



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Migrene og hjerneslag

OVERSIKTSARTIKKEL

BENDIK SLAGSVOLD WINSVOLD

FORMI og Nevrologisk avdeling

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Bendik Slagsvold Winsvold (f. 1978) er lege i spesialisering ved Nevrologisk avdeling og postdoktor ved FORMI, Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNIKE MARVIK

Furubo legesenter

Grue kommune

Annikе Marvik (f. 1991) er turnuslege ved Furubo legesenter, Grue kommune og har studert medisin ved Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOHN-ANKER ZWART

FORMI og Nevrologisk avdeling

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

John-Anker Zwart (f. 1962) er forskningssjef ved Nevroklinikken, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE HEGE AAMODT

anne.hege.aamodt@ous-hf.no

Nevrologisk avdeling

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

Anne Hege Aamodt (f. 1972) er spesialist i nevrologi, overlege og postdoktor ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus. Hun er leder i Norsk nevrologisk forening.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Migrene er en vanlig nevrologisk sykdom som medfører betydelig belastning for den enkelte som rammes, og store helseøkonomiske kostnader for samfunnet. Migrene er forbundet med økt risiko for hjerneslag. Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over sammenhengen mellom migrene og hjerneslag: både hjerneinfarkt og hjerneblødning, mulige underliggende mekanismer, kliniske implikasjoner og behovet for videre forskning innen feltet.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Denne oversikten er basert på litteratursøk i PubMed med definert søkestreng supplert med et pyramidsøk i søkemotoren McMaster PLUS med ordene «migraine» og «stroke», samt gjennomgang av artiklenes referanselister.

RESULTAT

Migrene med aura er assosiert med en dobling av risikoen for hjerneinfarkt, men det er ingen sikker økt risiko blant personer med migrene uten aura. Røyking, p-pillebruk og hyppige migreaneanfall øker risikoen. Det ser også ut til å være en noe høyere forekomst av hjerneblødning hos personer med migrene med og uten aura.

FORTOLKNING

Sammenhengen mellom migrene og hjerneslag er kompleks. Det er med bakgrunn i økt risiko for hjerneinfarkt ved migrene med aura anbefalt at modifiserbare risikofaktorer som røyking, hypertensjon og p-pillebruk kartlegges grundig og behandles.

Migrene er en vanlig nevrologisk sykdom, med prevalens på 15 % i den voksne befolkningen, som medfører store sosiale, økonomiske og psykologiske belastninger (1,3). Kvinner er oftere affisert enn menn. Migrene debuterer ofte i tenårene og har høyest prevalens i alderen 20 til 50 år (2,4).

