



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Trigger factors and mechanisms in migraine

Schoonman, G.G.

Citation

Schoonman, G. G. (2008, September 11). *Trigger factors and mechanisms in migraine*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13094>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13094>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

— regel 1

— regel 2

— regel 3

— regel 4

— regel 5

— regel 6

— regel 7

— regel 8

— regel 9

— regel 10

— regel 11

— regel 12

— regel 13

— regel 14

— regel 15

— regel 16

— regel 17

— regel 18

— regel 19

— regel 20

— regel 21

— regel 22

— regel 23

— regel 24

— regel 25

— regel 26

— regel 27

— regel 28

— regel 29

— regel 30

— regel 31

— regel 32

— regel 33

— regel 34

— regel 35

— regel 36

— regel 37

— regel 38

— regel 39

regel 1 _____ In dit proefschrift wordt de relatie tussen mogelijke uitlokkende factoren en een migraine
regel 2 _____ aanval beschreven als mede het werkingsmechanisme van uitlokkende factoren. Er is met
regel 3 _____ name gekeken naar drie factoren: mentale stress, normobare hypoxie en nitroglycerine.
regel 4 _____ De belangrijkste bevindingen zullen hierna samengevat en bediscussieerd worden.
regel 5 _____

Migraine (introductie)

regel 6 _____ In het eerste deel van dit proefschrift worden de klinische verschijnselen van migraine
regel 7 _____ besproken evenals het mechanisme onderliggend aan een migraine aanval. Migraine is
regel 8 _____ een neurologische aandoening waarbij hoofdpijn in aanvallen optreedt. Deze aanvallen
regel 9 _____ duren 4 uur tot 3 dagen. De hoofdpijn is vaak eenzijdig, bonzend en neemt toe bij
regel 10 _____ bewegen. Tevens treedt er misselijkheid, overgeven en overgevoeligheid voor licht,
regel 11 _____ geluid en geuren op. Voorafgaand aan de hoofdpijnfase noemen veel patiënten het
regel 12 _____ optreden van zogenaamde prodromale verschijnselen, zoals concentratie problemen,
regel 13 _____ vocht vasthouden en stemmingsproblemen.
regel 14 _____

regel 15 _____ De aanvalsfrequentie kan uiteenlopen van 1 migraineaanval per jaar tot meerdere
regel 16 _____ aanvallen per maand. Ondanks vele jaren van onderzoek weet men niet waardoor
regel 17 _____ migraine aanvallen ontstaan. In de literatuur worden veel mogelijke uitlokkende
regel 18 _____ factoren genoemd, zoals verschillende voedingsproducten, veranderingen in het weer,
regel 19 _____ stress verhogende situaties en vrouwelijke hormonen. Of er inderdaad een causaal
regel 20 _____ verband is tussen de mogelijke uitlokkende factoren en het optreden van een migraine
regel 21 _____ aanval is onduidelijk. Tevens is het mechanisme leidend tot een migraine aanval voor
regel 22 _____ een groot deel onbekend. Tijdens de hoofdpijnfase van een migraineaanval raakt de
regel 23 _____ vijfde hersenzenuw geactiveerd, maar wat hieraan voorafgaat, is niet duidelijk. Mogelijk
regel 24 _____ speelt vaatverwijding van hersenbloedvaten een rol. Een ander mogelijk mechanisme
regel 25 _____ is een tijdelijk defect in de bloed-hersen barrière waardoor uitlopers van de vijfde
regel 26 _____ hersenzenuw geprikkeld worden.
regel 27 _____

Prodromale verschijnselen worden frequent gemeld door migraine patiënten (hoofdstuk 1)

regel 28 _____ In een populatie van 389 migraine patiënten is gekeken naar het voorkomen van
regel 29 _____ prodromale verschijnselen. Dit zijn verschijnselen die optreden voorafgaand aan de
regel 30 _____ hoofdpijnfase van een migraine aanval. De meest genoemde verschijnselen waren
regel 31 _____ vermoeidheid (46.5%), lichtschuwheid (36.4%) en gapen (35.8%). Het bleek dat 86.9%
regel 32 _____ van de patiënten tenminste 1 prodromaal verschijnsel noemden en 71.1% noemde
regel 33 _____ er twee of meer. De bevindingen komen overeen met resultaten uit eerdere studies.
regel 34 _____ Enkele belangrijke vragen blijven echter onopgelost. Het is bijvoorbeeld onduidelijk hoe
regel 35 _____ specifiek prodromale verschijnselen zijn voor het optreden van een migraine aanval. Er
regel 36 _____
regel 37 _____
regel 38 _____
regel 39 _____

bestaat bijvoorbeeld een aanzienlijke overlap tussen prodromale verschijnselen en het premenstrueel syndroom en depressiviteit. Goede prospectieve studies zijn nodig om de sensitiviteit en specificiteit van prodromale verschijnselen voor een migraine aanval te bepalen.

De relatie tussen mentale stress en het optreden van een migraine aanval is minder duidelijk dan voorheen aangenomen (hoofdstuk 2)

In hoofdstuk 2 worden de bevindingen van een prospectieve longitudinale studie naar de relatie tussen mentale stress en migraine beschreven. Ondanks aanwijzingen in de literatuur dat er een duidelijke relatie bestaat tussen stress en migraine liet deze studie geen duidelijk verband zien tussen veranderingen in subjectieve en objectieve stress parameters en het optreden van een migraine aanval. In een subgroep van subjectief stress gevoelige patiënten was er wel een relatie tussen waargenomen stress en het optreden van een migraine aanval, maar dit ging niet gepaard met veranderingen in objectieve stress maten, zoals cortisol. Wellicht is het zo dat er wel een relatie is tussen waargenomen stress en migraine, maar dat stress de aanval niet uitlokt. Het zou kunnen zijn dat migraine patiënten vlak voor een aanval gevoelig zijn voor stress omdat ze in de aanloop van een aanval zitten.

Normobare hypoxie is een mogelijke uitlokkende factor voor migraine (hoofdstuk 3)

Verblijf op grote hoogte in de bergen kan leiden tot hoogteziekte in gezonde vrijwilligers en kan eventueel een migraine aanval uitlokken in migraine gevoelige patiënten. Het meest belangrijke mechanisme is de hypoxie (te weinig zuurstof). Verschillende hoogteziekte symptomen kunnen ook tijdens een migraineaanval optreden zoals hoofdpijn, misselijkheid en slaapproblemen. In hoofdstuk 3 is beschreven hoe blootstelling aan hypoxie (vergelijkbaar met een hoogte van 4500m) gedurende 5 uur een migraine aanval provoceerde in 6 van de 14 migraine patiënten. Hoewel het resultaat niet significant is, lijkt het erop dat hypoxie een mogelijke uitlokkende factor is voor migraine. In Nederland is hypoxie geen belangrijke factor omdat we geen bergen van betekenis hebben, maar hypoxie tijdens een vliegreis zou een migraine aanval kunnen uitlokken. Officiële regels stellen dat de luchtdruk aan boord van een vliegtuig minimaal vergelijkbaar moet zijn met 2400 meter.

