

Flyrejser kan give hovedpine

Sebastian Bao Dinh Bui & Parisa Gazerani

STATUSARTIKEL

Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V03170222

Hvert år rejser millioner af passagerer med fly, når de f.eks. skal på ferie eller forretningsrejse. Flyrejserne er ofte afslappet og behagelig, men for nogle er den forbundet med en intens hovedpine. Flyrelateret hovedpine blev først beskrevet i 2004, hvor en 28-årig flypassager kontaktede sin læge og klagede over voldsomme smerter i den ene fronto-orbitale region. Smerterne opstod hovedsageligt, når flyet lettede og landede [1]. I de efterfølgende år er der blevet rapporteret om flere tilfælde af flyrelateret hovedpine, men på trods af dette er hovedpinen en overset tilstand, som kræver mere opmærksomhed og yderligere undersøgelser [1-22]. Derfor er der stadig uvished om de underliggende mekanismer, ligesom der heller ikke findes en behandlingsplan for hovedpinen. Denne artikel har til formål at give et overblik over den tilgængelige litteratur om flyrelateret hovedpine samt gennemgå den nuværende evidens for hovedpinen.

FOREKOMST OG DIAGNOSTIK

På verdensplan rammes 100 millioner flypassagerer årligt af flyrelateret hovedpine [2], og ca. 8% af danskerne oplever hovedpine under en flyrejse [5]. I 2013 blev flyrelateret hovedpine formelt anerkendt af den internationale hovedpineorganisation International Headache Society (IHS), hvorefter hovedpinen blev inkluderet i deres seneste klassifikationer af flere forskellige hovedpineformer, International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)

(ICHD-3 beta) [23] (**Figur 1**). Da de diagnostiske kriterier for hovedpinen nu er defineret af IHS, er det lettere for lægerne at vurdere, om den enkelte person reelt lider af flyrelateret hovedpine. Det klassiske billede af en flypassager med hovedpinen er en rejsende, der oplever en meget intens smerte, som oftest angivet til 8-10 på en smerteskala fra 0 til 10, hvor 10 er den værste smerte, man kan forestille sig [1-23]. Smerten indtræffer oftest, når flyet letter og/eller lander, og i de fleste tilfælde vil den forsvinde inden for 30 minutter efter, at den er indtruffet [1-23]. Hovedpinen opleves som en trykkende, stikkende eller pulserende smerte i den ensidige fronto-orbitale region [1-23]. I de seneste år har en del læger foretaget MR-skanninger og neurologiske undersøgelser, som dog har vist normale forhold i alle tilfældene [3, 6, 8, 12]. Derfor baseres diagnostikken i dag på patientens historie sammenholdt med de diagnostiske kriterier for hovedpinen fra ICHD-3 beta.

PATOFYSIOLOGI

Der er stadig uvished om den reelle mekanisme i flyrelateret hovedpine, og der er indtil videre kun givet teoretiske og hypotetiske forklaringer [3-6, 8-10, 12, 13, 15-17, 24]. I 2017 præsenterede man data fra et eksperimentelt dansk studie, hvor man samlede spytpøver fra flypassagerer med hovedpine og undersøgte dem for mængden af det nociceptive prostaglandin E_2 (PGE_2) [22]. Sammenholder man data fra det danske studie med den nuværende litteratur, har man nu en foreløbig forklaring på mekanismen bag flyrelateret hovedpine (**Figur 2**). Hovedpinen forekommer hovedsageligt, når flyet letter eller lander. Det er f.eks. blevet påvist, at kabinetrykket falder 8 hPa, for hver 300 meter flyet stiger i højde, hvorefter det stabiliserer sig og forbliver på 792-846 hPa ved flyets normale flyvehøjde på 10-12 kilometer [25].

