

# Er migrene med aura arvelig ?



**Sohail Ahmad og Kaveh Feridooni**

**Veileder: Michael Bjørn Russell**  
*(MD, PhD, DMSci)*

**Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet**

**Universitetet i Oslo, 2008**

## *ABSTRACT*

Migraine with aura (MA) and migraine without aura (MO) are primary headaches prevalent in the general population that carry a substantial familial liability. There is a evidence for a role of genetic factors in migraine. In this paper we investigated if migraine with aura is a genetic illness by studying population-based familial and twin studies, familial hemiplegic migraine (FHM) and sporadic hemiplegic migraine (SHM). The scientific evidence shows significantly increased familial risk of MA and the significantly higher concordance rate of migraine with aura in monozygotic than dizygotic twin pairs. FHM, classified as a subtype of MA, shows an autosomal dominant transmission pattern and is due to mutations in three genes encoding for neuronal channel subunits. These FHM mutations, however, account for a minority of the FHM families and are not usually found in SHM or in the typical migraines MA/MO. This implies that the genetic predisposition to the typical migraines may be different. It is likely that typical migraine genes will be discovered in the future.

# INNHALDSFORTEGNELSE

INNLEDNING .....	4
EPIDEMIOLOGI .....	5
IHS-kriterier .....	6
1.0 Migrene .....	6
1.1 Migrene uten aura, MO .....	6
1.2.1 Migrene med aura, MA .....	7
1.2.4 Familiær hemiplegisk migrene, FHM .....	7
PROBLEMSTILLING .....	8
METODER.....	8
RESULTATER .....	9
FAMILIESTUDIER.....	9
TVILLINGSTUDIER .....	15
FHM .....	20
BETYDNINGEN AV FHM FUNNENE FOR SHM.....	23
KONSEKVENSENE AV MUTASJONENE SOM KAN FORKLARE AURA.....	26
KONKLUSJON .....	27
REFERANSER .....	28

# INNLEDNING

Migrene er en hyppig forekommende nevrologisk sykdom. Om lag én av ti voksne lider av migrene, flere kvinner enn menn. Den karakteriseres av en primær tilbakevendende hodepineanfall som ledsages av kvalme og brekninger eller lyd- og lysskyhet og i noen tilfeller andre nevrologiske forstyrrelser.

Migrene deles inn i **migrene med aura (MA)** og **migrene uten aura (MO)**. MO (vanlig migrene) utgjør ca. 80 % av alle migrenepasientene og karakteriseres av anfallsvis opptredende ensidig hodepine der anfallene typisk varer fra 4 timer til 72 timer. Smerten er moderat til kraftig, ofte pulserende, og den forverres av fysisk aktivitet. Smerten skal være ledsaget av enten kvalme eller oppkast, eller av lys- og lydskyhet. MA (klassisk migrene) opptrer hos ca. 20 % av pasientene som lider av migrene og karakteriseres ved at det før selve hodepinen starter så kommer det en aurafase som består av enten visuelle eller sensoriske forstyrrelser eller afasi/dysfasi. De vanligste aurasymptomene er synsforstyrrelser i form av prikker, dotter og sikksakk-linjer som etter hvert kan utvikle seg til skotomer i synsfeltet. Noen opplever ensidige aurasymptomer i form av prikkinger og nummenhet i ansikt, tunge, hånd og arm og i sjeldne tilfeller kan pasientene også få pareser og dysfasi. Aurafasen skal per definisjon utvikle seg over minst 5 minutter og ikke vare mer enn 60 minutter. Det skal heller ikke gå mer enn 60 minutter mellom aurafasen og selve hodepinen.

En sjelden subtype av MA er **familiær hemiplegisk migrene (FHM)**. Dette er en autosomal dominant sykdom som krever tilstedeværelse av minst en første eller andre gradsslektning med identiske anfall. Dersom det kun er en person i familien som får FHM-anfall blir dette klassifisert som **sporadisk hemiplegisk migrene (SHM)**. FHM-anfall likner på MA-anfall men har i tillegg motorsvakhet eller paralyse (oftest, men ikke alltid unilateral) under aurafasen. Minst 3 eller 4 aurasymptomer er tilstede i FHM ( typisk i temporal rekkefølge; visuelt, sensorisk, motorisk og afasisk) og de varer ofte lenger enn i MA. MA har vanligvis bare synsforstyrrelser under aurafasen, men selve tilstedeværelsen og progresjonen av synsforstyrrelsen er meget like i både MA og FHM. Hodepinefasen varer lenger i FHM enn i MA, men bortsett fra dette er hodepinekarakteristika like. Både FHM og normale migrene-anfall kan forekomme hos samme individer og de kan sameksistere innenfor familiene. FHM er således en del av migrenespekteret og kan da brukes som en modell for å studere den komplekse genetikken ved de vanlige formene for migrene.