— regel 1
— regel 2
— regel 3
— regel 4
— regel 5
— regel 6
— regel 7
— regel 8
— regel 9
— regel 10
— regel 11
— regel 12
— regel 13
— regel 14
— regel 15
— regel 16
— regel 17
— regel 18
— regel 19
— regel 20
— regel 21
— regel 22
— regel 23
— regel 24
— regel 25
— regel 26
— regel 27
— regel 28
— regel 29
— regel 30
— regel 31
— regel 32
— regel 33
— regel 34
— regel 35
— regel 36
— regel 37
— regel 38
— regel 39

regel 1 _____ ***Normobare hypoxie veroorzaakt cerebraal oedeem in gezonde***
regel 2 _____ ***vrijwilligers (hoofdstuk 4)***

regel 3 _____ Onderzoek naar de pathofysiologie van hoogteziekte laat zien dat er tijdens ernstige
regel 4 _____ hoogteziekte cerebraal oedeem ontstaat. Of er tijdens milde hoogteziekte ook oedeem
regel 5 _____ ontstaat niet duidelijk. Om meer over de effecten van hypoxie op de hersenen te weten
regel 6 _____ te komen is een groep studenten bloot gesteld aan een experimenteel model voor
regel 7 _____ hoogteziekte waarbij ze gedurende 6 uur hypoxisch gemaakt werden. De hypoxie
regel 8 _____ tijdens het experiment was vergelijkbaar met een hoogte van 4500m. Zoals beschreven
regel 9 _____ in hoofdstuk vier blijkt er zogenaamd vasogeen oedeem (vocht rondom de cellen) op
regel 10 _____ te treden na hypoxie; onafhankelijk van het optreden van hoogteziekte symptomen.
regel 11 _____ Voorts treedt er cytotoxisch oedeem (vocht in de cellen) op in de groep met de meeste
regel 12 _____ klachten. De bevindingen in de gezonde vrijwilligers hebben mogelijk implicaties voor
regel 13 _____ migraine. Een van de mechanismen betrokken bij de ontwikkeling van cerebraal oedeem
regel 14 _____ is het Na-K-ATP ase dat weer een rol speelt in familiere hemiplegische migraine (type
regel 15 _____ 2).

regel 16 _____ ***De kans op het krijgen van een migraine aanval na toediening van***
regel 17 _____ ***nitroglycerine ligt tussen 20% en 83% (hoofdstuk 3 en 6)***

regel 18 _____ Nitroglycerine is een bekende uitlokkende factor voor migraine. In twee verschillende
regel 19 _____ studies is gebruik gemaakt van nitroglycerine (NTG) voor het uitlokken van migraine
regel 20 _____ aanvallen (hoofdstuk 3 en 6). In de eerste studie was het percentage patiënten dat
regel 21 _____ een aanval kreeg na NTG 20% en in de tweede studie was dit 74%. In de literatuur
regel 22 _____ zijn er zelfs percentages tot 83% beschreven. De oorzaak voor deze variatie in het
regel 23 _____ effect van nitroglycerine is niet goed te geven. Een eerste mogelijke verklaring zou een
regel 24 _____ lage basale aanvalsfrequentie kunnen zijn. In een Deense studie is het effect van NTG
regel 25 _____ vergeleken tussen patiënten met een lage aanvalsfrequentie (minder dan 4 aanvallen
regel 26 _____ per jaar) en een hoge aanvalsfrequentie (meer dan 12 aanvallen per jaar). Deze studie
regel 27 _____ liet een trend zien in de richting van meer aanvallen in de groep met veel aanvallen.
regel 28 _____ Een tweede verklaring zou het wel of niet optreden van visuele aura's kunnen zijn. Er
regel 29 _____ zijn verschillende studies waarin de kans op een migraine aanval na NTG kleiner is in
regel 30 _____ patiënten die last van hebben van aura's. Een derde factor zou leeftijd kunnen zijn. In de
regel 31 _____ tweede studie is de leeftijd in de groep die geen aanval krijgt gemiddeld 34 jaar, terwijl
regel 32 _____ de leeftijd in de groep waarin wel een aanval optreedt gemiddeld 45.5 jaar is.
regel 33 _____
regel 34 _____
regel 35 _____
regel 36 _____
regel 37 _____
regel 38 _____
regel 39 _____

Nitroglycerine geïnduceerde vaatverwijding kan betrouwbaar gemeten worden met behulp van magnetic resonance angiografie (MRA) in zowel gezonde vrijwilligers als migraine patiënten (hoofdstuk 5 en 7)

Nitroglycerine veroorzaakt vaatverwijding in zowel veneuze als arteriële bloedvaten. Een veelgebruikte techniek om vaatverwijding in het hoofd te meten is zogenaamde transcraniële Doppler (TCD) waarbij er met geluidsgolven informatie over de bloedstroom in een bloedvat verkregen wordt. TCD is een goedkope en niet invasieve methode, echter de uitkomst van de meting is afhankelijk van de persoon die de meting doet. In verband met deze beperkingen hebben we gekozen om bloedvatdiameters te meten door middel van MRA. Alvorens het onderzoek in migraine patiënten uit te voeren is bij gezonde vrijwilligers naar de betrouwbaarheid van de MRA meting gekeken. Zoals besproken in hoofdstuk 5 is er een hoge correlatie (0.74) tussen twee onafhankelijke waarnemers, zodat de conclusie getrokken kan worden dat MRA een betrouwbare methode is.

De verandering in bloedstroom, in tegenstelling tot de verandering in bloedvat diameter, tijdens toediening van nitroglycerine is geassocieerd met het optreden van een migraine aanval (hoofdstuk 6)

In hoofdstuk zes is gekeken naar het effect van nitroglycerine op cerebrale bloedvaten (zowel diameter als bloedstroom) in gezonde vrijwilligers en in migraine patiënten. Het bleek dat nitroglycerine een forse vaatverwijding in alle gemeten bloedvaten gaf. Er was geen verschil in vaatverwijdend effect tussen migraine patiënten en vrijwilligers. Daarnaast daalde de bloedstroom in de arteria carotis interna (ICA) en bleef de bloedstroom in de arteria basilaris (BA) gelijk. In gezonde vrijwilligers daalde de bloedstroom veel sterker dan in migraine patiënten. Deze bevinding is in contrast met eerdere studies waarin de bloedstroom niet veranderde of juist meer veranderde in migraine patiënten. Een oorzaak voor het verschil zou kunnen zijn dat in eerdere studies geen onderscheid is gemaakt tussen patiënten met of zonder migraine aanval volgend op de NTG provocatie. Het bleek namelijk dat de ICA in patiënten zonder een migraine aanval sterk daalde (vergelijkbaar met gezonde vrijwilligers), terwijl de ICA bloedstroom in patiënten met een aanval zelf mild toenam. Bloedstroom in de ICA wordt bepaald door de ICA diameter, cardiac output en vasomotor tone in kleine weerstandsvaten. De diameter van de ICA nam toe, maar er was geen verschil tussen patiënten met of zonder aanval. Van nitroglycerine is bekend dat het hartminuut volume daalt kort na toediening, maar in deze studie is geen verschil gevonden in verandering in bloeddruk tussen patiënten met en zonder een migraine aanval. Dan blijft een mogelijk verschil in vasomotor tone in kleine weerstandsvaten over als verklaring voor het verschil.

