

Nainen, hormonit ja migreeni

Migreenikohtauksia esiintyy noin 16 %:lla naisista, ja migreeni on erityisesti nuorten työikäisten naisten ongelma. Tässä ryhmässä migreenillä voi olla vaikutusta ehkäisymenetelmän valintaan. Yleensä migreeni helpottuu raskauden aikana. Raskauden yhteydessä alkavan migreenin erotusdiagnoosissa pitää huomioida muut päänsärkyä aiheuttavat tilat. Kohtaushoitona on käytössä tehokkaita lääkkeitä, mutta aina niiden teho ei riitä. Tällaiset vaikeat kohtaukset liittyvät usein kuukautismigreeniin. Pitkittyvien ja voimakkaiden kohtausten tunnistaminen kuukautismigreeniksi, kohtausten ennakointi sekä ohjeenmukainen lääkintä ovat keinoja parantaa hoitotulosta. Migreeni heikentää työkykyä, mutta siihen ei liity vakavia liitännäissairauksia. Poikkeuksena on auralliseen migreeniin kytkeytyvä verisuonisairauksien riski, jota lisäävät yhdistelmäehkäisyn käyttö, tupakointi ja verenpainetauti.

Suurin osa migreeniä potevista suomalaisista on 30–50-vuotiaita naisia. Naisten voimakkaimmat kohtaukset liittyvät hormonaalisiin muutoksiin kuukautisten ja raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Menopaussin jälkeen oireet helpottuvat. Migreeni heikentää elämänlaatua, mutta siihen ei tavallisesti liity muita vakavia sairauksia. Poikkeuksena on aurallinen migreeni, johon liittyy kaksinkertainen aivoinfarkti- ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta lisäävä verisuonisairauksien riski.

Migreeni oireyhtymänä

Jyskyttävä, raskuudessa paheneva päänsärky ja pahoinvointi ovat migreenin tyypioireita. Kriteerien mukaan kohtauksiin liittyy myös

valo- ja ääniherkkyys. Kohtaus kestää 4–72 tuntia, ja sitä saattaa edeltää ja seurata vireystilan ja mielialan muutoksia.

Toispuolinen päänsärky aiheutuu suurten kallonsisäisten ja aivokalvon verisuonien paikallisesta laajenemisesta (Goadsby ja Olesen 1996, Olesen ja Burstein 2009). Huonovointisuus ja oksentelu johtuvat aivorungon oksennuskeskuksen aktivoitumisesta. Noin kolmanneksella migreenipotilaista esiintyy kipuvaihetta edeltäviä aurooireita, jotka voivat ilmetä sahalaitamaisen näkökenttäpuutoksen ja valonvälkkeen ohella puheen tuoton vaikeutena tai tuntohäiriönä.

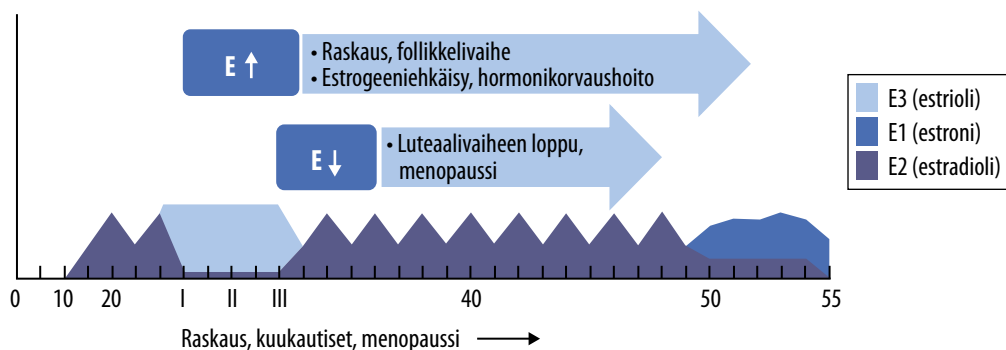
Naissukupuolihormonien vaikutukset migreenissä

Sukupuolihormonien vaikutukset hypotalamuksessa, aivolisäkkeessä, munasarjoissa ja kohdun limakalvolla rytmittävät naisen kuukautiskiertoa. Estrogeeni ja progesteroni vaikuttavat keskushermoston kivunsaätelyssä serotonergisiin ja opioidergisiin ratoihin. Kohdun limakalvolla vaikutus kohdistuu prostaglandiiniin ja muihin peptideihin (Silberstein ja Meriam 1999, Zacur 2006). Prostaglandiinien vapautuminen aiheuttaa hyperalgesiaa, ja se voi laukaista migreenikohtauksen. Kohdunpoiston vaikutuksista migreeniin ei kuitenkaan ole tutkimustietoa. Migreeniherkyyteen vaikuttaa selkeimmin estrogeeniarvojen pientyminen. Hormonaalisista migreeneistä voimakkain on kuukautismigreeni (KUVA).