Den strukturelle opbygning af sibenscellerne har indflydelse på udviklingen af hovedpinen

I 85% af tilfældene indtræffer hovedpinen ved landing [23], hvor den individuelle strukturelle opbygning af sibenscellerne muligvis er den grundliggende årsag [17]. Ifølge Boyles gaslov vil gasser udvide sig, hvis trykket falder, og trække sig sammen, hvis det stiger [17]. Det omgivende tryk i kabinen falder, når flyet letter, hvorved trykket i bihulerne vil stige og forsøge at

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Flyrelateret hovedpine opstår i forbindelse med takeoff og landing, hvor visse flypassagerer ikke kan udligne trykændringerne i kabinen. Dette kan medføre inflammation i vævet i bihulerne og dermed inducere hovedpinen. Denne teori har hidtil været hypotetisk uden eksperimentelle data til understøttelse.
- ▶ I et dansk studie har man anvendt et trykkammer som en eksperimentel model til at simulere flyveture og inducere flyrelateret hovedpineanfald. Studiet viste, at prostaglandin E_2 (PGE_2)-niveauet bliver signifikant forhøjet under et flyrelateret hovedpineanfald. Dette indikerer en inflammatorisk tilstand i bihulerne, som kan føre til karudvidelse af de cerebrale arterier og dermed hovedpine.
- ▶ Man kan i fremtiden potentielt anvende nonsteroidale antiinflammatoriske midler til at reducere mængden af PGE_2 eller triptaner til at forhindre karudvidelsen af de cerebrale arterier, som kan gøre en stor forskel for de 8% af danskerne, der lider af flyrelateret hovedpine.

undslippe bihulerne. Hvis bihulernes små åbninger, sinus ostia, er blokeret, f.eks. på grund af den strukturelle opbygning, vil overtrykket i sibenscellerne ikke kunne undslippe med henblik på at trykudligne [17, 26]. Sinus ostia er oftest passivt åbne under takeoff, og selvom åbningerne skulle være blokeret, vil trykket i bihulerne kunne udlignes alligevel [27]. Det er derfor sjældent, at flyrelateret hovedpine opstår ved takeoff. Ved landing vil trykket i kabinen stige, hvorved rummet i bihulerne vil trække sig sammen på grund af undertryk [26]. Det er f.eks. velkendt, at man ofte skal synke eller tygge tyggegummi, når flyet letter eller lander for at undgå tryk i ørerne. Dette skyldes, at man aktivt skal holde det eustakiske rør åbent for at trykudligne i ørene [27]. Det kunne derfor antages, at en aktiv åbning af sinus ostia også er en forudsætning for at kunne trykudligne i bihulerne, men på grund af de individuelle strukturelle opbygninger af sibenscellerne kan dette ikke lade sig gøre hos nogle flypassagerer. Dette kan medføre lokal inflammation i vævet i sibenscellerne, også kaldet sinusbarotraume, hvorved inflammatoriske substanser frigives, f.eks. PGE₂ (Figur 2).

Prostaglandin E₂ spiller muligvis en central rolle

I det førnævnte danske studie fra 2017 anvendte man et trykkammer som en eksperimentel model til at simulere flyvture og inducere flyrelateret hovedpine. Man påviste en signifikant forhøjelse af PGE₂-niveauet hos flypassagerer med hovedpine under de simulerede flyvture i trykkammeret [22]. Symptomerne hos disse »passagerer« stemte overens med de diagnostiske kriterier for flyrelateret hovedpine. PGE₂ frigives i forbindelse med inflammation og har tidligere kunnet inducere hovedpine hos raske forsøgspersoner som følge af karudvidelse i de cerebrale arterier [28]. Derfor kan det antages, at undertrykket i sibenscellerne ved landing forårsager en inflammation og frigivelse af PGE₂, som fører til udvidelse af de cerebrale arterier og til den karakteristiske smertelokalisation i fronto-orbitalregionen under et flyrelateret hovedpineanfald [22] (Figur 2). Det er endnu uvist, om andre inflammatoriske cytokiner indgår i hovedpineanfaldet, men det forhøjede PGE₂-niveau indikerer et inflammatorisk respons, der er relateret til hovedpinen. Med udgangspunkt i det førnævnte studie af Wienecke *et al* [28] kan infusion af PGE₂ hos forsøgspersoner med flyrelateret hovedpine i fremtidige studier give en indikation på, om det er en vaskulær effekt af PGE₂ frigjort fra bihulerne og ikke lokale forhold i bihulerne, der medfører hovedpinen.