— regel 1
— regel 2
— regel 3
— regel 4
— regel 5
— regel 6
— regel 7
— regel 8
— regel 9
— regel 10
— regel 11
— regel 12
— regel 13
— regel 14
— regel 15
— regel 16
— regel 17
— regel 18
— regel 19
— regel 20
— regel 21
— regel 22
— regel 23
— regel 24
— regel 25
— regel 26
— regel 27
— regel 28
— regel 29
— regel 30
— regel 31
— regel 32
— regel 33
— regel 34
— regel 35
— regel 36
— regel 37
— regel 38
— regel 39

regel 1 _____
regel 2 _____
regel 3 _____
regel 4 _____
regel 5 _____
regel 6 _____
regel 7 _____
regel 8 _____
regel 9 _____
regel 10 _____
regel 11 _____
regel 12 _____
regel 13 _____
regel 14 _____
regel 15 _____
regel 16 _____
regel 17 _____
regel 18 _____
regel 19 _____
regel 20 _____
regel 21 _____
regel 22 _____
regel 23 _____
regel 24 _____
regel 25 _____
regel 26 _____
regel 27 _____
regel 28 _____
regel 29 _____
regel 30 _____
regel 31 _____
regel 32 _____
regel 33 _____
regel 34 _____
regel 35 _____
regel 36 _____
regel 37 _____
regel 38 _____
regel 39 _____

Er treedt geen vaatverwijding op in cerebrale bloedvaten tijdens de hoofdpijnfase van een door nitroglycerine geïnduceerde migraine aanval (hoofdstuk 7)

Er wordt reeds vele jaren gediscussieerd over de relatie tussen vaatverwijding in hersenvaten en migraine. Wolff et al. liet zien dat stimulatie van bloedvaten in de hersenen en hersenvliezen erg pijngevoelig zijn. Voorts kunnen migraine aanvallen uitgelokt worden door vasoactieve middelen zoals nitroglycerine. Echter, studies met transcraniële Doppler, om vaatverwijding tijdens de hoofdpijn fase aan te tonen zijn niet eenduidig. De conclusie van hoofdstuk zeven is dat tijdens de hoofdpijnfase van een door nitroglycerine uitgelokte migraineaanval geen vaatverwijding optreedt. Een implicatie van deze bevinding zou kunnen zijn dat antimigraine middelen in de toekomst geen vaatvernauwend effect hoeven te hebben.

CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Gebaseerd op de bevindingen gepresenteerd in dit proefschrift kunnen er verschillende conclusies getrokken worden. De meest belangrijke is dat er geen vaatverwijding van hersenbloedvaten optreedt tijdens de hoofdpijnfase van een migraineaanval. Bij de ontwikkeling van nieuwe antimigraine middelen dient men zich te focussen op non vasculaire mechanismen. De tweede conclusie is dat er geen duidelijke relatie is tussen het optreden van mentale stress en het ontstaan van een migraine aanval. Het advies aan patiënten om stressvolle situaties te vermijden lijkt dan ook geen zinvol advies. De derde conclusie is dat hypoxie, zoals dit voorkomt in het hooggebergte, mogelijk een uitlokkende factor is voor migraine mogelijk via de ontwikkeling van cerebraal oedeem. Deze conclusie is echter behoorlijk speculatief en dient verder bestudeerd te worden.

REFERENCES

1. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol.* 2000; 57:418-420
2. Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17 Suppl 1:s4-12
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004; 24:1-160
4. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol.* 1995; 15:175-182
5. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J.* 1980; 281:658-660
6. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K et al. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia.* 1996; 16:239-245
7. Quintela E, Castillo J, Munoz P et al. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia.* 2006; 26:1051-1060
8. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort. The GEM study. *Neurology.* 1999; 53:537-542
9. Blumenthal HJ, Rapoport AM. The clinical spectrum of migraine. *Med Clin North Am.* 2001; 85:897-909
10. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K et al. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology.* 2002; 58:885-894
11. Ferrari MD. Migraine. *Lancet.* 1998; 351:1043-1051
12. Pietrobon D, Striessnig J. Neurological diseases: Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4:386-398
13. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ.* 1995; 311:541-544
14. Silberstein SD. Preventive treatment of headaches. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18:289-292
15. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al. Familial Hemiplegic Migraine and Episodic Ataxia Type-2 Are Caused by Mutations in the CA2+ Channel Gene CACNL1A4. *Cell.* 1996; 87:543-552
16. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003; 33:192-196
17. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet.* 2005; 366:371-377
18. Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J et al. Recent findings in headache genetics. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17:283-288

— regel 1
— regel 2
— regel 3
— regel 4
— regel 5
— regel 6
— regel 7
— regel 8
— regel 9
— regel 10
— regel 11
— regel 12
— regel 13
— regel 14
— regel 15
— regel 16
— regel 17
— regel 18
— regel 19
— regel 20
— regel 21
— regel 22
— regel 23
— regel 24
— regel 25
— regel 26
— regel 27
— regel 28
— regel 29
— regel 30
— regel 31
— regel 32
— regel 33
— regel 34
— regel 35
— regel 36
— regel 37
— regel 38
— regel 39

References

- regel 1 _____
- regel 2 _____
- regel 3 _____
- regel 4 _____
- regel 5 _____
- regel 6 _____
- regel 7 _____
- regel 8 _____
- regel 9 _____
- regel 10 _____
- regel 11 _____
- regel 12 _____
- regel 13 _____
- regel 14 _____
- regel 15 _____
- regel 16 _____
- regel 17 _____
- regel 18 _____
- regel 19 _____
- regel 20 _____
- regel 21 _____
- regel 22 _____
- regel 23 _____
- regel 24 _____
- regel 25 _____
- regel 26 _____
- regel 27 _____
- regel 28 _____
- regel 29 _____
- regel 30 _____
- regel 31 _____
- regel 32 _____
- regel 33 _____
- regel 34 _____
- regel 35 _____
- regel 36 _____
- regel 37 _____
- regel 38 _____
- regel 39 _____
19. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. The CACNA1A and ATP1A2 genes are not involved in dominantly inherited migraine with aura. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141:250-256
20. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am.* 2001; 85:911-941
21. Lipton RB. Fair winds and foul headaches: risk factors and triggers of migraine. *Neurology.* 2000; 54:280-281
22. Grant EC. Food allergies and migraine. *Lancet.* 1979; 1:966-969
23. Van dB, V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache.* 1987; 27:191-196
24. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache.* 2004; 44:8-19
25. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache.* 1994; 34:214-216
26. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population precipitating factors, femal hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain.* 1993; 53:65-76
27. Chabriat H, Dancho J, Michel P et al. Precipitating factors of headache. A prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. *Headache.* 1999; 39:335-338
28. Turner LC, Molgaard CA, Gardner CH et al. Migraine trigger factors in non-clinical Mexican-American population in San Diego county: implications for etiology. *Cephalalgia.* 1995; 15:523-530
29. Zivadinov R, Willheim K, Sepic-Grahovac D et al. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia.* 2003; 23:336-343
30. Koseoglu E, Nacar M, Talaslioglu A et al. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension type headache in 1146 females in Kayseri, Turkey. *Cephalalgia.* 2003; 23:381-388
31. Bic Z, Blix GG, Hopp HP et al. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999; 8:623-630
32. Egger J, Carter CM, Wilson J et al. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet.* 1983; 2:865-869
33. Medina JL, Diamond S. The role of diet in migraine. *Headache.* 1978; 18:31-34
34. Littlewood JT, Gibb C, Glover V et al. Red wine as a cause of migraine. *Lancet.* 1988; 1:558-559
35. Gibb CM, Davies PT, Glover V et al. Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia.* 1991; 11:93-95
36. Marcus DA, Scharff L, Turk D et al. A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia.* 1997; 17:855-862
37. Ziegler DK, Stewart R. Failure of tyramine to induce migraine. *Neurology.* 1977; 27:725-726
38. Herbert J. Fortnightly review. Stress, the brain, and mental illness. *BMJ.* 1997; 315:530-535
39. Mohr DC, Hart SL, Julian L et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ.* 2004; 328:731