Kuukautismigreeni

Kuukautismigreenistä voidaan puhua, kun auraton migreeni esiintyy kuukautiskierron päivinä $-2 - +3$, eli juuri ennen kuukautisvuotoa tai sen aikaan. Oireesta kärsii noin





KUVA. Estrogeenitasojen vaihtelut naisilla. Estrogeenipitoisuuden suurentumiseen liitetään lisääntynyt alttius aurallisille migreenikohtauksille raskauden alkuvaiheessa, kierron follikelivaiheessa ja hormonikorvaushoidon aikana. Estrogeenipitoisuuden pienentyessä synnytyksen jälkeen, kierron follikelivaiheessa ja menopaussissa esiintyy useimmiten auraton migreeni.

40–60 % migreenipotilaista. Estrogeenipitoisuus pienentyy kuukautiskierron viimeisinä päivinä ja yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä taukoviikon aikana, jolloin voi ilmetä tavallista voimakkaampia ja pitkäkestoisempia migreenikohtauksia. Taustalla on päänsärkyä välittävän trigeminovaskulaarijärjestelmän herkistyminen estrogeenipitoisuuden vähenyessä (Zacur 2006, Martin ja Lipton 2008). Tällainen puhdas kuukautismigreeni on huomattavasti harvinaisempi kuin kuukautisiin liittyvä migreeni, jolla tarkoitetaan vastaavaa tilannetta kuin kuukautismigreenissä, mutta migreenikohtauksia esiintyy muulloinkin kierron aikana.

Luotettavimmin migreenin yhteys kuukautiskierron selviää, kun potilas pitää päiväkirjaa oireistaan, käyttämistään lääkkeitä ja kuukautisten ajankohdasta. Kuukautismigreenille ovat tyypillisiä pitkittyneet kohtaukset, jolloin oireet alkavat uudelleen kohtauslääkkeen tehon loppuessa (MacGregor ym. 2010).

Kuukautismigreenin hoito

Kuukautismigreeni on voimakkaampi, vaikeampi ja pitkäkestoisempi kuin muut migreenit (**TAULUKKO**). Muihin kohtauksiin riittävien kohtaus- ja estolääkkeiden teho on huonompi kuukautismigreenissä (Pringsheim ym. 2008, MacGregor 2010). Kohtausten hoito noudattaa migreenin yleisiä hoitolinjoja (Harno 2008).

Pitkittyvän kuukautismigreenin hoidossa täsmälääkkeitä (triptaaneja) ja särkylääkkeitä joudutaan käyttämään useita vuorokausia ja annoksen on oltava tarpeeksi suuri toivotun vaikutuksen saavuttamiseksi (MacGregor 2010). Triptaanien teho on melko hyvä, mutta ongelmana on useiden valmisteiden lyhyt vaikutusaika vuorokausien ajan kestävässä migreenikohtauksessa (Sumelahti ym. 2008). Kuukautismigreenissä hoidoksi voidaan tällöin valita pitkävaikutteinen frovatriptaani, jonka teho on riittävän pitkä 1–2 kertaa vuorokaudessa otettuna. Tutkimusten perusteella tulehduskipulääkettä ja triptaania voidaan tarkasti ohjeistettuna käyttää kuukautismigreenissä 3–5 vuorokauden ajan. Jonkin verran vaikutusta kuukautismigreenin synnyssä voi olla myös kohdussa kuukautisaikaan synte-

TAULUKKO. Tavallisen ja kuukautismigreenikohtauksen erot.

