

De invloed van vrouwelijke geslachtshormonen op migraine en het fenomeen van Raynaud

MARIE-LOUISE BARTELINK

Bartelink ML. De invloed van vrouwelijke geslachtshormonen op migraine en het fenomeen van Raynaud. Huisarts Wet 1996; 39(13): 600-3, 613.

Samenvatting Dit artikel behandelt de prevalentie van migraine en het fenomeen van Raynaud, en de invloed van vrouwelijke geslachtshormonen op deze aandoeningen. Beide aandoeningen treden vaker op bij vrouwen dan bij mannen, en komen vaak samen voor. Sommige vrouwen ervaren een duidelijke relatie van de migraine met menarche, menstruele cyclus, zwangerschap en menopauze. De invloed van pilgebruik is minder duidelijk. Bij het fenomeen van Raynaud is de relatie met de hormonale status veel minder belangrijk. De invloed van vrouwelijke hormonen is nog niet voldoende opgehelderd om algemeen geldende richtlijnen voor de behandeling te geven; toch is het zinvol eventuele invloeden van vrouwelijke hormonen te traceren en zo mogelijk uit te sluiten.

Dr. M.L. Bartelink, huisarts, destijds werkzaam als onderzoekster bij de vakgroep Huisartsgeneeskunde en de afdeling Algemeen Inwendige Geneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.
Correspondentie: Dr. M.L. Bartelink, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Utrecht, Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht.

Inleiding

In enkele studies wordt beschreven dat migraine en het fenomeen van Raynaud geregeld samen optreden, hetgeen zou kunnen wijzen op een gemeenschappelijke pathofysiologie.¹⁻⁴ Contractie van de wand van bloedvaten (vasospasme) in de verschillende vaatbedden zou daarbij een rol kunnen spelen. Het fenomeen van Raynaud wordt veroorzaakt door vasospasme en de daaropvolgende reactieve hyperemie in de arteriën van vingers of tenen.⁵ Ook bij het ontstaan van migraine speelt vasospasme een rol, hetzij primair,^{6,7} hetzij secundair.⁸

Zowel migraine als het fenomeen van Raynaud komen meer voor bij vrouwen dan bij mannen. Het heeft daarom zin onderzoek te doen naar de eventuele invloed van vrouwelijke hormonen (menarche, menstruatie, zwangerschap, pilgebruik, menopauze) op beide aandoeningen, onder meer in verband met de mogelijke consequenties voor behandeling, interventie en prognose.

Hoewel migraine minder vaak voorkomt dan andere vormen van hoofdpijn, gaat het om een belangrijk probleem, gezien de ernst van de klachten. De prevalentie is moeilijk te bepalen, doordat een objectieve test ontbreekt. De definitie van migraine in de NHG-standaard luidt: herhaalde aanvallen van matige tot heftige, bonzende hoofdpijn met misselijkheid al dan niet met braken, tussen de 4 en 72 uur aanhoudend.⁹ Vaak blijft het echter moeilijk om migraine te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn, te meer daar er waarschijnlijk tussenvormen bestaan: van spanningshoofdpijn via migraine zonder neurologische verschijnselen naar migraine mét zulke verschijnselen.¹⁰

Over het fenomeen van Raynaud (aanvalsgewijze en ten minste bifasische witblauw-rood-verkleuring van de acra onder invloed van koude of stress: 'dode vingers') is in de huisartspraktijk weinig bekend. Voor de meeste mensen zijn de klachten onvoldoende ernstig of alarmerend om een arts te consulteren. Toch kunnen de verschijnselen zeer hinderlijk zijn, zeker bij werkzaamheden in een koude

omgeving. Meestal hebben we te maken met het onschuldige, primaire fenomeen van Raynaud. Wanneer er een ziekte aan ten grondslag ligt, spreken we over het secundaire fenomeen van Raynaud. Dit kan optreden bij bindweefselziekten als sclerodermie, reumatoïde artritis en SLE, bij vasculitiden, bij geneesmiddelgebruik (zoals bètablokkers en ergotaminederivaten) en als beroepsziekte bij mensen die met drilboren en ander trillend gereedschap werken.

Ons onderzoek was beperkt tot het primaire fenomeen van Raynaud. De vraagstelling luidde als volgt:

- Wat is de prevalentie van respectievelijk migraine en het fenomeen van Raynaud?
- Komen beide aandoeningen gecombineerd voor?
- Hebben vrouwelijke geslachtshormonen invloed op de klachten van patiënten met deze aandoeningen, en beïnvloeden vrouwelijke geslachtshormonen de perifere circulatie?
- Welke geslachtshormonen zijn in dat geval verantwoordelijk?

