjonen meget usikkert. I tillegg sannsynlig med vesentlig hukommelsbias siden da det ikke eksisterte noe objektive mål på triggerer (f.eks. hodepinedagbok ved første evaluering. Mange korrelasjoner gjør det sannsynlig at noe er signifikant ved en tilfeldighet. Styrke: Intervjuene og inkluderingen gjort av en og samme erfarene nevrolog gir større grad av standardisering i inklusjonen og mindre sannsynlighet for at noen faller ut.		
USA	Land		
Ar data innsamling	Ikke angitt		
Overall quality of evidence: Moderate.			

Referanse:
Tékatas A, Mungen B. Migraine headache triggered specifically by sunlight: report of 16 cases. Eur Neurol. 2013;70(5-6):263-6.

GRADE	
Dokumentasjonsnivå	
Anbefaling	

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																																																																																									
Beskrive en pasientserie på 16 pasienter med sollys som trigger for migrene.	Studiedesign: Pasientserie. 2957 pasienter som var innlagt på klinikken med hodepine ble gjennomgått. 20 med symptomer på hodepine etter at de var utsatt for sollys ble intervjuet med fokus på hodepinekaraktistikker. 4 som ikke sikkert kunne sies å ha migrene ble ekskludert. Studieturvalget var derfor n=16 etter kriterer fra IHS.	9 kvinner og 7 menn. Gjennomsnittlig alder var 34,4 år. Gjennomsnittlig sykdomstid var 8,3 år. 14 hadde migrene med aura, 2 migrene uten aura. Alle opplevde at hodepinen startet mildt og ble verre med tiden. Det var forskjellig tid fra eksponering til hodepinen startet. 5-10 min på sommeren, 60 min på vinteren.	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Nei. Var det sikret at utvalget ikke var for selektert? Nei. Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja. Er svarprosenten høy nok? Usikkert. Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? Usikkert. Var oppfølging tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? Usikkert. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunkter? Nei. Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? Ja. Var registreringen av data prospektiv? Usikkert.																																																																																																																																																									
Konklusjon	For alle pasienter var somatisk og neurologisk undersøkelse, blodprøver og urinprøver innenfor normalen. CT eller MR ble tatt og var normal. Ingen hadde historie med sigarett- eller alkoholmisbruk. Alle pasienter ga skriftlig samtykke.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pa-ident</th> <th>Age/ gender</th> <th>Duration, Years</th> <th>Onset period in the sunlight, min</th> <th>Localization</th> <th>Severity of headache</th> <th>Coexisting signs</th> <th>Season</th> <th>Headache relief method</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>36/m</td> <td>6</td> <td>30-60</td> <td>forehead and top of the head</td> <td>severe</td> <td>pressure feeling in the head and fatigue</td> <td>summer</td> <td>sleeping in the dark</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>36/m</td> <td>11</td> <td>15-20</td> <td>forehead and top of the head</td> <td>moderate or severe</td> <td>feeling heaviness on the head</td> <td>every season</td> <td>resting in the dark</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>30/f</td> <td>10</td> <td>5-10</td> <td>forehead and bilateral retroorbital region</td> <td>severe</td> <td>feeling heaviness on the head</td> <td>every season</td> <td>sleeping in the dark</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>51/f</td> <td>10</td> <td>15-20</td> <td>one side of the head</td> <td>moderate or severe</td> <td>heaviness on eyelids and seeing bright lights</td> <td>every season</td> <td>sleeping in the dark</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>29/f</td> <td>3</td> <td>20-25</td> <td>top of the head</td> <td>moderate or severe</td> <td>pressure feeling in the head and fatigue</td> <td>summer</td> <td>resting in the dark</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>63/f</td> <td>16</td> <td>15-20</td> <td>bilateral temporal</td> <td>moderate or severe</td> <td>burning feeling in the eyes</td> <td>summer</td> <td>resting in the dark</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>55/f</td> <td>30</td> <td>15-20</td> <td>top of the head and bilateral temporal region</td> <td>moderate or severe</td> <td>burning feeling in the eyes and heaviness on eyelids</td> <td>summer</td> <td>sleeping in the dark</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>24/f</td> <td>3</td> <td>20-30</td> <td>top of the head</td> <td>moderate</td> <td>red eyes</td> <td>summer</td> <td>taking analgesics or sleeping in the dark</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>16/m</td> <td>2</td> <td>25-30</td> <td>forehead</td> <td>moderate or severe</td> <td>-</td> <td>every season</td> <td>sleeping in the dark</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>34/m</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>forehead and bilateral temporal region</td> <td>moderate</td> <td>-</td> <td>every season</td> <td>taking analgesics and resting in the dark</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>27/f</td> <td>8</td> <td>30</td> <td>forehead and bilateral temporal region</td> <td>moderate</td> <td>heaviness on eyelids, lacrimation and redness on eyes</td> <td>summer</td> <td>taking analgesics or sleeping in the dark</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>21/f</td> <td>3</td> <td>15-20</td> <td>occipital region</td> <td>moderate or severe</td> <td>lacrimation and redness on eyes</td> <td>summer</td> <td>resting in the dark</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>48/m</td> <td>2</td> <td>60</td> <td>whole head</td> <td>moderate or severe</td> <td>-</td> <td>summer</td> <td>taking analgesics or sleeping in the dark</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>21/f</td> <td>2</td> <td>15-20</td> <td>forehead, top of the head and bilateral temporal region</td> <td>moderate or severe</td> <td>redness on eyes</td> <td>summer</td> <td>taking analgesics and resting in the dark</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>40/m</td> <td>4</td> <td>30-60</td> <td>top of the head</td> <td>severe</td> <td>heaviness on eyelids and seeing bright lights</td> <td>summer</td> <td>washing head with cold water and resting in the dark</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>20/m</td> <td>3</td> <td>30-40</td> <td>forehead and top of the head</td> <td>moderate</td> <td>redness on eyes</td> <td>summer</td> <td>taking analgesics and resting in the dark</td> </tr> </tbody> </table>	Pa-ident	Age/ gender	Duration, Years	Onset period in the sunlight, min	Localization	Severity of headache	Coexisting signs	Season	Headache relief method	1	36/m	6	30-60	forehead and top of the head	severe	pressure feeling in the head and fatigue	summer	sleeping in the dark	2	36/m	11	15-20	forehead and top of the head	moderate or severe	feeling heaviness on the head	every season	resting in the dark	3	30/f	10	5-10	forehead and