BEHANDLING INDTIL VIDERE – HVORDAN OG HVORLEDES?

I dag findes der endnu ikke specifikke retningslinjer for behandlingen. Nogle mener, at farmakologisk indgri-

FIGUR 1

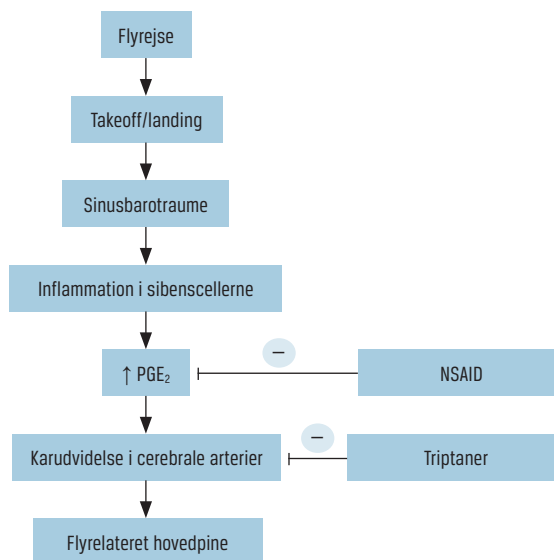
Diagnostiske kriterier for flyrelateret hovedpine ifølge International Headache Society.

Kriterie A	Patienten har oplevet ≥ 2 hovedpineanfald, der opfylder kriterie C
Kriterie B	Patienten rejser med fly
Kriterie C	Patienten har oplevet 2 af flg. 2 hændelser: <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten har oplevet ≥ 1 af flg. 2 hændelser <ol style="list-style-type: none"> A 1. Hovedpine bliver forværret, når flyet letter eller når flyet lander B 1. Hovedpinen opstår spontant og forsvinder inden for 30 min efter/under takoff eller efter/under landing 2. Hovedpinen er intens med ≥ 2 af flg. 3 karakteristika: <ol style="list-style-type: none"> A 2. Hovedpinen opleves i den ene halvdel af hovedet (unilateralt) B 2. Hovedpine opleves omkring øjenregionerne (ronto-orbitalt) C 2 Hovedpinen opleves som enten trykkende, stikkende eller pulserende
Kriterie D	Ikke bedre klassificeret af en anden ICHD-3 beta-diagnose

ICHD-3 = International Classification of Headache Disorders, 3rd ed.

FIGUR 2

Formodet mekanisme i flyrelateret hovedpine med udgangspunkt i den nuværende evidens. Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID) menes at reducere mængden af prostaglandin E₂ (PGE₂), forhindre karudvidelse og dermed udviklingen af flyrelateret hovedpine. Triptaner menes at modvirke karudvidelsen og dermed lindre hovedpinen.



ben er unødvendig pga. hovedpinens korte varighed. Visse flypassagerer har forsøgt sig med ikkefarmakologiske tiltag for at lindre hovedpinen, såsom at presse på smertelokaliseringsen, tygge tyggegummi og udføre Valsalvas manøvre [9]. Disse tiltag har dog vist sig at have varierende lave lindrende effekter [9]. Til farmakologi-

TABEL 1

Oversigt over lægemidler, der hidtil har været anvendt mod flyrelateret hovedpine.