Methoden

In de vier praktijken van de Nijmeegse Continue Morbiditeitsregistratie werden in de jaren 1982-1987 176 patiënten met de diagnose migraine geregistreerd. Met behulp van een vragenlijst werd nagegaan of deze mensen ook leden aan het fenomeen van Raynaud. Bij vrouwen werd voorts gevraagd naar een samenhang met vrouwelijke geslachtshormonen; daarnaast kregen deze vrouwen het verzoek gedurende drie maanden een dagboek bij te houden.¹¹

Als controlegroep diende een groep patiënten met spanningshoofdpijn, die eveneens werd geselecteerd uit de CMR-populatie; ook deze patiënten vulden de vragenlijst in.

Om de prevalentie van het fenomeen van Raynaud te bepalen, werd aan ongeveer 500 opeenvolgende patiënten die om welke reden ook hun huisarts bezochten, gevraagd een vragenlijst in te vullen.¹² Onder de patiënten met de diagnose primair

fenomeen van Raynaud die gezien werden op de polikliniek Inwendige Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen, werd met behulp van een schriftelijke vragenlijst nagegaan of ze ook leden aan migraine, en of er een samenhang bestond met de hormonale status (n=130).¹³ Een aantal vrouwelijke patiënten noteerde gedurende drie maanden dagelijks in een dagboek ernst, frequentie en duur van de verkleuringen.

Om vasospasme in de vingers te objectiveren, kan de vingerhuiddoorbloeding worden gemeten. Het kwantificeren van de perifere circulatie is echter moeilijk, doordat de huiddoorbloeding onder fysiologische condities onderhevig is aan sterke variaties in een zeer korte periode. Er worden verschillende koudeprovocatie-tests gebruikt om vasospasme te meten. Sommige onderzoekers maken gebruik van lokale koeling; anderen koelen de ene hand en meten aan de andere, en weer anderen koelen het gehele lichaam. Daarnaast wordt een heel scala aan meettechnieken gebruikt. Er is daardoor weinig uniformiteit in deze tests; ze worden meestal niet voldoende gestandaardiseerd uitgevoerd, en noch hun reproduceerbaarheid noch hun diagnostische waarde zijn vastgesteld.

In ons onderzoek werd een gestandaardiseerde koudeprovocatie-test toegepast, waarvan de diagnostische waarde uitvoerig is beschreven. De test bestaat uit directe koeling van de hand (5 min) in een waterbak van 16°C, met aansluitend een opwarmperiode (20 min) bij constante omgevingstemperatuur.¹⁴ Als maat voor de doorbloeding van de vingers worden de vingerhuidtemperatuur en de laserdopplerflux gemeten: laserlicht ondergaat door de stromende rode bloedcellen in de huidvaten een frequentieverschuiving; een deel van dit teruggekaatste licht wordt weer opgevangen en via het dopplerprincipe omgerekend in een maat voor de bloeddorstrooming.

Deze test werd uitgevoerd in verschillende groepen: gezonde mannen en vrouwen, mannen en vrouwen met het fenomeen van Raynaud,¹⁵ vrouwen op ver-

schillende momenten in de menstruele cyclus,¹⁶ groepen vrouwen met een verschillende hormonale status,¹⁷ en groepen vrouwen na orale toediening van 17 β -oestradiol en progesteron.¹⁸

Resultaten

De prevalentie van *migraine* verschilde duidelijk tussen mannen en vrouwen. Jaarlijks bezoeken 4 per 1000 mannen en 16 per 1000 vrouwen hun huisarts met migraine. Het fenomeen van Raynaud was aanwezig bij 15 procent van de migrainepatiënten, bijna uitsluitend bij vrouwen; het werd niet veroorzaakt door de gebruikte medicijnen. Voorts konden veel vrouwen met migraine een duidelijk verband aangeven tussen hun hormonale status en hun klachten: verergering voor en tijdens de menstruatie, verbetering tijdens zwangerschap en na de menopauze. Een cyclisch verloop van migraine was vooral uitgesproken bij die vrouwen die ook andere premenstruele klachten hadden, zoals gespannen borsten, gewichtstoename en stemmingsstoornissen; bij vrouwen met spanningshoofdpijn was de relatie met de menstruele cyclus, zwangerschap en de menopauze veel zwakker.