40. Chen E, Hanson MD, Paterson LQ et al. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: the role of psychological stress. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1014-1020 _____ regel 1
41. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ.* 2006; 332:521-525 _____ regel 2
42. Sorbi MJ, Maassen GH, Spierings EL. A time series analysis of daily hassles and mood changes in the 3 days before the migraine attack. *Behav Med.* 1996; 22:103-113 _____ regel 3
43. Holm JE, Lokken C, Myers TC. Migraine and stress: a daily examination of temporal relationships in women migraineurs. *Headache.* 1997; 37:553-558 _____ regel 4
44. Thomsen LL, Iversen HK, Boesen F et al. Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks. *Brain.* 1995; 118:1319-1327 _____ regel 5
45. Havanka-Kanniainen H. Cardiovascular reflex responses during migraine attack. *Headache.* 1986; 26:442-446 _____ regel 6
46. Sances G, Granella F, Nappi R et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia.* 2003; 23:197-205 _____ regel 7
47. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol.* 2004; 3:354-361 _____ regel 8
48. Kovats RS, Bouma MJ, Hajat S et al. El Nino and health. *Lancet.* 2003; 362:1481-1489 _____ regel 9
49. von Mackensen S, Hoeppe P, Maarouf A et al. Prevalence of weather sensitivity in Germany and Canada. *Int J Biometeorol.* 2005; 49:156-166 _____ regel 10
50. Larmande P, Hubert B, Sorabella A et al. [Influence of changes in climate and the calendar on the onset of a migraine crisis]. *Rev Neurol (Paris).* 1996; 152:38-43 _____ regel 11
51. De Matteis G, Vellante M, Marrelli A et al. Geomagnetic activity, humidity, temperature and headache: is there any correlation? *Headache.* 1994; 34:41-43 _____ regel 12
52. Villeneuve PJ, Szyszkowicz M, Stieb D et al. Weather and emergency room visits for migraine headaches in Ottawa, Canada. *Headache.* 2006; 46:64-72 _____ regel 13
53. Prince PB, Rapoport AM, Sheftell FD et al. The effect of weather on headache. *Headache.* 2004; 44:596-602 _____ regel 14
54. Cooke LJ, Rose MS, Becker WJ. Chinook winds and migraine headache. *Neurology.* 2000; 54:302-307 _____ regel 15
55. Sances G, Tassorelli C, Pucci E et al. Reliability of the nitroglycerin provocative test in the diagnosis of neurovascular headaches. *Cephalalgia.* 2004; 24:110-119 _____ regel 16
56. Afridi SK, Kaube H, Goadsby PJ. Glyceryl trinitrate triggers premonitory symptoms in migraineurs. *Pain.* 2004; 110:675-680 _____ regel 17
57. Briganti A, Salonia A, Deho F et al. Clinical update on phosphodiesterase type-5 inhibitors for erectile dysfunction. *World J Urol.* 2005; 23:374-384 _____ regel 18
58. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S et al. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain.* 2003; 126:241-247 _____ regel 19

References

- regel 1 _____ 59. Leone M, Attanasio A, Croci D et al. The serotonergic agent m-chlorophenylpiperazine induces migraine attacks: A controlled study. *Neurology*. 2000; 55:136-139
- regel 2 _____ 60. Brewerton TD, Murphy DL, Mueller EA et al. Introduction of migraine like headache by the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine. *Clin Pharmacol Ther*. 1988; 43:605-609
- regel 3 _____ 61. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990; 28:183-187
- regel 4 _____ 62. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobson VB et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002; 22:54-61
- regel 5 _____ 63. Krabbe AA, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine. Clinical results and receptor mechanisms. *Pain*. 1980; 8:253-259
- regel 6 _____ 64. Lassen LH, Thomsen LL, Olesen J. Histamine induces migraine via the H1-receptor. Support for the NO hypothesis of migraine. *NeuroReport*. 1995; 6:1475-1479
- regel 7 _____ 65. Shirai T, Meyer JS, Akiyama H et al. Acetazolamide testing of cerebral vasodilator capacity provokes "vascular" but not tension headaches. *Headache*. 1996; 36:589-594
- regel 8 _____ 66. Haan J, Sluis P, Sluis LH et al. Acetazolamide treatment for migraine aura status [In Process Citation]. *Neurology*. 2000; 55:1588-1589
- regel 9 _____ 67. Vahedi K, Taupin P, Djomby R et al. Efficacy and tolerability of acetazolamide in migraine prophylaxis: a randomised placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2002; 249:206-211
- regel 10 _____ 68. Carlson LA, Ekelund LG, Oro L. Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandin E1 in man. Prostaglandin and related factors. *Acta Med Scand*. 1968; 183:423-430
- regel 11 _____ 69. Carroll JD, Hilton BP. The effects of reserpine injection on methysergide treated control and migrainous subjects. *Headache*. 1974; 14:149-156
- regel 12 _____ 70. Ferrari U, Empl M, Kim KS et al. Calcineurin inhibitor-induced headache: clinical characteristics and possible mechanisms. *Headache*. 2005; 45:211-214
- regel 13 _____ 71. Ratinahirana H, Benigni JP, Bousser MG. Injection of polidocanol foam (PF) in varicose veins as a trigger for attacks of migraine with visual aura. *Cephalalgia*. 2003; 23:850-851
- regel 14 _____ 72. Ramadan NM, Gilkey SJ, Mitchell M et al. Postangiography headache. *Headache*. 1995; 35:21-24
- regel 15 _____ 73. Cao Y, Aurora SK, Nagesh V et al. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology*. 2002; 59:72-78
- regel 16 _____ 74. Frese A, Eikermann A, Frese K et al. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features, and comorbidity. *Neurology*. 2003; 61:796-800
- regel 17 _____ 75. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002; 346:257-270
- regel 18 _____ 76. Edvinsson L. Correlation between CGRP and migraine attacks. *Cephalalgia*. 2005; 25:163-164
- regel 19 _____ 77. Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002; 8:136-142
- regel 20 _____
- regel 21 _____
- regel 22 _____
- regel 23 _____
- regel 24 _____
- regel 25 _____
- regel 26 _____
- regel 27 _____
- regel 28 _____
- regel 29 _____
- regel 30 _____
- regel 31 _____
- regel 32 _____
- regel 33 _____
- regel 34 _____
- regel 35 _____
- regel 36 _____
- regel 37 _____
- regel 38 _____
- regel 39 _____