Formodet virkningsmekanisme	Lægemiddel	Flypassagerer, n	Dosis, mg	Tidspunkt for indtagelse, min inden rejsen	Opfølgningsperiode, år	Lindring
Forhindrer vasodilatation i de cerebrale arterier og FH	Zolmitriptan	1	2,5	30-45	4	Fuld
	Naratriptan	1	2,5	30	2	Fuld
	Eletriptan	2	40	30	3-4	Fuld
	Sumatriptan	1	50	30-45	3	Fuld
Hæmmer COX-II og PGE ₂ og forhindrer dermed vasodilatation i de cerebrale arterier og FH	Naproxen	25	550	60	-	Fuld (n = 23) Ingen (n = 2)
		1	200	60	-	Fuld
		1	400	30	-	Moderat
	1	600	30	-	Fuld	

COX = cyclooxygenase; FH = flyrelateret hovedpine; PGE₂ = prostaglandin E₂.

ske behandling er to typer medicin blevet beskrevet i den nuværende litteratur: nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og triptaner.

Nonsteroid antiinflammatoriske midler

Ibuprofen og naproxen er NSAID. Præparaterne anvendes generelt mod feber og lette smerter, heriblandt hovedpine og muskelsmerter. Præparaterne er derfor ikke kun målrettet mod hovedpine. Indtil videre har fem flypassagerer indtaget ibuprofen, og fire af dem oplevede fuld lindring [3, 9]. I alt 25 flypassagerer har indtaget naproxen, og 23 af dem oplevede fuld lindring [9, 17] (Tabel 1). Passagererne indtog ibuprofen eller naproxen henholdsvis 30 og 60 minutter inden flyrejserne. Hos alle flypassagererne fandt man normale forhold i de neurologiske undersøgelser; og det er interessant at bemærke, at MR-skanninger og CT'er ikke viste tegn på hævelse i bihulerne. Ibuprofen og naproxen dæmper den inflammatoriske proces ved at hæmme cyclooxygenase-II (COX-II) og dermed potentielt også mængden af PGE₂. At 92% af flypassagererne (23 ud af 25) oplevede fuld lindring med naproxen og 80% (fire ud af fem) oplevede fuld lindring med ibuprofen, indikerer, at der ved hovedpinen er en inflammatorisk tilstand, som bliver lindret ved brugen af NSAID. Den reducerede mængde af PGE₂ forhindrer muligvis vasodilatation i de cerebrale arterier og derved flyrelateret hovedpine [22] (Figur 2).

Triptaner

I 2011 blev der udført et tyrkisk casestudie, hvor fem forsøgspersoner indtog triptaner (heriblandt zolmitriptan, naratriptan, eletriptan og sumatriptan) 30 minutter inden hver flyrejse, hvilket helt forebyggede hovedpine i 3-4 år [6] (Tabel 1). Disse forsøgspersoner er de eneste, der har indtaget triptaner i de forsøg, der hidtil er udført vedrørende flyrelateret hovedpine. Triptaner er migrænemedicin, der virker ved at binde sig til 5-

hydroxytryptamin i de cerebrale arterier og forhindrer sandsynligvis vasodilatation i de cerebrale arterier og dermed migræneanfald. Hvad angår flyrelateret hovedpine, spekuleres der i, at triptaner muligvis inhiberer den pågældende vasodilatation og dermed hæmmer hovedpineanfaldet [6] (Figur 2), hvor dog den reelle virkningsmekanisme stadig er ukendt for flyrelateret hovedpine. Dette indikerer, at migræne og flyrelateret hovedpine til en vis grad har samme patofysiologiske mekanismer. Desuden har det vist sig, at PGE₂-niveauet også er forhøjet ved migræneanfald, hvor det også forårsager vasodilatation i de cerebrale arterier [29]. På trods af dette er der ingen indikationer på, at der er relation mellem migræne og flyrelateret hovedpine. Resultaterne fra det tyrkiske studie viser, at triptaner også kan lindre flyrelateret hovedpine ud over migræne, hvilket muligvis kan indikere, at de to hovedpinetyper til en vis grad har samme mekanismer.