De invloed van pilgebruik op migraine was onduidelijker: soms was er geen verschil, maar ook verergering en vermindering van de klachten kwamen voor. Hierin verschilde de migrainegroep niet van de spanningshoofdpijngroep.

Het *fenomeen van Raynaud* kwam eveneens veel meer voor bij vrouwen dan bij mannen. Indien strikte criteria werden toegepast (koude vingers, doof gevoel en een bi- of trifasische verkleuring), was de prevalentie 0,5 procent bij mannen en 2,9 procent bij vrouwen. Als ook monofasische verkleuringen werden meegerekend, steeg de prevalentie tot 6,9 procent bij mannen en 11,7 procent bij vrouwen. Meer dan 35 procent van de vrouwen had regelmatig last van koude vingers of tenen, en slechts ongeveer 20 procent van de mannen. Ook hier lijkt sprake van een continuüm: via warme handen naar koude vingers, monofasische verkleuringen en tenslotte bi- en trifasische verkleuringen.

De invloed van de hormonale status op de klachten was veel minder duidelijk. Uit de uitgebreide vragenlijst voor de vrouwen bleek dat de klachten tijdens de zwangerschap soms verbeterden. Menopauze of pilgebruik gaf geen verandering. Enkele vrouwen gaven een verslechtering aan in een bepaalde fase van de menstruele cyclus. De resultaten van het dagboekonderzoek ondersteunden deze bevinding echter niet. Migraine kwam voor bij 21 procent van deze Raynaud-patiënten.

Ondanks het ontbreken van invloed van de menstruele cyclus op de klachten, vertoonde de (menstrueel, pre-ovulatoir, postovulatoir en luteaal) gemeten vingerhuiddoorbloeding bij gezonde proefpersonen echter een significante cyclische variatie. Verder was er een positieve correlatie tussen de in het bloed gemeten oestradiol/progesteron-ratio tijdens de cyclus en de vingerhuiddoorbloeding in de herstelperiode van de afkoelingstest.

We vergeleken ook mannen en verschillende groepen vrouwen: pilgebruiksters en premenopauzale vrouwen toonden een significant sterkere vasoconstrictie na afkoelen dan mannen en postmenopauzale vrouwen. Met andere woorden: ook in dit geval was er een sterkere vasculaire reactiviteit in aanwezigheid van zowel synthetische als natuurlijke oestrogenen en progesteronen.

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd echter geen duidelijke invloed gevonden van eenmalig oraal toegediend 17 β -oestradiol en progesteron (resultierend in bloedspiegels op luteaal niveau) op de vingerhuiddoorbloeding. Er waren geen significante correlaties tussen de gemeten hormoonspiegels en de testresultaten. Te bedenken valt dat dit toch een 'onnatuurlijke' situatie is, omdat waarschijnlijk juist langdurige aanwezigheid en de verhouding oestrogenen-progesteron van belang is.

Beschouwing

Migraine

Uit de literatuur bekende prevalentiecijfers voor migraine variëren sterk, met waarden tussen de 2 en 25 procent.¹⁹⁻²¹ De

verschillen zijn te wijten aan de samenstelling, geslachtsverdeling en leeftijdsopbouw van de onderzochte groep, en aan de gebruikte criteria voor de diagnose. Cijfers uit de huisartspraktijk verschillen van cijfers in de open bevolking: slechts een kwart tot de helft van alle migrainepatiënten bezoekt een arts.²⁰ Cijfers uit de huisartspraktijk verschillen ook van cijfers uit poliklinische onderzoeken: in onze studie werd slechts 20 procent van de patiënten verwezen. Dat er bij hoofdpijn sprake is van een ijsbergfenomeen, is ook bekend uit het onderzoek van *Van de Lisdonk*.²²

Migraine komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen; dit is het geval vanaf de puberteit.^{23,24} Een relatie tussen migraine en hormonale status is vaker beschreven.²⁵⁻²⁹ Het lijkt erop dat een subgroep van vrouwen met migraine invloed van geslachtshormonen ondervindt. Dit blijkt ook uit ons onderzoek: 60 procent kan een cyclisch verloop van de migraine aangeven, een percentage dat ook uit andere onderzoeken bekend is. Meestal treedt verergering van de klachten voor en tijdens de menstruatie op, soms gebeurt dat tijdens de ovulatie. Dit inconsistente patroon maakt het moeilijk te bepalen welk hormoon verantwoordelijk kan zijn. Ongeveer een kwart van de vrouwen die hun migraineaanvallen associëren met de menstruatie, heeft de aanvallen uitsluitend tijdens de menstruatie. Deze groep heeft dan vaak ook last van gespannen borsten en gewichtstoename. Het zijn vooral deze vrouwen die verlichting van hun migraine vinden tijdens een zwangerschap en na de menopauze. Deze groep vrouwen lijkt gevoelig voor veranderingen in de hormoonhuishouding.