## ***EPIDEMIOLOGI***

Migrene rammer 16 % av befolkningen hvis vi tar utgangspunkt i diagnostiske kriterier for migrene som er utarbeidet av International Headache Society (IHS). Debut-alderen er som regel før 40 år (90%), men migrene kan debutere allerede i spedbarnsalderen. Skandinaviske undersøkelser indikerer en migreneprevalens på 1-3 % i førskolealder, økende til 6-10 % i puberteten. Før puberteten er det ingen forskjell i migreneprevalens mellom kjønnene, men deretter øker hyppigheten hos jenter i forhold til gutter, og ved 16 års alder sees migrene hos ca. 15 % av av pikene og 6 % av guttene. Livsprevalensen viser seg å være 25% hos kvinner og 8% hos menn og dette gir en mann:kvinne ratio på 1:3. Høyeste insidens finner man i 10-12 års alder for gutter / menn og 14-16 års alder for jenter/kvinner.

## ***IHS-kriterier (1)***

*International Headache Society criteria, IHS*

*2004-Cephalalgia; 2<sup>nd</sup> edition*

### **1.0 Migrene**

- 1.1 Migrene uten aura
- 1.2 Migrene med aura
- 1.3 Periodiske syndromer i barnealder som er forløpere til migrene
- 1.4 Retinal migrene
- 1.5 Komplikasjoner til migrene
- 1.6 Migrenelignende tilstander som ikke oppfyller de ovennevnte kriterier

### **1.1 Migrene uten aura, MO**

- A. Minst 5 anfall som fyller kriteriene B-D
- B. Hodepineanfall som varer 4-72 timer.
- C. Hodepinen har minst 2 av følgende karakteristika:
  - 1) Ensidig lokalisering
  - 2) Pulserende kvalitet
  - 3) Moderat eller alvorlig smerteintensitet
  - 4) Forverring ved eller unngåelse av vanlig fysisk aktivitet (for eksempel gå over gulvet eller i trapper)
- D. Under hodepinen minst ett av følgende karakteristika:
  - 1) Kvalme og/eller oppkast
  - 2) Lys- og lydskyhet
- E. Hodepinen kan ikke tilskrives en annen sykdom.

### **1.2.1 Migrene med aura, MA**

A. Minst 2 anfall som fyller kriterium B-D

B. Aura som består av minst ett av følgende karakteristika av punktene nedenfor, men ingen pareser:

- 1) Fullt reversible visuelle symptomer inklusive positive og/eller negative fenomener
- 2) Fullt reversible sensoriske symptomer positive og/eller negative fenomener
- 3) Fullt reversibelt dysfasisk språkforstyrrelse

C. Minst 2 av følgende karakteristika:

- 1) Homonyme synsforstyrrelser og/eller ensidige sensoriske symptomer
- 2) Minst ett aurasymptom utvikler seg gradvis over mer enn 5 minutter og/eller ulike aurasymptomer kommer etter hverandre over > 5 minutter
- 3) Hvert symptom varer > 5 minutter og < 60 minutter

D. Hodepinen oppfyller kriteriene B-D for 1.1 Migrerene uten aura og starter under aura eller ledsager aura innen 60 minutter.

E. Tilstanden kan ikke tilskrives en annen lidelse

### **1.2.4 Familiær hemiplegisk migrene, FHM**

A. Minst 2 anfall som fyller kriteriene B og C

B. Aura må bestå av motorisk svakhet som er fullt reversibelt og i tillegg 1 av følgende :

1. Fullt reversible visuelle symptomer inklusive positive og/eller negative fenomener.
2. Fullt reversible sensoriske symptomer inklusive positive og/eller negative fenomener.
3. Fullt reversibelt dysfasisk språkforstyrrelse

C. Minst 2 av følgende :

1. Minst ett aurasymptom utvikler seg gradvis over mer enn 5 minutter og/eller ulike aurasymptomer kommer etter hverandre over > 5 minutter
2. Hvert aura symptom varer mer enn 5 minutter og mindre enn 24 timer
3. Hodepinen oppfyller kriteriene B-D for 1.1 Migrerene uten aura og starter under aura eller ledsager aura innen 60 minutter.

D. Minst en første- eller annengradsslektning fyller disse kriteriene

E. Tilstanden kan ikke tilskrives en annen lidelse

# PROBLEMSTILLING

Formålet med denne oppgaven er å finne ut om MA er en arvelig sykdom ved å studere familiestudier, tvillingstudier, FHM og SHM.