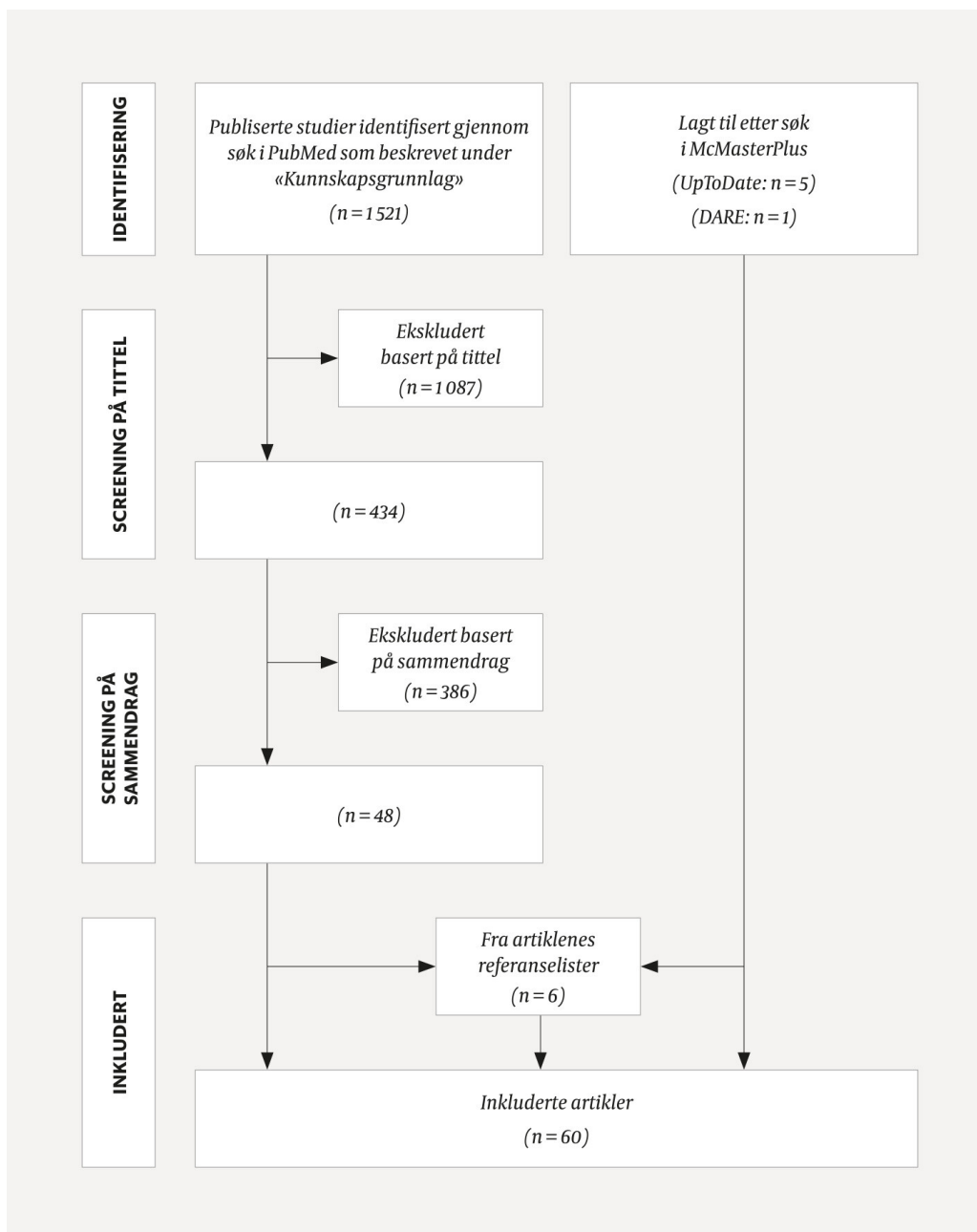
Komorbide tilstander kan bidra betydelig til sykelighet i migrenepopulasjonen. En rekke studier har vist økt risiko for hjerneinfarkt ved migrene, spesielt hos unge og middelaldrende kvinner (5). Formålet med denne artikkelen er å gi en oppdatert oversikt over sammenhengen mellom migrene og hjerneslag: både hjerneinfarkt og hjerneblødning, mulige underliggende mekanismer, kliniske implikasjoner og behovet for videre forskning.

En oversiktsartikkel med samme tittel ble publisert i Tidsskriftet i 1998 (6). Siden den gang er det blitt utført en rekke nye studier. I disse har man blant annet klarlagt skillet mellom migrene med og uten aura, studert betydningen av anfallshyppighet og sett på sammenhengen mellom migrene og hjerneblødning. Man har også søkt etter årsaksforklaringer gjennom radiologiske og genetiske studier.

Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i PubMed for perioden fra og med 2000 til og med august 2016 med følgende søkestreng: Migraine Disorders [Mesh] OR migraine [Title/Abstract] AND Stroke [Mesh] OR stroke OR strokes [Title/Abstract]) AND 2000/01/01 [PDat]: 2016/08/08 [PDat] AND English [lang] OR Norwegian [lang] OR Danish [lang] OR Swedish [lang].

Dette resulterte i totalt 1 521 artikler. En påfølgende eksklusjonsprosess ut fra en skjønsmessig vurdering reduserte antallet først til 434 basert på tittel, deretter 48 basert på sammendrag. Det ble også supplert med pyramidsøk i søkemotoren McMaster PLUS via Helsebiblioteket med ordene «migraine» og «stroke» kombinert med AND, hvor seks artikler ble inkludert (fem fra UpToDate og én fra DARE). Dette resulterte i til sammen 54 original- og oversiktsartikler. Etter gjennomgang av disse artiklenes referanselister ble ytterligere seks artikler inkludert. Denne oversikten er basert på disse 60 artiklene (fig 1). Søket i McMaster PLUS og PubMed ble avsluttet 8.8.2016.