Er lijkt een verband te bestaan met het premenstrueel syndroom.³⁰ Niet duidelijk is of er (alleen) sprake is van een verstoring van de geslachtshormoonspiegels of dat er (ook) een psychische component aan de klachten ten grondslag ligt. De stress tijdens de menstruatie kan immers een rol spelen bij het optreden van menstruele migraine. De etiologie van stress als provocerende factor bij migraine is niet geheel opgehelderd.

We zien tijdens pilgebruik zowel verer-

gering als verbetering van de hoofdpijn-aanvallen. Er zijn vrouwen bij wie de migraine zich voor het eerst openbaart tijdens pilgebruik. Meestal begint de migraine dan al in de eerste cycli. Het stoppen met de pil geeft niet altijd meteen verlichting; soms blijven de klachten langer bestaan. Veel vrouwen ervaren verbetering na de menopauze; soms verandert de migraine in spanningshoofdpijn. Bij zwangerschap zijn er meestal minder klachten. Toch kan juist dan migraine voor het eerst optreden.

Fenomeen van Raynaud

Een groot deel van de variatie in de prevalentiecijfers voor het fenomeen van Raynaud (variërend van 2 tot 20 procent)³¹⁻³⁵ berust op verschillende definities. De literatuur vermeldt verder dat het fenomeen van Raynaud tussen de twee en negen maal vaker voorkomt bij vrouwen; deze oververtegenwoordiging van vrouwen wordt bevestigd in ons onderzoek. De samenhang met migraine werd door ons ook gezien.

Uit de resultaten van onze vragenlijst en het dagboek concludeerden we dat de meeste vrouwen geen belangrijke invloed ervaren van vrouwelijke geslachtshormonen op de klachten van het fenomeen van Raynaud. Dit is in tegenspraak met wat in de literatuur wordt beweerd, en met de resultaten van experimenteel circulatie-onderzoek. Anderen konden wel invloed van de menopauze vaststellen. Verder was er discussie over de vraag of de pil wel of niet gecontraïndiceerd is bij patiënten met het fenomeen van Raynaud.^{36,37} Op basis van ons onderzoek is hier geen aanleiding voor. Niettemin lijkt een kleine groep vrouwen gevoelig voor de invloed van de hormonale status. Bij ongeveer 30 procent van de Raynaud-patiënten konden de klachten geprovoceerd worden door stress. Deze invloed – naast natuurlijk de omgevingstemperatuur – lijkt veel belangrijker.

Uit experimentele studies naar de doorbloeding van de vingers blijken sekseverschillen: de gemeten vingerhuiddoorbloeding bij (premenopauzale) vrouwen is lager dan bij mannen, en er zijn duidelijke cyclische variaties gedurende een men-

struele cyclus. Het lijkt erop dat niet de absolute hoeveelheid van een bepaald geslachtshormoon belangrijk is voor het netto-effect op de vasculaire reactiviteit, maar de onderlinge verhouding. Nader onderzoek is nodig om de effecten van chronische of van gecombineerde toediening van oestradiol en progesteron te bepalen.

Pathofysiologische achtergronden

De afname in de doorbloeding van de vingerhuid als reactie op koude wordt geregeld door het sympathisch zenuwstelsel. De huidbloedvaten zijn zodoende belangrijk bij de temperatuurregulatie. Bij stimulatie van het sympathisch zenuwstelsel door koude – maar ook bij stress – komen catecholamines vrij, die door stimulatie van receptoren in de vaatwand constrictie of dilatatie van de huidvaten veroorzaken. Daarnaast zijn er vele andere vasoactieve stoffen die de microcirculatie kunnen beïnvloeden. Een geringe stoornis in dit complexe systeem zou tot een aanzienlijk vasospasme kunnen leiden. Er zijn onderzoeken die wijzen op een invloed van oestrogenen op de sympathische regulatie in die zin dat oestrogenen de hoeveelheid vasoconstrictieve α_2 -receptoren in de bloedvatwand zouden doen toenemen.³⁸ Ook bij het ontstaan van migraine wordt een rol toegekend aan het sympathisch zenuwstelsel, dat op zijn beurt weer beïnvloed zou kunnen worden door geslachtshormonen.^{39,40} Wellicht kunnen geslachtshormonen vasospasme induceren via beïnvloeding van het sympathisch zenuwstelsel.