78. Thomsen LL, Kruuse C, Iversen HK et al. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. *Eur J Neurol.* 1994; 1:73-80 _____ regel 1
79. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology.* 2005; 64:59-15 _____ regel 2
80. Pascual J, Arco del C, Romon T et al. Autoradiographic distribution of [3H]sumatriptan-binding sites in post-mortem human brain. *Cephalalgia.* 1996; 16:317-322 _____ regel 3
81. Knight YE. Brainstem modulation of caudal trigeminal nucleus: a model for understanding migraine biology and future drug targets. *Headache Currents.* 2005; 2:108-118 _____ regel 4
82. Weiller C, May A, Limmroth V et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med.* 1995; 1:658-661 _____ regel 5
83. Afridi SK, Matharu MS, Lee L et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain.* 2005; _____ regel 6
84. Montagna P. Hypothalamus, sleep and headaches. *Neurol Sci.* 2006; 27 Suppl 2:S138-S143 _____ regel 7
85. Overeem S, van Vliet JA, Lammers GJ et al. The hypothalamus in episodic brain disorders. *Lancet Neurol.* 2002; 1:437-444 _____ regel 8
86. May A, Bahra A, Buchel C et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet.* 1998; 352:275-278 _____ regel 9
87. Parsons AA, Strijbos PJ. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2003; 3:73-77 _____ regel 10
88. Fanciullacci C, Alessandri M, Fanciullacci M. The relationship between stress and migraine. *Funct Neurol.* 1998; 13:215-223 _____ regel 11
89. Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache.* 1987; 27:191-196 _____ regel 12
90. Wittrock DA, Foraker SL. Tension-type headache and stressful events: the role of selective memory in the reporting of stressors. *Headache.* 2001; 41:482-493 _____ regel 13
91. Ziegler DK, Hassanein RS, Kodanaz A et al. Circadian rhythms of plasma cortisol in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979; 42:741-748 _____ regel 14
92. van Hilten JJ, Ferrari MD, Van der Meer JW et al. Plasma interleukin-1, tumour necrosis factor and hypothalamic-pituitary- adrenal axis responses during migraine attacks. *Cephalalgia.* 1991; 11:65-67 _____ regel 15
93. Avnon Y, Nitzan M, Sprecher E et al. Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral migraineurs. *Brain.* 2004; 127:2099-2108 _____ regel 16
94. Takeshima T, Takao Y, Takahashi K. Pupillary sympathetic hypofunction and asymmetry in muscle contraction headache and migraine. *Cephalalgia.* 1987; 7:257-262 _____ regel 17
95. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD et al. Migraine and autonomic nervous system function: A population-based, case-control study. *Neurology.* 2002; 58:422-427 _____ regel 18
96. Hassinger HJ, Semenchuk EM, O'Brien WH. Cardiovascular responses to pain and stress in migraine. *Headache.* 1999; 39:605-615 _____ regel 19
97. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med.* 2001; 345:107-114 _____ regel 20

References

- regel 1 _____ 98. Appenzeller O. Altitude headache. *Headache*. 1972; 12:126-129
- regel 2 _____ 99. Schneider, M, Bernasch, D, Weymann, J, and Bartsch, P. Characteristics of high altitude headache. *High Alt Med Biol Abstract Vth World Congress on Mountain Medicin Barcelona*[3], 100. 2002. Ref Type: Abstract
- regel 3 _____
- regel 4 _____
- regel 5 _____ 100. Arregui A, Leon-Velarde F, Cabrera J et al. Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. *Cephalalgia*. 1994; 14:339-341
- regel 6 _____
- regel 7 _____ 101. Jaillard AS, Mazetti P, Kala E. Prevalence of migraine and headache in a high-altitude town of Peru: a population-based study. *Headache*. 1997; 37:95-101
- regel 8 _____
- regel 9 _____ 102. Bartsch P, Maggi S, Kleger GR et al. Sumatriptan for high-altitude headache. *Lancet*. 1994; 344:1445
- regel 10 _____ 103. Burtscher M, Likar R, Nachbauer W et al. Ibuprofen versus sumatriptan for high-altitude headache. *Lancet*. 1995; 346:254-255
- regel 11 _____
- regel 12 _____ 104. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R et al. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA*. 1998; 280:1920-1925
- regel 13 _____
- regel 14 _____ 105. Bates D, Ashford E, Dawson R et al. Subcutaneous sumatriptan during migraine aura. *Neurology*. 1994; 44:1587-1592
- regel 15 _____
- regel 16 _____ 106. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43:109-142
- regel 17 _____
- regel 18 _____ 107. Tassorelli C, Joseph SA, Buzzi MG et al. The effects on the central nervous system of nitroglycerin-- putative mechanisms and mediators. *Prog Neurobiol*. 1999; 57:607-624
- regel 19 _____
- regel 20 _____ 108. Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH et al. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia*. 1995; 15(2):94-100
- regel 21 _____
- regel 22 _____ 109. Hansen J, Pedersen D, Larsen V et al. Magnetic resonance angiography shows dilatation of the middle cerebral artery after infusion of glyceryl trinitrate in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 2007; 27:118-127
- regel 23 _____
- regel 24 _____ 110. Schoonman GG, Bakker D, Schmitz N et al. Magnetic resonance angiography of the human middle meningeal artery: Implications for migraine. *J Magn Reson Imaging*. 2006; 24:918-921
- regel 25 _____
- regel 26 _____ 111. Reinert M, Wiest R, Barth L et al. Transdermal nitroglycerin in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2004; 26:435-439
- regel 27 _____
- regel 28 _____ 112. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R et al. Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial Doppler and SPECT. *Stroke*. 1989; 20:1733-1736
- regel 29 _____
- regel 30 _____ 113. White RP, Deane C, Hindley C et al. The effect of the nitric oxide donor glyceryl trinitrate on global and regional cerebral blood flow in man. *J Neurol Sci*. 2000; 178:23-28
- regel 31 _____
- regel 32 _____ 114. Wei EP, Moskowitz MA, Boccalini P et al. Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerin and sodium nitroprusside-induced vasodilation in feline cerebral arterioles. *Circ Res*. 1992; 70:1313-1319
- regel 33 _____
- regel 34 _____ 115. Zhou ZH, Deng HW, Li YJ. The depressor effect of nitroglycerin is mediated by calcitonin gene- related peptide. *Life Sci*. 2001; 69:1313-1320
- regel 35 _____
- regel 36 _____ 116. Sicuteri F, Del Bene E, Poggioni M et al. Unmasking latent dysnociception in healthy subjects. *Headache*. 1987; 27:180-185
- regel 37 _____
- regel 38 _____
- regel 39 _____

117. Thomsen LL, Iversen HK, Brinck TA et al. Arterial supersensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine sufferers. *Cephalalgia*. 1993; 13:395-399 — regel 1
118. Zanette EM, Agnoli A, Cerbo R et al. Transcranial doppler (TCD) after nitroglycerin in migraine without aura. *Headache*. 1991; 31:596-598 — regel 2
119. Van dB, V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*. 1987; 27:191-196 — regel 3
120. Van dB, V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*. 1987; 27:191-196 — regel 4
121. Van dB, V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*. 1987; 27:191-196 — regel 5
122. Van dB, V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*. 1987; 27:191-196 — regel 6
123. Tvedskov J, Iversen H, Olesen J. A double-blind study of SB-220453 (Tonerbasat) in the glyceryltrinitrate (GTN) model of migraine. *Cephalalgia*. 2004; 24:875-882 — regel 7
124. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain*. 2003; 106:461-470 — regel 8
125. Bellantonio P, Micieli G, Buzzi MG et al. Haemodynamic correlates of early and delayed responses to sublingual administration of isosorbide dinitrate in migraine patients: a transcranial Doppler study. *Cephalalgia*. 1997; 17:183-187 — regel 9
126. Schoonman G, Sandor P, Agosti R et al. Normobaric hypoxia and nitroglycerin as trigger factors for migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26:816-819 — regel 10
127. Tvedskov JF, Thomsen LL, Iversen HK et al. The prophylactic effect of valproate on glyceryltrinitrate induced migraine. *Cephalalgia*. 2004; 24:576-585 — regel 11
128. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B et al. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005; 25:179-183 — regel 12
129. Tvedskov JF, Thomsen LL, Thomsen LL et al. The effect of propranolol on glyceryltrinitrate-induced headache and arterial response. *Cephalalgia*. 2004; 24:1076-1087 — regel 13
130. Kruuse C, Lassen LH, Iversen HK et al. Dipyridamole may induce migraine in patients with migraine without aura. *Cephalalgia*. 2006; 26:925-933 — regel 14
131. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB et al. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*. 2003; 60:935-940 — regel 15
132. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992; 12:221-228 — regel 16
133. Amery WK, Waelkens J, Vandenbergh V. Migraine warnings. *Headache*. 1986; 26:60-66 — regel 17