Figur 1 Flyttdiagrammet viser kunnskapsgrunnlaget i denne oversiktsartikkelen, som er basert på 60 artikler. Søket i McMaster PLUS og PubMed ble avsluttet 8.8.2016

Migrene og risikoen for hjerneslag

EPIDEMIOLOGISKE STUDIER

Migrene med aura er forbundet med en omtrent dobbelt risiko for hjerneinfarkt (5,7,8). Relativ risiko (RR) for hjerneinfarkt ved migrene med aura ble i en metaanalyse angitt til 2,16 (95 % konfidensintervall (KI) 1,53–3,03), men det var ingen økt risiko for migrene uten aura (relativ risiko 1,23, KI 0,90–1,69) (7). Assosiasjonen er sterkest hos kvinner under 45 år og hos dem med hyppige migreaneanfall (7,8). Målt i absolutte tall er imidlertid insidensen av hjerneinfarkt hos personer under 45 år beskjeden, med 19 per 100 000 per år for dem med migrene mot 6 per 100 000 per år for dem uten migrene (9).

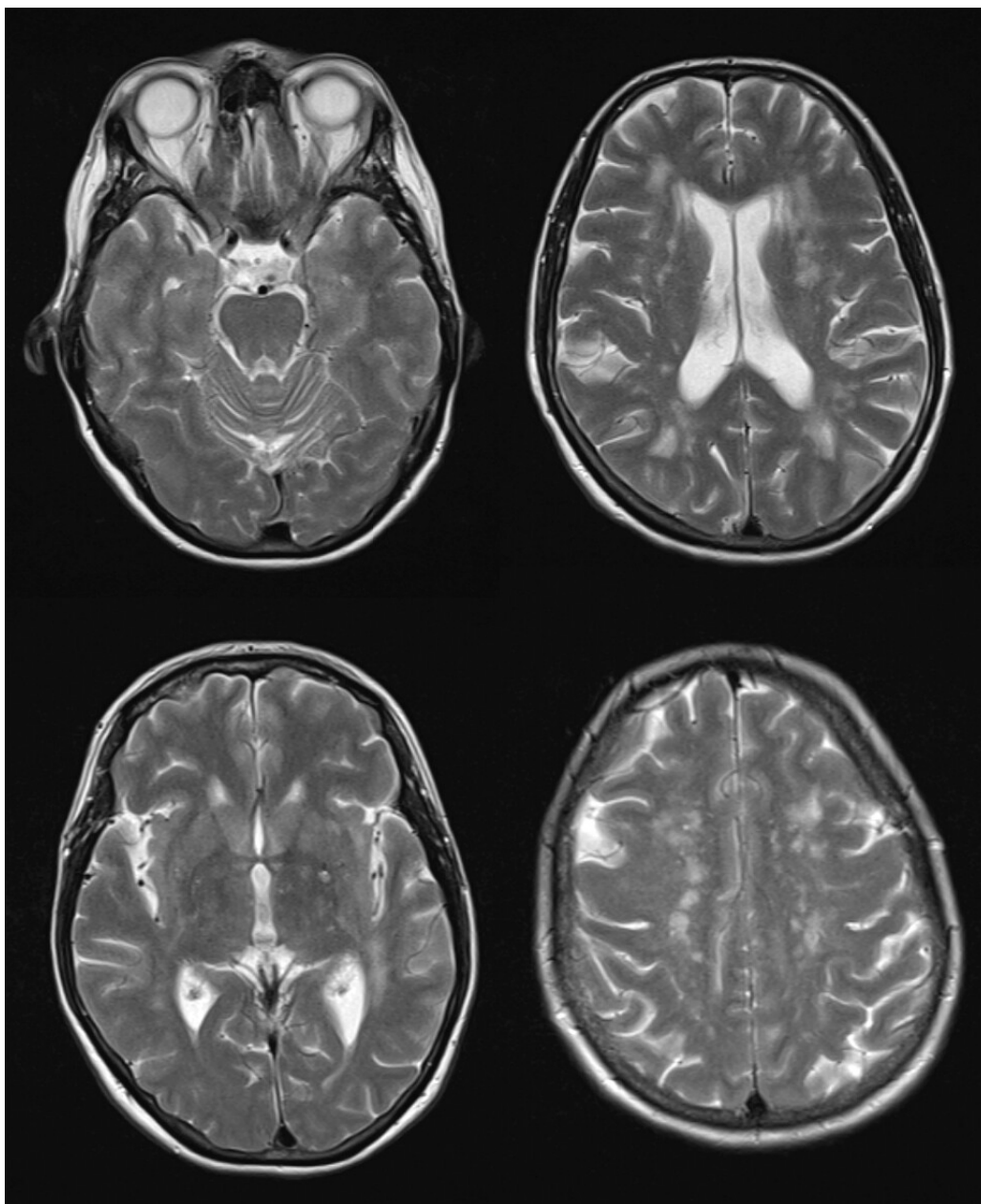
Nyere studier tyder på en økt risiko også for hjerneblødning (subaraknoidalblødning eller intracerebral blødning) (5,8,10). I en metaanalyse var risikoen for hjerneblødning forhøyet hos personer med migrene (relativ risiko 1,48, KI 1,16–1,88), men uten noen tydelig relasjon til aura (10). Røyking og p-pillebruk forsterker risikoen for hjerneinfarkt ved migrene med aura og gir i kombinasjon en syvdobling i risiko, sammenlignet med kvinner med migrene