# METODER

Denne oppgaven er utelukkende basert på en litteraturgjennomgang. Litteraturen ble skaffet til veie ved bruk av databasene Pubmed. Vi har hovedsakelig lagt vekt på de artiklene som vi fikk anbefalt av vår veileder.



# RESULTATER

## *FAMILIESTUDIER*

For å kunne finne ut mer om genetikken ved migrene med aura så har vi sett på noen familiestudier hvor de blant annet har sammenliknet MA- og MO-opphopping hos slektinger og ektefeller i forhold til den generelle befolkningen. Videre har vi tatt for oss en studie hvor de undersøker opphopning av MA hos FHM forsøkspersoner. Ektefeller har de inkludert i studien slik at det blir lettere å skille mellom genetiske faktorer og miljømessige faktorer siden ektefeller er utsatt for samme miljø, men ikke like gener. En annen type studie som vi diskuterer her er en kompleks segregasjonsanalyse av MO og MA. Slike analyser bruker ulike modeller for å si noe om arvemønsteret ved en sykdom som ikke kan forklares ved mendelsk arvegang.

En kompleks segregasjonsstudie som inkluderte 126 personer med MO og 127 personer med MA konkluderte med at den modellen som mest sannsynlig forklarer arvegangen best for MA og MO er en multifaktoriell arvegang uten at det foreligger forskjell i analyseresultatet fra generasjon til generasjon (generational differences) (3). Multifaktorielt arvegang er en kombinasjon av genetiske faktorer og miljømessige faktorer men sier ikke noe om graden av disse hver for seg.

For å ha noe grunnlag til å uttale oss om MA og MO må vi først finne ut av familiemønstret av disse to. Dette ble gjort i en dansk studie som undersøkte risikoen for MA og MO hos ektefeller og førstegradslektninger av diagnostiserte MA- og MO-forsøkspersoner (4). I tillegg ble det gjort en kompleks segregasjonsanalyse. Utifra undersøkelsen kunne man lage 4 tabeller over dataene.

**Tabell 1. Risiko for MA og MO blant førstegradsslektninger**

Disease in proband	Disease in first-degree relatives	No. of affected first-degree relatives		Population relative risk	
		Observed	Expected	Estimate $d^*$	95% CL <sup>†</sup>
Migraine without aura	migraine without aura	102	54.84	1.86	1.56, 2.16
	migraine with aura	42	29.17	1.44	1.03, 1.85
Migraine with aura	migraine without aura	56	55.10	1.02	0.77, 1.26
	migraine with aura	111	29.26	3.79	3.21, 4.38

\* Observed number of affected relatives divided by the expected number.

† CL denotes confidence limits.

**Tabell 2. Risiko for MA og MO blant ektefeller**

Disease in proband	Disease in spouses	No. of affected spouses		Population relative risk	
		Observed	Expected	Estimate $d^*$	95% CL <sup>†</sup>
Migraine without aura	migraine without aura	26	16.85	1.54	1.03, 2.06
	migraine with aura	6	9.24	0.65	0.14, 1.15
Migraine with aura	migraine with aura	22	15.45	1.42	0.89, 1.96
	migraine without aura	6	8.01	0.75	0.30, 1.20

\* Observed number of affected relatives divided by the expected no number.

† CL denotes confidence limits.

**Tabell 3. Resultater av kompleks segregasjonsanalyse for MO**

Model	Heritability ( $H$ )	Z	Gene frequency ( $q$ )	Displacement between two homozygous means ( $t$ )	Degree of dominance ( $d$ )	$-2 \times n L + K$
Sporadic	0*	—	0*	—	—	-1239.49
Multifactorial	0.77	1*	0*	—	—	-1282.14
Multifactorial with generational difference	0.74	1.31	0*	—	—	-1283.38
Recessive major locus	0*	1*	0.47	1.70	0*	-1280.32
Additive major locus	0*	1*	0.10	2.95	0.5*	-1281.66
Dominant major locus	0*	1*	0.084	1.61	1*	-1281.33

**Tabell 4. Resultater av kompleks segregasjonsanalyse for MA**

Model	Heritability (H)	Z	Gene frequency (q)	Displacement between two homozygous means (t)	Degree of dominance (d)	-2 x ln L+K
Sporadic	0*	-	0*	-	-	-1236.54
Multifactorial	0.785	1*	0*	-	-	-1312.71
Multifactorial with generational difference	0.824	0.754	0*	-	-	-1313.12
Recessive major locus	0*	1*	0.34	1.92	0*	-1310.44
Additive major locus	0*	1*	0.064	3.38	0.5*	-1313.23
Dominant major locus	0*	1*	0.046	1.87	1*	-1312.52

Z parameter that takes intergenerational differences in heritability into account, ln L natural logarithm, K is a constant and \* is a fixed parameter.