References

- regel 1 _____ 134. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004; 44:865-872
- regel 2 _____
- regel 3 _____ 135. Santoro G, Bernasconi F, Sessa F et al. Premonitory symptoms in migraine without aura: a clinical investigation. *Funct Neurol*. 1990; 5:339-344
- regel 4 _____
- regel 5 _____ 136. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;25-37
- regel 6 _____
- regel 7 _____ 137. Zellner DA, Garriga-Trillo A, Rohm E et al. Food liking and craving: A cross-cultural approach. *Appetite*. 1999; 33:61-70
- regel 8 _____
- regel 9 _____ 138. Chen W, Woods SL, Puntillo KA. Gender differences in symptoms associated with acute myocardial infarction: a review of the research. *Heart Lung*. 2005; 34:240-247
- regel 10 _____
- regel 11 _____ 139. Kogan A, Eidelman LA, Raanani E et al. Nausea and vomiting after fast-track cardiac anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003; 91:214-217
- regel 12 _____
- regel 13 _____ 140. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th rev. ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994
- regel 14 _____
- regel 15 _____ 141. Passchier J. A critical note on psychophysiological stress research into migraine patients. *Cephalalgia*. 1994; 14:194-198
- regel 16 _____
- regel 17 _____ 142. Loong TW. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. *BMJ*. 2003; 327:716-719
- regel 18 _____
- regel 19 _____ 143. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:463-475
- regel 20 _____
- regel 21 _____ 144. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983; 24:385-396
- regel 22 _____
- regel 23 _____ 145. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther*. 1990; 28:487-495
- regel 24 _____
- regel 25 _____ 146. Laskin RS, Davis JP. The use of a personal digital assistant in orthopaedic surgical practice. *Clin Orthop*. 2004;91-98
- regel 26 _____
- regel 27 _____ 147. Brantley PJ, Waggoner CD, Jones GN et al. A Daily Stress Inventory: development, reliability, and validity. *J Behav Med*. 1987; 10:61-74
- regel 28 _____
- regel 29 _____ 148. van Aken MO, Romijn JA, Miltenburg JA et al. Automated measurement of salivary cortisol. *Clin Chem*. 2003; 49:1408-1409
- regel 30 _____
- regel 31 _____ 149. de Geus EJ, Willemsen GH, Klaver CH et al. Ambulatory measurement of respiratory sinus arrhythmia and respiration rate. *Biol Psychol*. 1995; 41:205-227
- regel 32 _____
- regel 33 _____ 150. Bilchick KC, Berger RD. Heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:691-694
- regel 34 _____
- regel 35 _____ 151. Havanka-Kannianen H, Tolonen U, Myllyla VV. Cardiovascular reflexes in young migraine patients. *Headache*. 1986; 26:420-424
- regel 36 _____
- regel 37 _____ 152. Avnon Y, Nitzan M, Sprecher E et al. Different patterns of parasympathetic activation in uni- and bilateral migraineurs. *Brain*. 2003; 126:1660-1670
- regel 38 _____
- regel 39 _____

153. Smyth J, Ockenfels MC, Porter L et al. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology*. 1998; 23:353-370 _____ regel 1
154. Brantley PJ, Dietz LS, McKnight GT et al. Convergence between the Daily Stress Inventory and endocrine measures of stress. *J Consult Clin Psychol*. 1988; 56:549-551 _____ regel 2
155. Vrijkotte TG, van Doornen LJ, de Geus EJ. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. *Hypertension*. 2000; 35:880-886 _____ regel 3
156. Bruni O, Russo PM, Violani C et al. Sleep and migraine: an actigraphic study. *Cephalalgia*. 2004; 24:134-139 _____ regel 4
157. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med*. 1999; 61:154-162 _____ regel 5
158. Lundberg U, Hellstrom b. Workload and morning salivary cortisol in women. *Work & Stress*. 2002; 16:356-363 _____ regel 6
159. Deinzer R, Kirschbaum C, Gresele C et al. Adrenocortical responses to repeated parachute jumping and subsequent h- CRH challenge in inexperienced healthy subjects. *Physiol Behav*. 1997; 61:507-511 _____ regel 7
160. Lundberg U. Stresshormones in health and illness: the roles of work and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30:1017-1021 _____ regel 8
161. James GD, Berge-Landry HH, Valdimarsdottir HB et al. Urinary catecholamine levels in daily life are elevated in women at familial risk of breast cancer. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29:831-838 _____ regel 9
162. Christiansen I, Thomsen LL, Daugaard D et al. Glyceryl trinitrate induces attacks of migraine without aura in sufferers of migraine with aura. *Cephalalgia*. 1999; 19:660-667 _____ regel 10
163. Roach RC, Bartsch P, Hackett PH et al. The Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. Burlington: Queen City Printers Inc, 1993 _____ regel 11
164. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*. 2003; 361:1967-1974 _____ regel 12
165. Levine BD, Yoshimura K, Kobayashi T et al. Dexamethasone in the treatment of acute mountain sickness. *N Engl J Med*. 1989; 321:1707-1713 _____ regel 13
166. Sutton JR, Lassen N. Pathophysiology of acute mountain sickness and high altitude pulmonary oedema: an hypothesis. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)*. 1979; 15:1045-1052 _____ regel 14
167. Kallenberg K, Bailey DM, Christ S et al. Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006; _____ regel 15
168. Morocz IA, Zientara GP, Gudbjartsson H et al. Volumetric quantification of brain swelling after hypobaric hypoxia exposure. *Exp Neurol*. 2001; 168:96-104 _____ regel 16
169. Fischer R, Vollmar C, Thiere M et al. No evidence of cerebral oedema in severe acute mountain sickness. *Cephalalgia*. 2004; 24:66-71 _____ regel 17
170. Matsuzawa YK, Kobayashi T, Fujimoto K et al. Cerebral edema in acute mountain sickness. In: Ueda G, Reeves JT, Sekiguchi M, eds. *High Altitude Medicine*., 1992:300-304 _____ regel 18