med aura som verken røyker eller bruker p-piller (11). Til tross for den økte risikoen for hjerneslag er det uklart om migrene er assosiert med økt dødelighet fra kardiovaskulær sykdom sett under ett (12,13).

De fleste hjerneinfarkt oppstår uavhengig av migreaneanfall. Imidlertid er en sjelden komplikasjon til migrene såkalt migrenøst infarkt, et påvist infarkt som fremstår ved uvanlig langvarige (> 60 minutter) aurasymptomer hos en person med migrene med aura (14,15). Migrenøse infarkt utgjør kun 0,5–1,5 % av alle akutte hjerneinfarkt totalt, men opptil 14 % av hjerneinfarkt hos personer yngre enn 45 år (14,16).

RADIOLOGISKE STUDIER

Flere populasjonsbaserte studier med MR-undersøkelser har vist forhøyet forekomst av subkliniske infarkter hos personer med migrene, spesielt migrene med aura (17). I enkelte studier har man også funnet en forhøyet forekomst av uspesifikke hvitsubstanslesjoner i hjernen, mens andre ikke har gjenfunnet dette (18,19) (fig 2). Man har imidlertid ikke kunnet påvise noen sammenheng mellom slike tilfeldig oppdagede radiologiske endringer og redusert kognitiv funksjon hos personer med migrene, og den kliniske betydningen av slike funn er usikker (20).



Figur 2 Aksiale T2-vektede bilder viser multiple, dels konfluerende uspesifikke hvitsubstanslesjoner periventrikulært og subkortikalt. Bildene er tatt ved Unilabs Røntgen

Mekanismene bak assosiasjonen mellom migrene og hjerneslag er ikke fullt ut forstått, men ser ut til å være betinget i flere faktorer. Vi går igjennom de mest aktuelle forklaringsmodellene her.

«Cortical spreading depression» (CSD)

Det er bred enighet om at den nevrofysiologiske basisen for migreneaura er «cortical spreading depression» (CSD) (21). Dette består i en kraftig depolariserende bølge som sprer seg sakte (ca. 3 mm/min) over hjernebarken. Den er ledsaget av kortvarig hyperperfusjon, etterfulgt av en periode på 1–2 timer med 20–30 % reduksjon i cerebral blodsirkulasjon, noe som imidlertid er utilstrekkelig til å gi iskemi (8).