Kuukautismigreeni	Migreeni
Voimakkaat esioireet ja pahoinvointi	Esioireet ja pahoinvointi lievempiä
Auraton	Auraton tai aurallinen
Voimakas kipu	Lievä tai keskivaikea kipu
Voimakas toimintakyvyn heikkeneminen	Lievä tai kohtalainen toimintakyvyn heikkeneminen
Heikko kohtauslääkevaste	Kohtalainen tai hyvä kohtauslääkevaste
Kesto: 3–5 vrk	Kesto: 1–3 vrk

tisoituvilla prostaglandiineilla. Prostaglandiinin esto tulehduskipulääkkeillä helpottaa migreenin ohella kuukautiskipuja. Särkylääkepäänsäryn riski on huomioitava, mutta vaara on yleensä pieni 3–5 vuorokauden käyttöjakson aikana (Pringsheim ym. 2008, MacGregor 2010).

Opiaatteja ei käytetä, vaikka kipu on voimakasta ja kohtaus pitkitty, koska niiden tehoa ei ole migreenissä osoitettu tulehduskipulääkkeitä paremmaksi. Lisäksi opiaatteihin liittyy voimakkaampia haittavaikutuksia sekä alttius riippuvuuteen ja särkylääkepäänsärkyyn (Tepper 2012). Pitkittynyt ja kotona otettaviin lääkkeisiin vastaamaton kipukierre pyritään katkaisemaan sairaalassa suoneen annettavalla lääkeyhdistelmällä. Tehosta on kokemukseen perustuvaa näyttöä. Lääkeyhdistelmä sisältää indometasiinia, hydrokortisonia ja pahoinvointilääkettä, ja se annetaan suoneen keittosuolaliuostiputuksessa 8–12 tunnin kuluessa (Kallela 2008).

Kuukautismigreenin hormonaalinen hoito

Estrogeenipitoisuuden nopeaa ja voimakasta pientymistä ennen kuukautisvuodon alkua pidetään kuukautismigreenin laukaisevana tekijänä. Estrogeenipitoisuuden ylläpitoa jaksottaisesti käytettävän estrogeenihoidon avulla on tutkittu antamalla potilaille estrogeenia ihon kautta (esim. estradiolia geelinä 1,5 mg/vrk tai estradiolilaastari 100 µg/vrk). Lääkitys aloitetaan viidestä kolmeen vuorokautta ennen vuodon alkua. Estrogeenin tehosta migreenin estohoidossa on tehty muutama satunnaistettu tutkimus, mutta potilasmäärät ovat olleet pieniä ja tulokset vaihtelevia. Näiden selvitysten perusteella ei voida antaa suositusta estrogeenivalmisteiden käytöstä migreenin estossa, vaikka yksittäisen potilaan osalta vaste voi olla hyvä (Loder ym. 2007).

Joskus kuukautismigreenin hoidoksi on kokeiltu GnRH-analogeja (Holdaway ym. 1999), jotka jatkuvasti käytettyinä lamaavat munasarjan hormonituotannon. GnRH-analogeja on käytetty joko yksinään tai estrogeenihoidon ohella. Vaste kivun voimakkuuteen

ja kohtaustajuuteen on ollut noin 34 %, mikä oli merkittävä tulos.

Perusterveydenhuollossa kuukautismigreenin estoon suositellaan kokeilemaan migreenin estohoidossa tavallisesti käytettäviä valmisteita Käypä hoito -suosituksen porrastuksen ja annosteluohjeiden mukaisesti (Migreeni: Käypä hoito -suositus 2008).

Migreeni, ehkäisy ja hormonihoidot

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (tabletit, rengas ja laastari) käyttö on turvallista, jos nainen sairastaa auratonta migreeniä eikä muita riskitekijöitä ole. Yhdistelmäehkäisyn käyttö on vasta-aiheista aktiivisessa aurallisessa migreenissä, jossa aurallisia kohtauksia esiintyy kuukausittain. Vuosia aiemmin aurooireiden kanssa ilmennyt mutta arvioinnin aikaan auraton migreeni ei ole este yhdistelmäehkäisyn käytölle.