References

- regel 1 _____ 171. Sampson JB, Cymerman A, Burse RL et al. Procedures for the measurement of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med.* 1983; 54:1063-1073
- regel 2 _____
- regel 3 _____ 172. Patel MR, Siewert B, Warach S et al. Diffusion and perfusion imaging techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1995; 3:425-438
- regel 4 _____
- regel 5 _____ 173. Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L et al. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med.* 1991; 18:39-50
- regel 6 _____
- regel 7 _____ 174. Kucharczyk J, Vexler ZS, Roberts TP et al. Echo-planar perfusion-sensitive MR imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology.* 1993; 188:711-717
- regel 8 _____
- regel 9 _____ 175. Mintorovitch J, Yang GY, Shimizu H et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase activity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994; 14:332-336
- regel 10 _____
- regel 11 _____
- regel 12 _____ 176. Brunberg JA, Chenevert TL, McKeever PE et al. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995; 16:361-371
- regel 13 _____
- regel 14 _____
- regel 15 _____ 177. Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H et al. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162:671-677
- regel 16 _____
- regel 17 _____ 178. Bartsch P, Baumgartner RW, Waber U et al. Comparison of carbon-dioxide-enriched, oxygen-enriched, and normal air in treatment of acute mountain sickness. *Lancet.* 1990; 336:772-775
- regel 18 _____
- regel 19 _____ 179. Roach RC, Loepky JA, Icenogle MV. Acute mountain sickness: increased severity during simulated altitude compared with normobaric hypoxia. *J Appl Physiol.* 1996; 81:1908-1910
- regel 20 _____
- regel 21 _____ 180. Scarabino T, Nemore F, Giannatempo GM et al. 3.0 T magnetic resonance in neuroradiology. *Eur J Radiol.* 2003; 48:154-164
- regel 22 _____
- regel 23 _____ 181. Ogawa S, Lee TM, Kay AR et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87:9868-9872
- regel 24 _____
- regel 25 _____ 182. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med.* 1990; 14:68-78
- regel 26 _____
- regel 27 _____ 183. Prielmeier F, Nagatomo Y, Frahm J. Cerebral blood oxygenation in rat brain during hypoxic hypoxia. Quantitative MRI of effective transverse relaxation rates. *Magn Reson Med.* 1994; 31:678-681
- regel 28 _____
- regel 29 _____ 184. Lin W, Paczynski RP, Celik A et al. Experimental hypoxemic hypoxia: changes in R2* of brain parenchyma accurately reflect the combined effects of changes in arterial and cerebral venous oxygen saturation. *Magn Reson Med.* 1998; 39:474-481
- regel 30 _____
- regel 31 _____
- regel 32 _____ 185. van Zijl PC, Eleff SM, Ulatowski JA et al. Quantitative assessment of blood flow, blood volume and blood oxygenation effects in functional magnetic resonance imaging. *Nat Med.* 1998; 4:159-167
- regel 33 _____
- regel 34 _____ 186. Rostrup E, Larsson HB, Born AP et al. Changes in BOLD and ADC weighted imaging in acute hypoxia during sea-level and altitude adapted states. *Neuroimage.* 2005;
- regel 35 _____
- regel 36 _____ 187. Sanchez dR, Moskowitz MA. High altitude headache. Lessons from headaches at sea level. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 474:145-153
- regel 37 _____
- regel 38 _____
- regel 39 _____

188. Ferrazzini G, Maggiorini M, Kriemler S et al. Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 294:1380-1382 _____ regel 1
189. Allen K, Busza AL, Crockard HA et al. Brain metabolism and blood flow in acute cerebral hypoxia studied by NMR spectroscopy and hydrogen clearance. *NMR Biomed*. 1992; 5:48-52 _____ regel 2
190. De Angelis C, Hauptert GT, Jr. Hypoxia triggers release of an endogenous inhibitor of Na(+)-K(+)-ATPase from midbrain and adrenal. *Am J Physiol*. 1998; 274:F182-F188 _____ regel 3
191. Nioka S, Smith DS, Chance B et al. Oxidative phosphorylation system during steady-state hypoxia in the dog brain. *J Appl Physiol*. 1990; 68:2527-2535 _____ regel 4
192. Ben Yoseph O, Badar-Goffer RS, Morris PG et al. Glycerol 3-phosphate and lactate as indicators of the cerebral cytoplasmic redox state in severe and mild hypoxia respectively: a ¹³C- and ³¹P-n.m.r. study. *Biochem J*. 1993; 291 (Pt 3):915-919 _____ regel 5
193. Rolett EL, Azzawi A, Liu KJ et al. Critical oxygen tension in rat brain: a combined (³¹P)-NMR and EPR oximetry study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 279:R9-R16 _____ regel 6
194. Baumgartner RW, Eichenberger U, Bartsch P. Postural ataxia at high altitude is not related to mild to moderate acute mountain sickness. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 86:322-326 _____ regel 7
195. Moller K, Paulson OB, Hornbein TF et al. Unchanged cerebral blood flow and oxidative metabolism after acclimatization to high altitude. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002; 22:118-126 _____ regel 8
196. Severinghaus JW, Chiodi H, Eger EI et al. Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypocapnia. *Circ Res*. 1966; 19:274-282 _____ regel 9
197. Guadagno JV, Jones PS, Fryer TD et al. Local relationships between restricted water diffusion and oxygen consumption in the ischemic human brain. *Stroke*. 2006; 37:1741-1748 _____ regel 10
198. Wolff HG. Pain-sensitive structures within the cranial cavity. *Headache and other head pain.*, 1948:59-97 _____ regel 11
199. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358:1668-1675 _____ regel 12
200. Henkes H, May A, Kuhne D et al. Sumatriptan: vasoactive effect on human dural vessels, demonstrated by subselective angiography. *Cephalalgia*. 1996; 16:224-230 _____ regel 13
201. Berlis A, Putz R, Schumacher M. Direct and CT measurements of canals and foramina of the skull base. *Br J Radiol*. 1992; 65:653-661 _____ regel 14
202. Bahra A, Matharu MS, Buchel C et al. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001; 357:1016-1017 _____ regel 15
203. van der Geest RJ, Reiber JH. Quantification in cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10:602-608 _____ regel 16
204. Friberg L, Olesen J, Iversen HK et al. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet*. 1991; 338:13-17 _____ regel 17
205. Maier W, Windecker S, Kung A et al. Exercise-induced coronary artery vasodilation is not impaired by stent placement. *Circulation*. 2002; 105:2373-2377 _____ regel 18