Hos forsøkspersoner med MO hadde deres førstegradsslektninger en risiko på 1.9 ganger sammenliknet med normalbefolkningen (tabell 1) og deres ektefeller hadde en økt risiko på 1.5 ganger for MO (tabell 2). Resultatet for MA viste seg å være annerledes. Her hadde førstegradsslektninger til forsøkspersonene en økt risiko på 3.8 ganger for MA (tabell 1) mens deres ektefeller hadde ingen økt risiko (tabell 2). Funnene indikerer ulikt etiologi for MA og MO da familiemønsteret hos disse viste seg å være forskjellig. Den komplekse segregasjonsanalysen indikerer, nok engang, at MA og MO følger en multifaktoriell arvegang uten generational difference (tabell 3-4).

Disse resultatene blir også bekreftet i en annen dansk studie fra 1995 (5), ettersom førstegradsslektninger av MA forsøkspersoner hadde mer signifikant risiko for MA enn risikoen for MO hos førstegradsslektninger av MO forsøkspersoner.

I en større dansk undersøkelse blir også MO beskrevet som en kombinasjon av genetiske og miljømessig faktorer mens MA beskrives som mest sannsynlig forårsaket av genetiske faktorer (6). Risikoen for MA og MO ble her regnet hos førstegradsslektninger og ektefeller av forsøkspersoner med MA og MO sammenliknet med den generelle befolkningen. Det var 378 forsøkspersoner som hadde 1109 førstegradslektninger og 229 ektefeller.

*Tabell 5. Risiko for MA og MO blant førstegradsslektninger i forhold til den generelle befolkningen. CL står for konfidensintervall.*

Disease in proband	No. of affected first degree relatives		Population relative risk		
	Disease in first-degree relatives	Observed(O)	Expected(E)	Estimated(O/E)	95% CL
MO	MO	102	54.84	1.86	1.56, 2.16
	MA	42	29.17	1.44	1.03, 1.85
MA	MO	56	55.10	1.02	0.77, 1.26
	MA	111	29.26	3.79	3.21, 4.38
MO and MA	MO	16	9.77	1.64	0.94, 2.33
	MA	11	5.07	2.17	0.98, 3.36
Had never had migraine	MO	58	52.41	1.11	0.83, 1.39
	MA	18	27.73	0.65	0.36, 0.94

*Tabell 6. Risiko for MA og MO blant ektefeller i forhold til den generelle befolkningen.*

Disease in proband	Disease in spouses	No. of affected spouses		Population relative risk		
		Observed (O)	Expected (E)	Estimated (O/E)	95% CL	CL
MO	MO	26	16.85	1.54	1.03,	2.06
	MA	6	9.24	0.65	0.14,	1.15
MA	MO	22	15.45	1.42	0.89,	1.20
	MA	6	8.01	0.75	0.30,	1.20

Det fremgår av tabell nr 5. og nr.6 at:

- Førstegradsslektninger til forsøkspersoner med MO hadde 1.9 ganger høyere risiko for MO og 1.4 ganger høyere risiko for MA.
- Førstegradsslektninger til forsøkspersoner med MA hadde 3.8 ganger økt risiko for MA og ingen økt risiko for MO.
- Ektefeller til forsøkspersoner med MO hadde 1.5 ganger økt risiko for MO mens ektefeller til MA-forsøkspersoner hadde ingen økt risiko for MA.

Flere studier har vist at MA og MO, samt FHM følger ulikt arvegang men likevel så har de mange kliniske likhetstrekk. FHM-pasienter kan faktisk også oppleve bare MA- og MO-anfall. Imidlertid har flere andre studier konkludert med at FHM-genet, CACNA1A, ikke

spiller en stor rolle for MA og MO. Samtidig viste disse studiene at FHM-pasienter med CACNA1A-mutasjon og deres slektninger med CACNA1A-mutasjon uten hemiplegisk migreaneanfall opplevde anfall med MA og/eller MO. Med dette kan man anta at prevalensen for MA og MO hos FHM-pasienter og deres førstegradsslektninger er større i forhold til prevalens blant den generelle befolkningen (7). Dette viste seg å stemme overens med en dansk studie som inkluderte 44 FHM-forsøkspersoner med deres 240 førstegradslektninger. Analysen beskrev den relative risikoen for MA og MO hos FHM-forsøkspersoner og deres førstegradslektninger sammenliknet med den generelle befolkningen.