FREMTIDSPERSPEKTIVER FOR BEHANDLINGEN

I dag er effekterne af NSAID og triptaner baseret på flypassagerernes egne sygehistorier. Desuden er antallet af flypassagerer, der anvender medicin mod hovedpinen, meget lavt. Der mangler derfor randomiserede kliniske studier, hvor man inkluderer flere flypassagerer og undersøger effekterne af NSAID og triptaner i et større klinisk perspektiv. Med udgangspunkt i fundet af PGE₂ som en indikator for hovedpinens mekanisme i det danske studie [22] kunne man vælge at undersøge netop PGE₂-niveau som en specifik biomarkør, hvilket også kunne give en indikation på forskellige præparaters reelle effekt på hovedpinen. Ud over PGE₂ kunne man undersøge calcitoninrelateret peptid (CGRP) og vasoaktivt instestinalt polypeptid (VIP). Det reducerede PGE₂-niveau kunne endvidere benyttes til at undersøge, om NSAID har en lindrende virkning på hovedpinen i en større population. I tidligere studier har man påvist, at CGRP og VIP frigives ved migrænean-

fald, hvor de menes at spille en rolle i vasodilatationen i de cerebrale arterier og dermed udviklingen af et migræneanfald [30]. Niveauerne af CGRP og VIP bliver reduceret markant, når patienter indtager triptaner i forbindelse med et migræneanfald. Ved reduktionen af CGRP og VIP og brugen af triptaner oplever migrænepatienterne en markant lindring [30]. Dette gør også triptaner til et interessant præparat til behandlingen af flyrelateret hovedpine. NSAID påvirker den inflammatoriske tilstand, mens triptaner virker direkte hæmmende på karudvidelsen i de cerebrale arterier. I fremtidige studier kunne man måle den biologiske effekt af triptaner ved et flyrelateret hovedpineanfald, hvor man kunne undersøge, om der reelt er en sammenhæng mellem koncentrationerne af PGE₂ CGRP samt VIP og udviklingen af flyrelateret hovedpine.

KONKLUSION

Flyrelateret hovedpine er et stort problem, som årligt berører 100 millioner flypassagerer. Hovedpinen kan være invaliderende og betyde, at nogle passagerer frygter deres flyrejse. På trods af hovedpinens udbredelse har den stort set været ignoreret, og der er ikke udført tilstrækkelige undersøgelser, til at man kan få en bedre forståelse af dens mekanismer. Fremtidige studier af biomarkører under f.eks. reelle eller simulerede flyvture vil derfor kunne give resultater, der kan bidrage til en målrettet forebyggelse eller behandling af flyrelateret hovedpine.

SUMMARY

Sebastian Bao Dinh Bui & Parisa Gazerani:

Airplane travels can induce headache

Ugeskr Læger 2017;179:V03170222

Airplane headache is a common problem with 100 million passengers annually suffering from the condition. It has been suggested that the changes in the cabin pressure during take-off and landing may cause inflammation in sinus tissues. This can lead to elevated levels of prostaglandin E₂ and vasodilation of cerebral arteries resulting in airplane headache. Current evidence suggests opportunities to develop a treatment plan by examining future potential drugs for reducing the prostaglandin E₂ level or preventing the vasodilation of the cerebral arteries.