References

- regel 1 _____ 206. Hoogeveen RM, Bakker CJ, Viergever MA. Limits to the accuracy of vessel diameter measurement in MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 1998; 8:1228-1235
- regel 2 _____
- regel 3 _____ 207. Bednarczyk EM, Wack DS, Kassab MY et al. Brain blood flow in the nitroglycerin (GTN) model of migraine: measurement using positron emission tomography and transcranial Doppler. *Cephalalgia*. 2002; 22:749-757
- regel 4 _____
- regel 5 _____
- regel 6 _____ 208. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influence on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999; 19:115-127
- regel 7 _____
- regel 8 _____
- regel 9 _____ 209. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther*. 2005; 105:23-56
- regel 10 _____
- regel 11 _____ 210. Thomsen LL. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. *Cephalalgia*. 1997; 17:873-895
- regel 12 _____
- regel 13 _____ 211. Spilt A, Van den BR, Kamper AM et al. MR assessment of cerebral vascular response: a comparison of two methods. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 16:610-616
- regel 14 _____
- regel 15 _____ 212. Spilt A, Box FM, van der Geest RJ et al. Reproducibility of total cerebral blood flow measurements using phase contrast magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 16:1-5
- regel 16 _____
- regel 17 _____ 213. Bakker CJ, Hartkamp MJ, Mali WP. Measuring blood flow by nontriggered 2D phase-contrast MR angiography. *Magn Reson Imaging*. 1996; 14:609-614
- regel 18 _____
- regel 19 _____ 214. Bakker CJ, Kouwenhoven M, Hartkamp MJ et al. Accuracy and precision of time-averaged flow as measured by nontriggered 2D phase-contrast MR angiography, a phantom evaluation. *Magn Reson Imaging*. 1995; 13:959-965
- regel 20 _____
- regel 21 _____
- regel 22 _____ 215. de Koning PJ, Schaap JA, Janssen JP et al. Automated segmentation and analysis of vascular structures in magnetic resonance angiographic images. *Magn Reson Med*. 2003; 50:1189-1198
- regel 23 _____
- regel 24 _____ 216. Gisolf J, Westerhof BE, van Dijk N et al. Sublingual nitroglycerin used in routine tilt testing provokes a cardiac output-mediated vasovagal response. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:588-593
- regel 25 _____
- regel 26 _____ 217. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 2006; 100:1059-1064
- regel 27 _____
- regel 28 _____ 218. Spilt A, Van den BR, Kamper AM et al. MR assessment of cerebral vascular response: a comparison of two methods. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 16:610-616
- regel 29 _____
- regel 30 _____ 219. de Boorder MJ, Hendrikse J, van der GJ. Phase-contrast magnetic resonance imaging measurements of cerebral autoregulation with a breath-hold challenge: a feasibility study. *Stroke*. 2004; 35:1350-1354
- regel 31 _____
- regel 32 _____ 220. Vanninen E, Kuikka JT, Tenhunen-Eskelinen M et al. Haemodynamic effects of acetazolamide in patients with cardiovascular disorders: correlation with calculated cerebral perfusion reserve. *Nucl Med Commun*. 1996; 17:325-330
- regel 33 _____
- regel 34 _____
- regel 35 _____ 221. Ferrari MD, Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci*. 1993; 14:129-133
- regel 36 _____
- regel 37 _____
- regel 38 _____
- regel 39 _____

222. Nichols FT, Mawad M, Mohr JP et al. Focal headache during balloon inflation in the internal carotid and middle cerebral arteries. *Stroke*. 1990; 21:555-559 _____ regel 1
223. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004; 350:1104-1110 _____ regel 2
224. Doods H, Arndt K, Rudolf K et al. CGRP antagonists: unravelling the role of CGRP in migraine. *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28:580-587 _____ regel 3
225. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*. 2000; 60:1259-1287 _____ regel 4
226. Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J et al. Arterial responses during migraine headache. *Lancet*. 1990; 336:837-839 _____ regel 5
227. Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995; 15:109-116 _____ regel 6
228. Edvinsson L, Uddman E, Wackenfors A et al. Triptan-induced contractile (5-HT_{1B} receptor) responses in human cerebral and coronary arteries: relationship to clinical effect. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109:335-342 _____ regel 7
229. Humphrey PP, Goadsby PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular? A debate. *Cephalalgia*. 1994; 14:401-410 _____ regel 8
230. Villalon CM, Centurion D, Valdivia LF et al. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003; 1:71-84 _____ regel 9
231. Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Sumatriptan can inhibit trigeminal afferents by an exclusively neural mechanism. *Brain*. 1996; 119:1419-1428 _____ regel 10
232. Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study. *Brain*. 1996; 119 (Pt 1):249-256 _____ regel 11
233. Goadsby PJ. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? *Nat Rev Drug Discov*. 2005; 4:741-750 _____ regel 12
234. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358:1668-1675 _____ regel 13
235. Dodick D, Lipton RB, Martin V et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2004; 44:414-425 _____ regel 14
236. Masuzawa T, Shinoda S, Furuse M et al. Cerebral angiographic changes on serial examination of a patient with migraine. *Neuroradiology*. 1983; 24:277-281 _____ regel 15
237. Markus HS. Transcranial Doppler ultrasound. *Br Med Bull*. 2000; 56:378-388 _____ regel 16
238. Krabbe-Hartkamp MJ, Grond van der J, de Leeuw F-E et al. Circle of Willis: Morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology*. 1998; 207:103-111 _____ regel 17
239. Iversen HK, Olesen J. Headache induced by a nitric oxide donor (nitroglycerin) responds to sumatriptan. A human model for development of migraine drugs. *Cephalalgia*. 1996; 16:412-418 _____ regel 18

References

- regel 1 _____ 240. Andresen J, Shafi NI, Bryan RM, Jr. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 2006; 100:318-327
- regel 2 _____
- regel 3 _____ 241. Strecker T, Dux M, Messlinger K. Increase in meningeal blood flow by nitric oxide--interaction with calcitonin gene-related peptide receptor and prostaglandin synthesis inhibition. *Cephalalgia*. 2002; 22:233-241
- regel 4 _____
- regel 5 _____
- regel 6 _____ 242. Abrams J. Pharmacology of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am J Cardiol*. 1985; 56:12A-18A
- regel 7 _____ 243. Caekebeke JF, Ferrari MD, Zwetsloot CP et al. Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks. *Neurology*. 1992; 42:1522-1526
- regel 8 _____
- regel 9 _____ 244. Limmroth V, May A, Auerbach P et al. Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J Neurol Sci*. 1996; 138:60-65
- regel 10 _____
- regel 11 _____
- regel 12 _____ 245. Gori S, Morelli N, Bellini G et al. Rizatriptan does not change cerebral blood flow velocity during migraine attacks. *Brain Res Bull*. 2005; 65:297-300
- regel 13 _____
- regel 14 _____ 246. Zwetsloot CP, Caekebeke JFV, Ferrari MD. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke*. 1993; 24:1335-1338
- regel 15 _____
- regel 16 _____ 247. Guyton AC. Cerebral Blood Flow, Cerebrospinal Fluid and Brain Metabolism. In: Guyton AC, Hall JE, eds. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: Saunders, 2006:761-768
- regel 17 _____
- regel 18 _____ 248. Afridi S, Kaube H, Goadsby PJ. Occipital activation in glyceryl trinitrate induced migraine with visual aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1158-1160
- regel 19 _____
- regel 20 _____ 249. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD et al. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke*. 2006; 37:1109-1112
- regel 21 _____
- regel 22 _____ 250. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004; 291:427-434
- regel 23 _____
- regel 24 _____ 251. de Leeuw R, Schmidt JE, Carlson CR. Traumatic stressors and post-traumatic stress disorder symptoms in headache patients. *Headache*. 2005; 45:1365-1374
- regel 25 _____
- regel 26 _____ 252. Christiansen I, Daugaard D, Lykke TL et al. Glyceryl trinitrate induced headache in migraineurs - relation to attack frequency. *Eur J Neurol*. 2000; 7:405-411
- regel 27 _____
- regel 28 _____ 253. Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol*. 2003; 54:360-366
- regel 29 _____
- regel 30 _____
- regel 31 _____ 254. Dreier JP, Jurkat-Rott K, Petzold GC et al. Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II. *Neurology*. 2005; 64:2145-2147
- regel 32 _____
- regel 33 _____ 255. Olesen J, Thomsen LL, Iversen HK. Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *Trends Pharmacol Sci*. 1995; 15:149-153
- regel 34 _____
- regel 35 _____
- regel 36 _____
- regel 37 _____
- regel 38 _____
- regel 39 _____