**Tabell 7. Relativ risiko for MA og MO blant FHM -forsøkspersoner**

	Total number of probands	Disease in probands	No. of affected probands		Population relative risk (O/E)	95% CI
			Observed (O)	Expected (E)		
Probands	44 (9M; 35F)	MO	11	7.2	1.5	0.8–2.2
		MA	24	3.4	7.1	5.0–9.2

**Tabell 8. Risiko for MA og MO hos førstegradslektninger av ulike grupper innen FHM-forsøkspersoner.**

Disease in proband	Disease in relative	No. of affected first degree relatives		Population relative risk (O/E)	Estimated 95% confidence interval
		Observed (O)	Expected (E)		
Overall FHM	MO	27	25.6	1.1	0.72–1.48
	MA	55	13.0	4.2	3.28–5.12
FHM: Exclusively FHM	MO	11	9.70	1.10	0.48–1.72
	MA	19	4.80	4.00	2.44–5.56
Co-occurrence of FHM and MO	MO	2	1.90	1.10	–0.25–2.45
FHM without co-occurrence of MO	MO	25	23.2	1.1	0.69–1.51
Co-occurrence of FHM and MA	MA	26	5.6	4.6	3.05–6.15
FHM without co-occurrence of MA	MA	29	7.4	3.9	2.69–5.11
Co-occurrence of FHM and BM	MO	23	18.0	1.3	0.82–1.78
	MA	37	9.2	4.0	2.94–5.06
FHM without co-occurrence of BM	MO	4	7.6	0.5	0.00–1.00
	MA	18	3.9	4.6	2.84–6.36

**Tabell 9. Den relative risikoen for MA og MO hos ulike subgrupper av førstegradsslektninger av FHM-forsøkspersoner.**

Variable	Total no. of relatives	Disease in relative	No. of affected relatives		Population relative risk (O/E)	Estimated 95% confidence interval
			Observed (O)	Expected (E)		
All first degree relatives	160 (63M; 97F)	MO	27	25.6	1.1	0.72–1.48
		MA	55	13.0	4.2	3.28–5.12
All first degree relatives with FHM	56 (16M; 40F)	MO	13	9.5	1.4	0.69–2.11
		MA	35	4.6	7.6	5.77–9.43
All first degree relatives without FHM	104 (47M; 57F)	MO	14	16.1	0.9	0.47–1.33
		MA	20	8.4	2.4	1.46–3.34
FHM-affected first degree relatives with BM	37 (10M; 27F)	MO	10	6.3	1.6	0.66–2.54
		MA	25	3.1	8.1	5.92–10.28
FHM-affected first degree relatives without BM	19 (6M; 13F)	MO	3	3.2	0.90	0.16–1.64
		MA	10	1.6	6.30	3.25–9.35

Utifra tabell 7 ser vi først at den relative risikoen for MO hos FHM forsøkspersoner er 1.5 sammenliknet med den generelle befolkningen. Med andre ord: ingen signifikant genetisk sammenheng mellom FHM og MO.

Forsøkspersoner med FHM hadde en forhøyet relativ risiko på 7.1 for MA og deres førstegradsslektninger hadde en reativ risiko på 4.2 for MA sammenliknet med den generelle befolkningen. Videre ser vi at FHM-affiserte førstegradsslektninger hadde en relativ risiko på 7.6 for MA og ikke-FHM-affiserte førstegradsslektninger hadde en relativ risiko på 2.4 for MA ifølge tabell 8 og 9.

Dette betyr at det er økt risiko for MA hos både FHM forsøkspersoner og deres førstegradsslektninger sammenliknet med den generelle befolkningen. Videre kan man konkludere at den genetiske defekten som gir FHM-anfall kan i noen tilfeller gi anfall uten motorisk svakhet og hemiplegi og er da mest sannsynlig migrene med aura. Vi har også sett at ikke-affiserte førstegradsslektninger av FHM-forsøkspersoner hadde økt risiko for MA i forhold til befolkningen, altså noe som antyder at det kan foreligge redusert penetrans hos noen av disse. Det betyr at de har FHM-genet men uttrykker ikke fenotypen. Mutasjonen hos disse uttrykker seg kun i form av MA.

## TVILLINGSTUDIER

Da det enda ikke er avklart om det er genetiske eller miljømessige faktorer som forårsaker MA er tvillingstudier velegnet til å gi oss svar på den genetiske rollen. For hvis det skulle være noe genetik i bildet vil vi forvente en høyere konkordanse, opptreden av MA eller MO, hos monozygote (MZ) enn dizygote (DZ) tvillingpar. Tidligere tvillingstudier har en svakhet hvor de ikke har skilt mellom MA og MO (8).