KORRESPONDANCE: Parisa Gazerani. E-mail: gazerani@hst.aau.dk

ANTAGET: 21. juni 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. september 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Atkinson V, Lee L. An unusual case of an airplane headache. *Headache* 2004;44:438-9.
- Potzman I, Rofe O, Weller B. Flight-associated headaches-prevalence and characteristics. *Cephalalgia* 2008;28:863-7.
- Evans RW, Purdy RA, Goodman SH. Airplane descent headaches. *Headache* 2007;47:719-23.
- Domitrz I. Airplane headache: a further case report of a young man. *J Headache Pain* 2010;11:531-2.
- Bui SB, Petersen T, Poulsen JN et al. Headaches attributed to airplane travel: a Danish survey. *J Headache Pain* 2016;17:33.
- Ipekda HI, Karadas O, Oz O et al. Can triptans safely be used for airplane headache? *Neurol Sci* 2011;32:1165-9.
- Mainardi F, Maggioni F, Lisotto C et al. Diagnosis and management of headache attributed to airplane travel. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:335.
- Mainardi F, Lisotto C, Palestini C et al. Headache attributed to airplane travel ("airplane headache"): first Italian case. *J Headache Pain* 2007;8:196-9.
- Mainardi F, Lisotto C, Maggioni F et al. Headache attributed to airplane travel ("airplane headache"): clinical profile based on a large case series. *Cephalalgia* 2012;32:592-9.
- Kararizou E, Anagnostou E, Paraskevas GP et al. Headache during airplane travel ("airplane headache"): first case in Greece. *J Headache Pain* 2011;12:489-91.
- Berilgen MS, Mungen B. Headache associated with airplane travel: report of six cases. *Cephalalgia* 2006;26:707-11.
- Baldacci F, Lucetti C, Cipriani G et al. "Airplane headache" with aura. *Cephalalgia* 2010;30:624-5.
- Purdy RA. Airplane headache – an entity whose time has come to fly? *Cephalalgia* 2012;32:587-8.
- Marchioretto F, Mainardi F, Zanchin G. Airplane headache: a neurologist's personal experience. *Cephalalgia* 2008;28:101.
- Ipekda HI, Karadas O, Erdem G et al. Airplane headache in pediatric age group: report of three cases. *J Headache Pain* 2010;11:533-4.
- Coutinho E, Pereira-Monteiro J. »Bad trips«: airplane headache not just in airplanes? *Cephalalgia* 2008;28:986-7.
- Berilgen MS, Mungen B. A new type of headache, headache associated with airplane travel: preliminary diagnostic criteria and possible mechanisms of aetiopathogenesis. *Cephalalgia* 2011;31:1266-73.
- Pfund Z, Trauninger A, Szanyi I et al. Long-lasting airplane headache in a patient with chronic rhinosinusitis. *Cephalalgia* 2010;30:493-5.
- Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. The case of the woman who did never dare to fly: headache attributed to imbalance between intrasinus and external air pressure. *Headache* 2016;56:389-91.
- Nagatani K. Two reports of flight-related headache. *Aviat Space Environ Med* 2013;84:730-3.
- Mohamad I. Aeroplane headache and sinus barotrauma: any missing link? *Cephalalgia* 2012;32:1087.
- Bui SB, Petersen T, Poulsen JN et al. Simulated airplane headache: a proxy towards identification of underlying mechanisms. *J Headache Pain* 2017;18:9.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- Rogers K, Rafiq N, Prabhakar P et al. Childhood headache attributed to airplane travel: a case report. *J Child Neurol* 2015;30:764-6.
- Kelly PT, Seccombe LM, Rogers PG et al. Directly measured cabin pressure conditions during Boeing 747-400 commercial aircraft flights. *Respirology* 2007;12:511-5.
- Holleran RS. *ASTNA patient transport: principles and practice*. 4th ed. Mosby, 2009.
- Davis JR, Johnson R, Stepanek J. *Fundamentals of aerospace medicine*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Wienecke T, Olesen J, Oturai PS et al. Prostaglandin E₂(PGE₂) induces headache in healthy subjects. *Cephalalgia* 2009;29:509-19.
- Antonova M. Prostaglandins and prostaglandin receptor antagonism in migraine. *Dan Med J* 2013;60(5):B4635.
- Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache* 2006;46:24-33.