Keltarauhashormonia sisältävät ehkäisyvalmisteet (minipillerit, hormonikierukka ja ehkäisykapselit) ovat turvallisia aurallisessa migreenissä (Edlow ja Bartz 2010). Käytännön havainto ilman tutkimusnäyttöä on, että jotkut kuukautismigreenistä kärsivät huomaavat vaivansa lievittyvän tai jopa loppuvan hormonikierukan käytön aikana (Stephenson 2009). Tämä voi liittyä kohdun prostaglandiinituotannon vähenemiseen. Yleisellä voinnin kohenemisella tai kuukautisvuodon niukkenemisellä saattaa olla merkitystä naisille, joille hormonikierukka on asetettu runsaiden ja kiviäiden kuukautisten hoidoksi.

Tasainen estrogeenipitoisuus helpottaa migreeniä

Jos naisella on kuukautismigreeni, voidaan ehkäisyksi harkita yhdistelmäehkäisytabletteja. Hoito on turvallista, mikäli potilaan muut migreenit ovat aurattomia eikä yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheita todeta. Hoito helpottaa myös voimakkaita kuukautiskipuja ja säännöllistää kiertoa (Sulak ym. 2007). Tavanomaisen käytön (kolme viikkoa hormonivalmistetta ja viikon tauko) sijaan voi kokeilla nykyään muutenkin suosittua pitkää kiertoa, jossa tau-

YDINASIAIAT

- » Yli puolella migreenipotilaista on vaikeita kohtauksia kuukautisten yhteydessä.
- » Kuukautismigreeni on auraton migreeni.
- » Auraton migreeni lievittyy raskauden aikana.
- » Migreeni voi voimistua perimenopauksissa.
- » Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on kielletty aktiivisessa aurallisessa migreenissä.
- » Vaihdevuosisoireiden hormonihoito voi pahentaa migreeniä, mutta se ei lisää aivoinfarktirisä.

ko valmisteen käytöstä pidetään 2–6 kuukauden välein. Tällaisesta menettelystä kuukautismigreenin hoidossa on kliinistä kokemusta mutta ei satunnaistettuja tutkimuksia. Eräissä tutkimuksissa verrattiin päänsärkyoiretta normaalin 21/7-jaksotuksen ja tauottoman 168 päivän hormonijakson yhteydessä (Sulak ym. 2007). Hankalista päänsärkyistä kärsivien kipu väheni merkitsevästi jatkuvan hormonivalmisteen käytön aikana. Toisessa tutkimuksessa myös 24/4-jaksotus todettiin 21/7-jaksotusta tehokkaammaksi (De Leo ym. 2011). Takautuvassa tutkimuksessa 23 potilaan aura- ja kuukautismigreeni väheni pitkäaikaisen, pieniannoksen estrogeenirengashoidon aikana (Calhoun ym. 2012). Etinyyliestradiolin ja drospirenonin yhdistelmä helpotti migreeniä selvästi paremmin (taajuus ja voimakkuus) kuin muut yhdistelmävalmisteet (Machado ym. 2010).

Yhdistelmätablettien käytön aloitukseen saattaa joskus liittyä migreenin paheneminen (noin 30 %), ja migreenipotilailla tauko voi lisätä särkyä. Yhdistelmäehkäisyä ei suositella lisääntyneen aivoinfarktirisä vuoksi yli 35-vuotiaille migreenipotilaille, aktiivista aurallista migreeniä sairastaville eikä niille, joiden migreeni pahenee yhdistelmäehkäisyä käytön aikana (Sacco ym. 2012). Keltarauhashormoniehkäisyä on tutkittu, eikä sen käyttöön liity aivoinfarktin riskiä (Nappi ym. 2011).

Vaihdevuodet ja hormonikorvaushoito

Perimenopauksissa kuukautiskierron hormonivaihtelut voivat korostua. Joillain naisilla migreenioireet pahenevat tai muuttavat luonnettaan. Erotusdiagnostiikan kannalta on muistettava, että ohimenevä aivoverenkiertohäiriö saattaa muistuttaa ilman päänsärkyvaihetta esiintyvää auroiretta. Periaatteena on, että tilanne on tutkittava aivokuvaksella, jos migreenin luonne muuttuu.