Disse studiene som presenteres er basert på den danske befolkningen og data er hentet fra dansk tvillingregister som har registrert alle tvillingfødsler fra 1953 til 1982. Zygotiteten hos registrerte tvillinger ble avgjort ved hjelp av skriftlig spørreundersøkelse (10). Denne metoden er pålitelig i store undersøkelser og sensitiviteten er på 90-95%. Tvillinger valgt i disse studiene er født fra 1953-1960 som representerer de eldste tvillingene. Dette er gunstig siden MA debuterer før 40 års alder og flesteparten av disse tvillingene ville da ha hatt det. Det ble funnet 2026 MZ og 3334 likekjønnede DZ. Et validert spørreskjema ble brukt for å screene disse for migrene og responsen for deltakelse viste seg å være 87% hos både monozygote og dizygote. Alle tvillingpar med minst en tvilling med mulig MA ble intervjuet per telefon av lege med erfaring innen hodepine-diagnostikk. Svarene fra spørreskjemaet og zygotiteten av tvillingene var ukjent (blindet) for legen. International Headache Society sine diagnostiske kriterier ble brukt. Etter dette ble det funnet 211 tvillinger med MA, hvor 77 var MZ (33 menn og 44 kvinner) og 134 var DZ (58 menn og 76 kvinner).

Dermed er det interessant å starte først og fremst ved å se på hyppigheten av MA og MO blant tvillinger. I en studie ble det undersøkt om forekomsten av både MO og MA blant tvillinger sammenliknet med prevalensen i den generelle befolkningen (9) . Skulle forekomsten vise seg å være hyppigere må vi anta at disse to deler samme gener.

Tabell 10. Prevalensen av MA og MO hos tvillingpar som har enten MA eller MO.

	Men	Women
Prevalence of migraine with aura		
Twin pairs with migraine without aura		
Monozygotic twins	2 (1/47)	6 (5/90)
Dizygotic twins	9 (7/75)	10 (19/182)
Population-based Danish surveys		
Rasmussen and Olesen <sup>38</sup>	4	9
Russell et al <sup>39</sup>	6	10
Ulrich et al <sup>40</sup>	7	8
Prevalence of migraine without aura		
Twin pairs with migraine with aura		
Monozygotic twins	3 (1/33)	5 (3/58)
Dizygotic twins	9 (4/44)	13 (10/76)
Population-based Danish surveys		
Rasmussen and Olesen <sup>38</sup>	2	16
Russell et al <sup>39</sup>	9	20
Ulrich et al <sup>40</sup>	7	19

\*Values are percentage (number/total number).

Studien viste følgende:

1. Ingen signifikant forskjell i prevalensen for MA hos tvillinger med MO sammenliknet med prevalensen i den generelle befolkningen.
2. Prevalensen av MA hos tvillinger med MO viste seg å være lavere i MZ enn DZ.
3. Ingen signifikant forskjell i prevalensen for MO hos tvillinger med MA sammenliknet med prevalensen i den generelle befolkningen.
4. Prevalensen av MO hos tvillinger med MA viste seg å være lavere i MZ enn DZ.

Hvis MA og MO skulle dele samme gener ville vi ha observert høyere antall av både MZ tvillinger og DZ tvillinger, hvorav den ene hadde MA og den andre MO. Punkt 2 og 4 taler imot dette. Disse resultatene peker sterkt i retning av at MA og MO har ulik etiologi og sannsynligheten for at de deler samme gener er derfor liten.



I tråd med resultatene fra familiestudiene ser vi at MA og MO antageligvis ikke deler samme genetik eller etiologi. Da bør vi heller sette fokus på MA sin rolle hos tvillingpar.

Parametrene som en dansk studie tok for seg var antall tvillinger som er konkordante, diskonkordante og uaffiserte for MA (8). Med konkordante mener man lik utfall av en type egenskap hos et tvillingpar. Diskonkordante tvilling betyr at den ene har en type egenskap som den andre ikke har. Videre deler man konkordansraten i pairwise og probandwise. Med pairwise konkordanserate mener man antall tvillingpar hvor begge søsken er affisert i forhold til det totale antallet tvillingpar i undersøkelsen. Dette sier oss noe om påvirkningene av miljømessige og genetiske faktorer. Hvis pairwise konkordanserate er høy, trekker dette i retning mot en genetisk etiologisk forklaring. Med probandwise konkordanserate mener man risiko for MA hos tvillingpar hvor kun den ene har MA.

**Tabell 11. Antall tvillingpar som er konkordante, diskonkordante og uaffiserte hos MZ og likekjønnede DZ.**

	Males		Females		Overall	
	MZ	DZ	MZ	DZ	MZ	DZ
Numbers of pairs						
Concordant pairs	12	10	14	6	26	16
Discordant pairs	21	48	30	70	51	118
Unaffected pairs	113	162	163	298	276	460
Concordance rates						
Pairwise	36 (20–55)	17 (9–29)	32 (19–48)	8 (3–16)	34 (23–45)	12 (7–19)
Probandwise	53 (35–71)	29 (15–43)	48 (32–64)	15 (4–26)	50 (38–62)	21 (12–30)

Concordance rates are expressed as percentages (95% confidence intervals in parentheses).