bilateral retroorbital region	severe	feeling heaviness on the head	every season	sleeping in the dark	4	51/f	10	15-20	one side of the head	moderate or severe	heaviness on eyelids and seeing bright lights	every season	sleeping in the dark	5	29/f	3	20-25	top of the head	moderate or severe	pressure feeling in the head and fatigue	summer	resting in the dark	6	63/f	16	15-20	bilateral temporal	moderate or severe	burning feeling in the eyes	summer	resting in the dark	7	55/f	30	15-20	top of the head and bilateral temporal region	moderate or severe	burning feeling in the eyes and heaviness on eyelids	summer	sleeping in the dark	8	24/f	3	20-30	top of the head	moderate	red eyes	summer	taking analgesics or sleeping in the dark	9	16/m	2	25-30	forehead	moderate or severe	-	every season	sleeping in the dark	10	34/m	20	20	forehead and bilateral temporal region	moderate	-	every season	taking analgesics and resting in the dark	11	27/f	8	30	forehead and bilateral temporal region	moderate	heaviness on eyelids, lacrimation and redness on eyes	summer	taking analgesics or sleeping in the dark	12	21/f	3	15-20	occipital region	moderate or severe	lacrimation and redness on eyes	summer	resting in the dark	13	48/m	2	60	whole head	moderate or severe	-	summer	taking analgesics or sleeping in the dark	14	21/f	2	15-20	forehead, top of the head and bilateral temporal region	moderate or severe	redness on eyes	summer	taking analgesics and resting in the dark	15	40/m	4	30-60	top of the head	severe	heaviness on eyelids and seeing bright lights	summer	washing head with cold water and resting in the dark	16	20/m	3	30-40	forehead and top of the head	moderate	redness on eyes	summer	taking analgesics and resting in the dark	Meget liten pasientpopulasjon fra ett senter. Varskellig å si om det er representativt. Konsistente resultater i form av at migrenepasienter med aura ser ut til å ha mer sensitivitet til lys.
Pa-ident	Age/ gender	Duration, Years	Onset period in the sunlight, min	Localization	Severity of headache	Coexisting signs	Season	Headache relief method																																																																																																																																																				
1	36/m	6	30-60	forehead and top of the head	severe	pressure feeling in the head and fatigue	summer	sleeping in the dark																																																																																																																																																				
2	36/m	11	15-20	forehead and top of the head	moderate or severe	feeling heaviness on the head	every season	resting in the dark																																																																																																																																																				
3	30/f	10	5-10	forehead and bilateral retroorbital region	severe	feeling heaviness on the head	every season	sleeping in the dark																																																																																																																																																				
4	51/f	10	15-20	one side of the head	moderate or severe	heaviness on eyelids and seeing bright lights	every season	sleeping in the dark																																																																																																																																																				
5	29/f	3	20-25	top of the head	moderate or severe	pressure feeling in the head and fatigue	summer	resting in the dark																																																																																																																																																				
6	63/f	16	15-20	bilateral temporal	moderate or severe	burning feeling in the eyes	summer	resting in the dark																																																																																																																																																				
7	55/f	30	15-20	top of the head and bilateral temporal region	moderate or severe	burning feeling in the eyes and heaviness on eyelids	summer	sleeping in the dark																																																																																																																																																				
8	24/f	3	20-30	top of the head	moderate	red eyes	summer	taking analgesics or sleeping in the dark																																																																																																																																																				
9	16/m	2	25-30	forehead	moderate or severe	-	every season	sleeping in the dark																																																																																																																																																				
10	34/m	20	20	forehead and bilateral temporal region	moderate	-	every season	taking analgesics and resting in the dark																																																																																																																																																				
11	27/f	8	30	forehead and bilateral temporal region	moderate	heaviness on eyelids, lacrimation and redness on eyes	summer	taking analgesics or sleeping in the dark																																																																																																																																																				
12	21/f	3	15-20	occipital region	moderate or severe	lacrimation and redness on eyes	summer	resting in the dark																																																																																																																																																				
13	48/m	2	60	whole head	moderate or severe	-	summer	taking analgesics or sleeping in the dark																																																																																																																																																				
14	21/f	2	15-20	forehead, top of the head and bilateral temporal region	moderate or severe	redness on eyes	summer	taking analgesics and resting in the dark																																																																																																																																																				
15	40/m	4	30-60	top of the head	severe	heaviness on eyelids and seeing bright lights	summer	washing head with cold water and resting in the dark																																																																																																																																																				
16	20/m	3	30-40	forehead and top of the head	moderate	redness on eyes	summer	taking analgesics and resting in the dark																																																																																																																																																				
Ar data innsamling Januar 2001- Juni 2011																																																																																																																																																												
Land																																																																																																																																																												
Tyrkia																																																																																																																																																												