Hormonikorvaushoitoon voi liittyä migreenin ja erityisesti aurallisen migreenin paheneminen. Korvaushoito ei tietävästi lisää aivoverenkiertohäiriön vaaraa. Korvaushoidossa migreenipotilaille suositellaan pienianoksista ja tasaisesti imeytyvää lääkeuotoa, esimerkiksi geeliä tai laastaria (MacGregor 2009). Parhaimmillaan hormonihoito lievittää vaihdevuosisoireita, parantaa unenlaatua ja mielialaa. Tasaiset estrogeenipitoisuudet ja mainittujen migreeniä pahentavien tekijöiden poistuminen helpottavat oireilua. Kun menopausi on ohi, migreeni lievittyy tai kohtaukset loppuvat kokonaan (MacGregor 2012).

Raskaus ja imetys

Migreeni ei lisää raskauskomplikaatioiden kuten pre-eklampsian, keskenmenojen tai epämuodostumien riskiä (Loder 2007). Migreeni helpottuu noin 60–70 %:ssa tapauksista raskauden toisen ja kolmannen jakson aikana. Erityisesti auratonta migreeniä potevilta oireet yleensä rauhoittuvat raskauden toisen kolmanneksen alkaessa. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana voimakkaasti suurentuvien estrogeenipitoisuuksien katsotaan kuitenkin altistavan (1–17 % tapauksista) uusille kohtauksille. Naiset, joiden migreeni alkoi kuukautisten alkaessa ja joilla esiintyy kuukautismigreeniä, ovat useammin oireettomia. Pienellä osalla (4–8 %) naisista migreeni pahenee, ja tällöin kyseessä on usein aurallinen muoto.

Päänsärky raskauden ja imetyksen aikana. Jos raskauden aikana ilmenee elämän ensimmäinen kova päänsärky (1,3–16,5 %), sijoittuu se usein ensimmäiseen kolmannekseen ja

kyseessä on yleensä aurallinen migreeni (Aubé 1999). Erotusdiagnostisesti on huomioitava trombosyyttihäiriöt (trombosytopenia), pre-eklampsia ja sinustromboosi. Estrogeenipitoisuuden suureneminen selittää myös hormonikorvausta käyttävien migreenialttiutta: estrogeenipitoisuuden lisääntyminen liittyy aurallisen migreenin esiintymiseen. Synnytyksen jälkeinen estrogeeniarvojen pientymiseen kytkeytyvä kova migreenikohtaus on erotettava muista akuuteista päänsäryistä.

Raskauden ja imetyksen aikana esto- ja kohtauslääkkeiden käyttö on rajoitettua. Hoito on ensisijaisesti lääkkeetöntä; kipulääkkeistä turvallisim on parasetamoli. Satunnaisten kohtausten hoidossa tulehduskipulääkkeitä voi käyttää kolmanteen trimesteriin saakka. Triptaaneja on käytetty hoitoon perehtyneen lääkärin seurannassa satunnaisesti. Estolääkkeeksi suositellaan ainoastaan propranololia.

Aurallinen migreeni, hormonit ja naisten verisuonitautien riski

Laajassa etenevässä yhdysvaltalais tutkimuksessa (27 840 tutkimuspotilasta) todettiin, että yli 45-vuotiaiden aktiivista aurallista migreeniä potevien naisten verisuonitautisairastavuus (sydäninfarkti, aivoinfarkti, sepelvaltimotauti) oli lisääntynyt merkittävästi. Aivoinfarktin riski oli aurallista migreeniä potevilla estrogeenihäikäisyä käyttävillä tupakoitsijoilla seitsenkertainen (MacClellan ym. 2007). Toisaalta aktiivinen auraton migreeni ei näyttäisi lisäävän riskiä (Kurth ym. 2006).

Mitä pidempään aurallinen migreeni on kestänyt, sitä voimakkaammin kohtausten aikaiset verisuonimuutokset ilmenevät. Kol-

mensadan naisen aineistossa aivoinfarktirisikin todettiin suurentuneen, jos aurallisia kohtauksia esiintyi useammin kuin kerran kuukaudesta ja kauemmin kuin 12 vuoden ajan. Tätä lisäävät tupakointi, kohonnut verenpaine ja yhdistelmäehkäisy (Donaghy ym. 2002).

Lopuksi

Nykyään tiedetään, ettei aurattomaan migreeniin liity aivoinfarktirisikiä. Myös hormonikorvaushoito menopaussissa on aivoinfarktirisikin kannalta turvallista. Terveysthuollossa on tärkeää tunnistaa verisuonisairauksien osalta riskiryhmään kuuluvat migreenipotilaat. Näitä ovat nuoret naiset, joilla on aktiivinen aurallinen migreeni ja muita riskitekijöitä (verenpaineauti, tupakointi). Heidän ohjaukseensa ja seurantaansa sekä turvalliseen lääkehoitoon tulisi kiinnittää huomiota kaikilla tasoilla.