MZ = monozygot; DZ = dizygot.

Utifra tabell 11 ser vi at det er større signifikant pairwise konkordanserate av MA hos MZ tvillingpar enn DZ. Samtidig foreligger det høyere gjentakelsesrisiko (risiko for MA hvis søsken har MA) hos tvillingpar som er MZ enn DZ. Dette er en indikasjon for genetik. Når det gjelder miljømessige faktorer skulle man tro at tvillinger har flere miljøfaktorer tilfelles enn de som ikke er tvillinger. Imidlertid påpeker studien at gjentakelsesrisiko for MA hos DZ tvillinger var det samme hos søsken som ikke er tvillinger. Dette betyr at MA kan ikke kobles til noen spesifikke miljøfaktorer som tvillinger utsettes for.

Et interessant funn er at FHM (som er en autosomal dominant sykdom) har lavere prevalens i befolkningen enn MA, tross for at MA ikke følger enn mendelsk arvegang. Dette må høyst

sannsynlig bety at det finnes flere gener som er involvert ved MA. Siden pairwise konkordanse raten for MA hos MZ tvillinger var mindre enn 100% (MZ 34% og 12% hos DZ) kan vi ikke helt utelukke miljøfaktorer, selv om studien skulle peke i retning av en sterk genetisk komponent.

Enda en studie basert på dansk tvilling register deler MA i en genetisk komponent og en miljømessig komponent for å lage en klassisk biometrisk analysemodell (10). Genetiske effekten ble delt i additive effekter (A) (dvs. den samlede virkningen av 2 eller flere faktorer er lik summen av virkningen av hver faktor alene) og ikke-additive effekter(D). Miljøfaktorer ble delt i miljøfaktorer som er tilfelles for tvillingene(C) og miljøfaktorer som ikke deles av tvillingene(E). Den beste kombinasjonen av disse parametrene ble AE i følge AIC (Akaike`s information criterion. På denne måten har man kombinert additive genetiske effekter med ikke-delte miljøfaktorer

**Tabell 12. Oversikt over modellene for MA etter å ha kombinert ulike effekter.**

	<i>Genetic effects</i>		<i>Environmental effects</i>		<i>Goodness of fit tests</i>			
	<i>Additive</i>	<i>Non-additive</i>	<i>Shared</i>	<i>Non-shared</i>	$\chi^2$	df	p	AIC†
	A	D	C	E				
<b>Males</b>								
ACE	0.70 (0.07-0.86)	—	0.00 (0.00-0.48)	0.30 (0.14-0.53)	1.58	2	0.45	-2.42
ADE	0.59 (0.00-0.86)	0.12 (0.00-0.86)	—	0.29 (0.13-0.53)	1.54	2	0.46	-2.46
AE*	0.70 (0.47-0.86)	—	—	0.30 (0.14-0.53)	1.58	3	0.66	-4.42
CE	—	—	0.00 (0.00-0.00)	1.00 (0.24-1.00)	29.28	3	0.00	23.28
E	—	—	—	1.00 (1.00-1.00)	29.28	4	0.00	21.28
<b>Females</b>								
ACE	0.60 (0.23-0.78)	—	0.00 (0.00-0.00)	0.40 (0.22-0.63)	9.30	2	0.01	5.30
ADE	0.00 (0.00-0.00)	0.65 (0.00-0.82)	—	0.35 (0.18-0.57)	7.03	2	0.03	3.03
AE*	0.60 (0.37-0.78)	—	—	0.40 (0.22-0.63)	9.30	3	0.03	3.30
CE	—	—	0.38 (0.19-0.54)	0.62 (0.46-0.81)	16.74	3	0.00	10.74
E	—	—	—	1.00 (1.00-1.00)	32.08	4	0.00	24.08
<b>Overall</b>								
ACE	0.65 (0.36-0.78)	—	0.00 (0.00-0.00)	0.35 (0.22-0.51)	3.23	2	0.20	-0.77
ADE	0.21 (0.00-0.75)	0.48 (0.00-0.81)	—	0.32 (0.19-0.48)	1.84	2	0.40	-2.16
AE*	0.65 (0.49-0.78)	—	—	0.35 (0.22-0.51)	3.23	3	0.36	-2.77
CE	—	—	0.44 (0.31-0.56)	0.56 (0.44-0.69)	15.46	3	0.00	9.46
E	—	—	—	1.00 (1.00-1.00)	54.22	4	0.00	46.2

95% confidence intervals in parentheses.