Waarschijnlijk spelen nog andere vasoactieve stoffen en neurotransmitters een rol in een cascade van gebeurtenissen die leiden tot een migraineaanval. Verder wordt geopperd dat een plotselinge daling van de hoeveelheid geslachtshormonen vóór de menstruatie het optreden van menstruele migraine zou kunnen uitlokken. Bij continue toediening van oestrogenen via de huid werd een duidelijke verbetering van de migraine gezien.⁴¹ Tijdens zwangerschap, menopauze en pilgebruik schommelen de hormoonspiegels veel minder, wat kan verklaren dat de migraine verbetert.

Aanbevelingen voor de praktijk

Vasospastische aandoeningen komen vaak voor, ook vaak in combinatie. Anamnestisch kan bij vrouwen met migraine of het fenomeen van Raynaud gevraagd worden naar een eventueel ervaren samenhang met de hormonale status. Over de prognose van beide aandoeningen kan in ieder geval worden gezegd dat bij vrouwen die een invloed van hormonale status ervaren, de klachten vaak na de menopauze verminderen of zelfs geheel verdwijnen.

Hoewel de relatie van migraine met de menstruele cyclus en pilgebruik niet consistent genoeg is om een eenduidig advies voor de therapie te kunnen geven, is het wél van belang een eventuele relatie te onderkennen. Dit kan bijvoorbeeld door een dagboek bij te houden, waardoor men ook een relatie met stress op het spoor kan komen. Soms kan men deze 'trigger'-factoren elimineren.

Vrouwen met typische menstruele migraine kunnen een profylactische behandeling krijgen vóór en tijdens de menstruatie. Bij sommige vrouwen vermindert de pil de klachten juist. Als de klachten tijdens pilgebruik daarentegen verergeren, kan men eventueel nog een pil met een andere hormoonsamenstelling proberen. Het slikken van enkele strips achter elkaar helpt soms bij klachten in de pilvrije week. Bij vrouwen <45 jaar lijkt een relatie te bestaan tussen migraine en het optreden van een CVA.⁴² Hoewel de incidentie van deze aandoening laag is, wordt geadviseerd in deze groep slechts laaggedoseerde orale anticonceptiva voor te schrijven en deze vrouwen af te raden te roken. Als bij pilgebruik tijdens een aanval voor het eerst focale neurologische uitval optreedt, moet in ieder geval voor een andere vorm van anticonceptie worden gekozen.

Voor patiënten met het fenomeen van Raynaud geldt dat een eventuele invloed van de hormonale status moet worden besproken. Er is geen bezwaar tegen om met de pil te beginnen. De invloed van stress en ook van roken als provocerende factoren moet eveneens ter sprake komen. Hoe lastig ook, de aandoening is meestal onschuldig en warmte is het beste medicijn. In ernstige gevallen kan medicatie worden