Studier tyder på at migrene med aura er assosiert med en lavere terskel for at «cortical spreading depression» utløses (22). «Cortical spreading depression» kan utløses av en rekke stimuli, deriblant iskemi, hypoperfusjon og embolier (8, 21, 22). En mulig forklaring på sammenhengen mellom migrene med aura og hjerneslag er at mindre iskemiske hendelser, som hos andre forblir uoppdaget, hos personer med migrene med aura oftere utløser «sekundær» migreneaura, påfølgende kontakt med helsevesenet, og diagnose (8). Til støtte for dette er det særlig risikoen for mindre infarkter, og infarkter som medfører lav grad av funksjonsnedsettelse, som er økt hos individer med migrene med aura (8). En slik årsaks mekanisme kan imidlertid kun forklare hjerneslag som inntreffer i nær tidsmessig relasjon til et migreaneanfall (8).

Kardiovaskulære forhold

Migrene er assosiert med klassiske kardiovaskulære risikofaktorer som hyperlipidemi og insulinresistens (23, 24). Sammenhengen med hjerneinfarkt er imidlertid tydeligst hos personer med få slike risikofaktorer, noe som tyder på en uavhengig virkningsmekanisme (8). En mulig bidragende forklaring til assosiasjonen mellom hjerneinfarkt og migrene er halskardisseksjon, som forekommer hyppigere hos personer med migrene og er en av hovedårsakene til hjerneinfarkt hos unge (25).

I en stor genetisk studie av halskardisseksjon fant man flere av de samme genetiske komponentene som for migrene (26), noe som kan tyde på en delvis felles genetisk basis. Paradoksalt embolisering gjennom åpent foramen ovale ble foreslått som mulig årsak, etter at man i flere studier beskrev en forhøyet forekomst av åpent foramen ovale hos personer med migrene med aura. Dette ble det imidlertid sådd tvil om etter at man i en metaanalyse, som tok hensyn til studiekvalitet, ikke gjenfant noen slik forhøyet forekomst (27). Man fant heller ingen effekt på migrene med aura av å lukke åpent foramen ovale (28).

Genetikk

I senere år har man påvist flere genetiske komponenter relatert til de vanlige formene for migrene. Den største av disse studiene omfattet 59 700 personer med migrene, og påviste 38 slike komponenter (29). Interessant nok pekte disse mot gener med funksjon i blodkar og glatt muskulatur, og funnene understøtter derfor en delvis vaskulær årsaksbasis for migrene (29). Man har også vist at genetiske komponenter for migrene og hjerneinfarkt delvis overlapper (30).

Flere genetiske syndromer kjennetegnet av forekomst av både migrene og hjerneslag styrker hypotesen om en genetisk sammenheng. Dette gjelder sjeldne metabolske sykdommer som cerebral autosomalt dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati (CADASIL) og mitokondriell myopati, encefalopati, laktacidose og slaglignende episoder (mitokondrie-encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS) (8).

P-piller

Østrogeninnholdet i p-piller gir en risikoøkning for hjerneinfarkt, men ved lavdose p-piller som brukes i dag, er denne risikoen beskjedent (31). Verdens helseorganisasjon (WHO) fraråder likevel at kvinner med migrene med aura og kvinner over 35 år med migrene uten aura bruker kombinasjonspiller med østrogen. Man anbefaler heller å bruke p-piller som kun inneholder gestagen (32, 33). Kvinner under 35 år med migrene uten aura og fravær av andre risikofaktorer for hjerneslag kan bruke p-piller med lavdose østrogen. Personer med migrene som begynner å bruke p-piller, bør også overvåkes med tanke på endret alvorlighetsgrad og hyppighet av anfallene (32).

Hormonsubstitusjonsterapi

Risikoen for hjerneinfarkt ved hormonsubstitusjonsterapi med lav østrogendose er beskjedent. Mange med migrene opplever hyppige anfall i peri- og postmenopausal alder og kan behandles med hormonsubstitusjonsterapi dersom det ikke tilkommer forverring av aurasymptomer (33).

Svangerskap

Hos de fleste kvinner med migrene reduseres frekvensen av anfallene under svangerskapet (34). Kvinner med migrene har imidlertid økt risiko for svangerskapsrelatert hypertensjon, preeklampsi og hjerneslag sammenlignet med dem uten migrene (35).