Referanse:
 Bekkelund SI, Hindberg K, Bashari H, Godtliebsen F, Alstadhaug KB. Sun-induced migraine attacks in an Arctic population. Cephalalgia. 2011;31(9):992-8.

GRADE	
Dokumentasjonsnivå	C
Anbefaling	

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Hovedformålet med studien var å undersøke hvor stor effect vær, og spesielt eksponering til sollys spiller på migrene.	Tversnittsstudie. Studiepopulasjonen var del av en større studie. 40 kvinnelige migrenepasienter, som bor mellom 68° og 71° nord, skrev ned i detalje alle migreneanfall som de opplevde mellom 23 mars 2004 og de neste 12 mpneder. Alle ble intervjuet av en erfaren nevrolog og gitt diagnosen migrene i henhold til kriteriene i ICHD-2. Alle var ellers friske. De som ikke klarte å skille mellom migrene og andre typer hodepine ble ekskludert.	Pasientene rapporterte mer sollys-induserte migreneanfall på dager med sol, men den totale distribusjonen av migreneanfall var constant gjennom året. Det ble ikke funnet noen sesongvariasjon i migrene, heller ingen sammenheng mellom værparametre og start av migreneanfall. En analyse av en undergruppe pasienter med sollys som trigger for migrene viste en signifikant økning i frekvens av migreneanfallene på sommeren i forhold til vinteren (p=0,04).	Var befolkningen utvalget er hentet fra, klart definert? JA Var utvalget representativt for befolkningssgruppen? Ja . Er det gjort rede for om (og evt. hvordan) respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Nei Er svarprosenten høy nok? Ja Var datainnsamlingen standardisert? Usikkert . Pasientene har brukt dagbøker. Ingen info om oppbyggingen av disse, men informasjon validert av fagperson i ettertid. Er objektive kriterer benyttet for vurdering av utfallsmålene? Ja . Har man i dataanalysen brukt adekvate metoder? Ja . GRADE-kriterer for kvalitetsvurdering: Bias: Sannsynlig. Inkonsistens: Nei . Indirekte: Nei . Upresise data: Nei Publikasjonsskjevhet: Usannsynlig . Assosiasjoner: Middels svak, liten gruppe gjør det vanskelig å vurdere. Overall quality of evidence: Moderate.
Konklusjon This study confirms that sunlight might be a trigger for migraine, but a risk for increased impact of light on the total ailment of migraine headache should be searched for in a subgroup of sensitive migraineurs.	Anfall som ble trigget av solen, som pasientene rapporterte, ble klassifisert som light induced attacks, når frekvensen av disse anfallene var mer enn 10% ble pasientene definert som å ha solindusert migrene. SPSS ble brukt i analysen. Statistiske analyser og evaluering av påliteligheten til dagbøkene til pasientene ble gjort av profesjonelle statistikere.		
Land			
Norge			
År data innsamling			
23 mars 2004 – 12 mnd fram i tid.			