Migreenipotilaita voidaan hoitaa pitkälle perusterveydenhuollossa ja työterveyshuollossa. Kuvantamistutkimuksia ei tarvita, jos kohtaustyyppi ei muuta muotoaan eivätkä kohtaukset voimistu ja jos löydökset kliinisessä tutkimuksessa ovat kohtausten väliaikoina normaalit. Kohtaus- ja estohoidon Käypä hoito -suosituksen mukaisesti lääkeannoksiin tulisi pyrkiä siedon mukaan.

Neurologin ja gynekologin konsultaatiota tarvitaan, kun kokeillut hoidot on havaittu tehottomiksi tai todetaan ehkäisyyn tai raskauden liittyviä ongelmia. ■

MARJA-LIISA SUMELAHTI, LT, neurologian erikoislääkäri, kliininen opettaja

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (A. Menarini Suomi Oy, Berlin-Chemie)

Summary

Woman, hormones and migraine

Migraine is a problem of young working-age women in particular, and may influence the choice of the method of contraception. Other conditions causing headache should be taken into account in the differential diagnosis of migraine with an onset during pregnancy. Effective drugs are available for acute treatment, but in some attacks the effect of the drugs is insufficient. In women, these attacks are frequently associated with menstrual migraine. Recognition of prolonged and intense attacks as menstrual migraine, their anticipation and medication of attacks according to instructions are means to improve the treatment outcome.

KIRJALLISUUTTA

- Aubé M. Migraine in pregnancy. *Neurology* 1999;53:526–8.
- Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache* 2012;52:1246–53.
- De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril* 2011;96:917–20.
- Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002;73:747–50.
- Edlow AG, Bartz D. Hormonal contraceptive options for women with headache: a review of the evidence. *Rev Obstet Gynecol* 2010;3:55–65.
- Goadsby PJ, Olesen J. Diagnosis and management of migraine. *Br Med J* 1996;312:1279–83.
- Harno H. Kuukautismigreenin hoito. *Suom Lääkäril* 2008;63:3191–5.
- Holdaway IM, Parr CE, France J. Treatment of a patient with severe menstrual migraine using the depot LHRH analogue Zoladex. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;31:164–5.
- Kallela M. Akuutti päänsärky. *Suom Lääkäril* 2008;63:3179–83.
- Loder E. Migraine in pregnancy. *Semin Neurol* 2007;27:425–33.
- Loder E, Rizzoli P, Golub J. Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review. *Headache* 2007;47:329–40.
- Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, ym. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296:283–91.
- MacClellan LR, Giles W, Cole J, ym. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2007;38:2438–45.
- Martin VT, Lipton RB. Epidemiology and biology of menstrual migraine. *Headache* 2008;48:5124–30.
- MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas* 2009;63:51–5.
- MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas* 2012;71:79–82.
- MacGregor EA. Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs* 2010;70:1799–818.
- MacGregor EA, Victor TW, Hu X, ym. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache* 2010;50:528–38.
- Machado RB, Pereira AP, Coelho GP, Neri L, Martins L, Luminoso D. Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. *Contraception* 2010;81:202–8.
- Migreeni. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2002 [päivitetty 18.9.2008]. www.kaypahoito.fi
- Nappi RE, Sances G, Allais G, ym. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception* 2011;83:223–8.
- Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009;8:679–90.
- Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology* 2008;70:1555–63.
- Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain* 2012;13:177–89.
- Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache 1999 (menstrual migraine). *Neurology* 1999;53:53–13.
- Stephenson V. Migraine and risk of stroke. For contraception try IUDs ...*BMJ* 2009;339:b4841.
- Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: Impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache* 2007;47:27–39.
- Sumelahti ML, Huhtala H, Maunu P. Naisilla ja miehillä erilainen migreeniprofiili. *Suom Lääkäril* 2008;63:3173–7.
- Tepper SJ. Medication-overuse headache. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18:807–22.
- Zacur HA. Hormonal changes throughout life in women. *Headache* 2006;46:549–54.