Medikamenter

Migrenespesifikke medikamenter, som ergotaminer og triptaner, kan gi cerebral vasokonstriksjon og kan teoretisk tenkes å øke risikoen for hjerneinfarkt. Ergotamin er ikke lenger markedsført i Norge. Observasjonsstudier har ikke vist noen sikker økt risiko for hjerneinfarkt ved bruk av triptaner (36), men disse er likevel relativt kontraindisert hos pasienter med vaskulær sykdom, og bør unngås helt hos pasienter med hjerneinfarkt eller manifest koronarsykdom (32).

Betablokker er et førstehåndspreparat ved migreneprofylaktisk behandling, men er ikke anbefalt som førstevalg for personer over 60 år og røykere (32). Det gjelder spesielt ikke-selektive betablokkere (37).

Diskusjon

Migrene med aura er forbundet med økt risiko for hjerneinfarkt, spesielt hos kvinner under 45 år. Den absolutte risikoen for hjerneinfarkt er imidlertid lav. Det er viktig å grundig kartlegge og behandle klassiske kardiovaskulære risikofaktorer slik som hypertensjon og hyperkolesterolemi hos denne pasientgruppen, og å oppfordre til røykeslutt (5, 8). Kvinner med migrene med aura bør primært bruke gestagenholdige p-piller ved behov for peroral antikonsepsjon. Hyppige migreaneanfall ser ut til å øke risikoen for hjerneinfarkt, men det er foreløpig ikke vist at bedre anfallskontroll reduserer slagrisikoen (38).

Den komplekse sammenhengen mellom migrene og hjerneslag kan innebære diagnostiske utfordringer. Ved akutte nevrologiske utfall vil det enkelte ganger være vanskelig å avklare om symptomer er betinget i cerebral iskemi eller migreneaura. Det viktigste skillet klinisk mellom migreneaura og hjerneslag er at førstnevnte typisk utvikler seg gradvis, mens symptomer fra hjerneslag oppstår akutt. Migreneaura eller migrenelignende hodepine kan imidlertid også forekomme i forløpet av et hjerneinfarkt, og det er da meget viktig at

diagnosen raskt avklares slik at pasienten får effektiv revaskulariserende behandling. Spesielt hos middelaldrende kan migrenesyntomer være atypiske og by på diagnostiske utfordringer (39).

Frekvensen av migreaneanfall ser ut til å være assosiert med økt risiko for hjerneslag, og i fremtidige studier bør man undersøke om bedre anfallskontroll reduserer slagrisikoen. Det er også viktig å avklare årsaksmekanismene bak den økte slagrisikoen hos denne pasientgruppen, slik at man kan utvikle målrettede strategier for å forebygge slike hendelser.

HOVEDBUDSKAP

Migrene med aura er forbundet med en dobling av risikoen for hjerneinfarkt, men den absolutte risikoen er beskjedent

Ved migrene med aura er nøye gjennomgang og behandling av vaskulære risikofaktorer anbefalt

Hyppige migreaneanfall øker risikoen for hjerneinfarkt, men det er foreløpig ikke vist at bedre anfallskontroll reduserer slagrisikoen

LITTERATUR

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743 - 800. [PubMed][CrossRef]
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11: 289 - 99. [PubMed][CrossRef]
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163 - 96. [PubMed][CrossRef]
4. Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine: Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology* 2001; 56 (suppl 1): S4 - 12. [PubMed][CrossRef]
5. Lee MJ, Lee C, Chung CS. The Migraine-Stroke Connection. *J Stroke* 2016; 18: 146 - 56. [PubMed][CrossRef]
6. Salvesen R. Migrene og hjerneslag. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1410 - 2. [PubMed]
7. Schürks M, Rist PM, Bigal ME et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914. [PubMed][CrossRef]
8. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012; 11: 92 - 100. [PubMed][CrossRef]
9. Schürks M, Kurth T. Is migraine a predictor for identifying patients at risk of stroke? *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 615 - 8. [PubMed][CrossRef]
10. Sacco S, Ornello R, Ripa P et al. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 3032 - 8. [PubMed][CrossRef]
11. MacClellan LR, Giles W, Cole J et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38: 2438 - 45. [PubMed][CrossRef]
12. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c3966. [PubMed][CrossRef]
13. Åsberg AN, Stovner LJ, Zwart JA et al. Migraine as a predictor of mortality: The HUNT study. *Cephalalgia* 2016; 36: 351 - 7. [PubMed][CrossRef]
14. Wolf ME, Szabo K, Griebel M et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76: 1911 - 7. [PubMed][CrossRef]
15. Laurell K, Artto V, Bendtsen L et al. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1220 - 6. [PubMed][CrossRef]