Referanse:
 Vanagaitė J, Pareja JA, Storen O, White LR, Sand T, Stovner LJ. Light-induced discomfort and pain in migraine. Cephalalgia. 1997;17(7):733-41.

GRADE	
Dokumentasjonsnivå	2a
Anbefaling	

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenlignne kvantitativt målbart ubehag og smerteterskel med lysstimuli mot henholdsvis ett og begge øyne på migrenepasienter i forhold til en kontrollgruppe. Andre formål var å sammenlignne forholden mellom terskel og migrenetype, smerte og smertelateralisering. Forfatterne ville og sammenlignne disse funnene med pasientenes egen oppfattelse av sensitivitet til lys.	Migrenegruppen n=67 Kontrollgruppen n=67 Flesteparten av pasientene ble undersøkt poliklinisk. Diagnose gjort av nevrologer i henhold til IHS diagnostiske kriterier. Flesteparten av pas. besvarte også spørreskjema vedrørende deres sensitivitet til lys. Ikke alle besvarte dette, helt eller delvis. Kontroller rekrutert primært fra ansatte på sykehuset. Disse hadde ingen hodepinediagnose. Personer med alvorlig synstap, epilepsi eller smerte på andre steder ble ekskludert.	Pasientene var mer fotofobiske under anfall enn utenfor anfall ($p < 0,03$) og de var mer sensitive til lys enn kontroller også mellom anfall ($p = 0,0001$). Det ble ikke funnet forskjellig i lyssensitivitet mellom migrene med aura og migrene uten aura ($p = 0,93$) Unilateral smerte påvirket hodepine på begge sider. I spørreskjemaet sa 74% av pasienten at de var sensitive til lys utenfor anfall og 100% under anfall. Smerteterskel var generelt lavere for sensitive enn ikke sensitive pasienter ($p = 0,004$), noe som indikerer en viss sammenheng mellom subjektiv oppfattelse og objektiv måling av fotofobi.	Er formålet med studien klart formulert? Ja. Var kasus- og kontrollpersoner hentet fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja. Er gruppene (kasus og kontroll) sammenliknbare i forhold til viktige forvekslingsfaktorer? Ja. Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet og/eller diagnosen validert? Ja. Er det tydelig at kontrollgruppen var fri for den aktuelle tilstanden? Ja. Har forfatterne tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse? Uklart. Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert på samme måte i kaus- og kontrollgruppen? Ja. Var den som målte eksposisjonen blindet mht. hvem som var kasus eller kontroll? Ja. Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ja.
Konklusjon Fotofobi ser ut til å være en iboende egenskap ved migrenepasienter. Fotofobi øker ved migrenesmerte, men ser ikke ut til å være relatert til migrenekarakteristikk som kvalme, alvorlighet av anfall, smertekarakter og smertelateralisering.	Metode: Pasientene satt foran en lampe hvor lysstyrken gradvis ble økt fra 50 til 23000 lux. Pas. sa stopp når det ble ubehagelig. Testen gjort 5 ganger for hvert øye, 5 ganger med begge. Etter dette ble styrken satt opp til det ble smertefullt og pas sa stopp. Undersøkeren var blindet i forhold til diagnosen og lateralisering av hodepinen. VAS ble brukt for å vurdere intensiteten på hodepinen før og etter test.		Grade-kriterier for kvalitetsvurdering Bias: Usannsynlig. Indirekthet: Usikkert. Pasienter fra bare ett sykehus, kontrollgruppe hovedsakelig fra ansatte. Publikasjonsbias: Usannsynlig. Assosiasjoner: Sterk assosiasjon at migrenepasienter er mer sensitive til lys enn kontroller ($p = 0,0001$).
Norge	Land		
År data innsamling			
Ikke oppgitt			Overall quality of evidence: Moderate