geprobeerd (calciumantagonisten bijvoorbeeld).⁴³

Literatuur

- 1 Zahavi I, Chagnac A, Hering R, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with migraine. *Arch Intern Med* 1984; 144: 742-4.
- 2 Coffman JD, Cohen RA. Vasospasm: ubiquitous? *N Engl J Med* 1981; 304: 780-2.
- 3 Atkinson RA, Appenzeller O. Hemicrania and Raynaud's phenomenon: manifestations of the same disease? *Headache* 1976; 16: 1-3.
- 4 Riera G, Vilardell M, Vaqué J, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993; 20: 66-9.
- 5 Coffman JD, Davies WT. Vasospastic diseases: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 18: 123-46.
- 6 Wolff HG. *Headache and other headpain*. New York: Oxford University Press, 1963.
- 7 Olsen TS. Migraine with and without aura: the same disease due to cerebral vasospasm of different intensity. *Headache* 1990; 30: 269-72.
- 8 Olesen J. The ischemic hypotheses of migraine. *Neurology* 1987; 44: 321-2.
- 9 Bartelink ML, Van Duijn NP, Knuistingh Neven A, et al. NHG-Standaard Migraine. *Huisarts Wet* 1991; 34: 504-8.
- 10 Featherstone HJ. Migraine and muscle contraction headaches: a continuum. *Headache* 1985; 25: 194-8.
- 11 Bartelink ML, Van de Lisdonk E, Van den Hoogen H, et al. Migraine in family practice: prevalence and influence of sex hormonal status. *Fam Med* 1993; 25: 331-6.
- 12 Bartelink ML, Wollersheim H, Van de Lisdonk E, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon. *Neth J Med* 1992; 41: 149-52.
- 13 Bartelink ML, Wollersheim H, Van de Lisdonk E, Thien Th. Raynaud's phenomenon: subjective influence of female sex hormones. *Int Angiol* 1992; 11: 309-15.
- 14 Bartelink ML, Wollersheim H, Jansen RWMM, et al. Reproducibility of the finger cooling test. *Microvasc Res* 1993; 45: 65-73.
- 15 Bartelink ML, Wollersheim H, Leesmans E, et al. A standardized finger cooling test for Raynaud's phenomenon: diagnostic value and sex differences. *Eur Heart J* 1993; 14: 614-22.
- 16 Bartelink ML, Wollersheim H, Theeuwes A, et al. Changes in skin blood flow during the menstrual cycle: the influence of the menstrual cycle on the peripheral circulation in healthy female volunteers. *Clin Sci* 1990; 78: 527-32.
- 17 Bartelink ML, De Wit A, Wollersheim H, Thien Th. Skin vascular reactivity in healthy subjects: Influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1993; 74: 727-32.
- 18 Bartelink ML, Wollersheim H, Vemer H, et al. The effects of single oral doses of 17 β -oestradiol and progesterone on finger skin circulation in healthy women and in women with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 557-60.
- 19 Linet MS, Stewart WF. Migraine headache: epidemiologic perspectives. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 107-39.
- 20 Goldstein M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache. In: Critchley M, et al, eds. *Advances in Neurology*, Vol 33. New York: Raven Press, 1982.
- 21 Bruyn GW. Epidemiology of migraine: 'a personal view'. *Headache* 1983; 23: 127-33.
- 22 Van de Lisdonk EH. Perceived and presented morbidity in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1989; 7: 73-8.
- 23 Honkasalo ML, Kaprio J, Heikkilä K, et al. A population-based survey of headache and migraine in 22,809 adults. *Headache* 1993; 33: 403-12.
- 24 Pascual J, Polo JM, Berciano J. Serious migraine: a study of some epidemiological aspects. *Headache* 1990; 30: 481-4.
- 25 Martignom E, Sances G, Nappi G. Review: significance of hormonal changes in migraine and cluster headache. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 295-319.
- 26 Edelson RN. Menstrual migraine and other hormonal aspects of migraine. *Headache* 1985; 25: 376-9.
- 27 Granella F, Sances G, Zanferrari C, et al. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993; 33: 385-9.
- 28 Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday TDR. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet* 1975; 1: 543-7.
- 29 Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. *Neurology* 1992; 42(Suppl 2): 37-42.
- 30 Friedman D. Premenstrual syndrome. *J Fam Pract* 1983; 19: 669-78.

Vervolg op pag. 612.

De invloed van vrouwelijke geslachtshormonen op migraine en het fenomeen van Raynaud

Vervolg van pag. 603

- 31 Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ* 1990; 301: 590-2.
- 32 Heslop J, Coggon D, Acheson ED. The prevalence of intermittent digital ischaemia in a general practice. *J R Coll Gen Pract* 1983; 33: 85-9.
- 33 Olsen N, Nielsen L. Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 37: 761-4.
- 34 Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Leroy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. *J Chron Dis* 1986; 39: 423-7.
- 35 Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol* 1990; 44: 649-55.
- 36 Eastcott HHG. Raynaud's disease and the oral contraceptive pill. *BMJ* 1976; 2: 477.
- 37 Jarrett PEM. Raynaud's disease and oral contraceptives. *BMJ* 1976; 2: 699.
- 38 Altura B. Sex and estrogen and responsiveness of terminal arteriole to neurohypophyseal hormones and catecholamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 193: 403-12.
- 39 Welch KMA. Migraine, a biobehavioural disorder. *Neurology* 1987; 44: 323-7.
- 40 Welch KMA. The role of estrogen in migraine: a review and hypothesis. *Cephalalgia* 1984; 4: 227-36.
- 41 De Lignières B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P. Prevention of menstrual migraine by percutaneous estradiol. *BMJ* 1986; 293: 1540.
- 42 Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310: 830-3.
- 43 Smilde TJ, Wollersheim H. Therapeutische (on)mogelijkheden bij het fenomeen van Raynaud. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 352-7. ■