16. Arboix A, Massons J, García-Eroles L et al. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003; 23: 389 - 94. [PubMed][CrossRef]
17. Bashir A, Lipton RB, Ashina S et al. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81: 1260 - 8. [PubMed][CrossRef]
18. Neeb L, Bastian K, Villringer K et al. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case-control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Headache* 2015; 55: 241 - 51. [PubMed][CrossRef]
19. Monteith T, Gardener H, Rundek T et al. Migraine, white matter hyperintensities, and subclinical brain infarction in a diverse community: the northern Manhattan study. *Stroke* 2014; 45: 1830 - 2. [PubMed][CrossRef]
20. Rist PM, Kurth T. Migraine and cognitive decline: a topical review. *Headache* 2013; 53: 589 - 98. [PubMed][CrossRef]
21. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev* 2015; 95: 953 - 93. [PubMed][CrossRef]
22. Pietrobon D, Moskowitz MA. Chaos and commotion in the wake of cortical spreading depression and spreading depolarizations. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 379 - 93. [PubMed][CrossRef]
23. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH et al. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 504 - 11. [PubMed][CrossRef]
24. Winsvold BS, Sandven I, Hagen K et al. Migraine, headache and development of metabolic syndrome: an 11-year follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Pain* 2013; 154: 1305 - 11. [PubMed][CrossRef]
25. Rist PM, Diener HC, Kurth T et al. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31: 886 - 96. [PubMed][CrossRef]
26. Debette S, Kamatani Y, Metso TM et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet* 2015; 47: 78 - 83. [PubMed][CrossRef]
27. Davis D, Gregson J, Willeit P et al. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 56 - 67. [PubMed][CrossRef]
28. Calviere L, Tall P, Massabuau P et al. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1560 - 5. [PubMed][CrossRef]
29. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016; 48: 856 - 66. [PubMed][CrossRef]
30. Malik R, Freilinger T, Winsvold BS et al. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: A genome-wide analysis of common variants. *Neurology* 2015; 84: 2132 - 45. [PubMed][CrossRef]
31. Næss H, Iversen OE. P-piller, migrene og hjerneinfarkt. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 621 - 2. [PubMed][CrossRef]
32. Ramzan MR, Fisher MF. Headache, migraine, and stroke. UpToDate versjon 250 2016. <http://www.uptodate.com/contents/headache-migraine-and-stroke> (4.8 2016).
33. Sacco S, Ricci S, Degan D et al. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain* 2012; 13: 177 - 89. [PubMed][CrossRef]
34. Lee ML, Guinn DG, Hickenbottom SH. Headache in pregnant and postpartum women. UpToDate versjon 250 2016. <http://www.uptodate.com/contents/headache-in-pregnant-and-postpartum-women> (4.8 2016).
35. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia* 2015; 35: 132 - 9. [PubMed][CrossRef]
36. Roberto G, Raschi E, Piccinni C et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015; 35: 118 - 31. [PubMed][CrossRef]
37. Webb AJ, Fischer U, Rothwell PM. Effects of β -blocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review. *Neurology* 2011; 77: 731 - 7. [PubMed][CrossRef]
38. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 524. [PubMed][CrossRef]
39. Spector JT, Kahn SR, Jones MR et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123: 612 - 24. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 19. februar 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0347

Mottatt 14.4.2017, første revisjon innsendt 11.9.2017, godkjent 5.1.2018.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 28. januar 2023.