\* Best fitting model by AIC.

† Akaike's information criterion.

Av tabell 13 ser man at det er signifikant høyere konkordanse rate hos MZ tvillinger enn DZ noe som taler for en genetisk komponent ved MA.

**Tabell 13. Antall tvillingpar som er konkordante og diskonkordante, hos MZ og likekjønnede DZ. Forsøkspersoners konkordanse rate i 95% konfidens intervall.**

	<i>Males</i>		<i>Females</i>		<i>Overall</i>	
	<i>MZ</i>	<i>DZ</i>	<i>MZ</i>	<i>DZ</i>	<i>MZ</i>	<i>DZ</i>
No of pairs						
Concordant	12	10	14	6	26	16
Discordant	21	48	30	70	51	118
Proband concordance rate	0.53 (0.35-0.71)	0.29 (0.15-0.43)	0.48 (0.32-0.64)	0.15 (0.04-0.26)	0.50 (0.38-0.62)	0.21 (0.12-0.30)
Correlation in liability	0.71 (0.50-0.92)	0.32 (0.05-0.59)	0.66 (0.46-0.86)	0.11 (0.01-0.38)	0.68 (0.54-0.82)	0.22 (0.03-0.41)
Lifetime prevalence	6.8		7.8		7.1	

Resultatene indikerer at MA høyst sannsynlig er genetisk og at variasjonen i fenotypen er en kombinasjon av genetiske, og miljøfaktorer som er spesifikke for enkeltindividet. Det siste betyr at noen er utsatt for visse type miljøfaktorer mens andre er utsatt for en annen type miljøfaktorer.

## FHM

Påvisning av gener som disponerer for sykdom kan gjøres med familiebaserte koblingsundersøkelser (linkage-studier). Koblingsundersøkelser baserer seg på at gener på samme kromosom i prinsippet nedarves samlet. På grunn av overkrysning vil likevel gener som sitter langt fra hverandre på kromosomet ha en 50% sjanse for å nedarves på hvert sitt kromosom. Jo tettere genene sitter på kromosomet, jo sjeldnere skjer det en overkrysning akkurat mellom disse to genene. Ved å undersøke om et bestemt gen nedarves sammen med sykdommen i store sykdomsbelastede familier, kan en se om genet og sykdommen oftere enn forventet nedarves sammen. Dette vil i så fall være et tegn på at genet som undersøkes og sykdomsgenet sitter ganske nær hverandre på samme kromosom. Klassiske koblingsstudier i familier er nyttig ved sykdommer med en klar mendelsk arvegang, slik tilfellet er ved FHM. Ved hjelp av slike koblingsundersøkelser har man kartlagt 3 FHM-gener.

Det første FHM-genet, CACNA1A ble identifisert i 1996 og er lokalisert på kromosom 19p13. Det koder for den poreformede  $\alpha_1$ -subenheten i hjernespesifikke spenningsregulerte kalsiumkanaler ( P/Q type  $\text{Ca}^{2+}$  ) (11). Disse kanalene modulerer frigjøring av neurotransmitter i perifere og sentrale synapser. Ulike missense-mutasjoner har blitt funnet i CACNA1A-genet og er påvist hos 50-75% av FHM-familiene. Til nå har 17 forskjellige missense-mutasjoner blitt beskrevet (Figur1A). I realiteten eksisterer det ingen genotype-fenotype assosiasjon, ettersom forskjellige CACNA1A-mutasjoner kan føre til overlappende kliniske symptomer og funn (inkludert koma, feber og epilepsi). Dette er et eksempel på allelisk heterogenitet. Videre er det større sannsynlighet for at CACNA1A-mutasjoner forårsaker cerebellar ataksi og traume-induserte anfall enn mutasjoner i andre FHM-gener. CACNA1A T666M er den mest hyppig forekommende mutasjonen og den leder til hemiplegiske anfall, ataksi, anfall utløst av hodetraume og andre sjeldne symptomer. Andre sykdommer som episodisk ataksi type 2 (EA-2) og spinocerebellar ataksi type 6 (SCA-6), er også forårsaket av mutasjoner i CACNA1A genet (12). Disse funnene og de kliniske likhetene tyder på at EA-2, SCA-6 og FHM er allelsykdommer.

Det andre FHM-genet, ATP1A2 ble funnet i 2003 og er lokalisert på kromosom 1q23. Dette genet koder for  $\alpha_2$ -subenheten av natrium-kalium-pumpen (NaK-pumpen). Se fig.1B. (13). NaK-pumpen generer ionegradienter som er viktig for å opprettholde hvilemembranpotensialet og cellevolumet og er dessuten drivkraften for opptak av

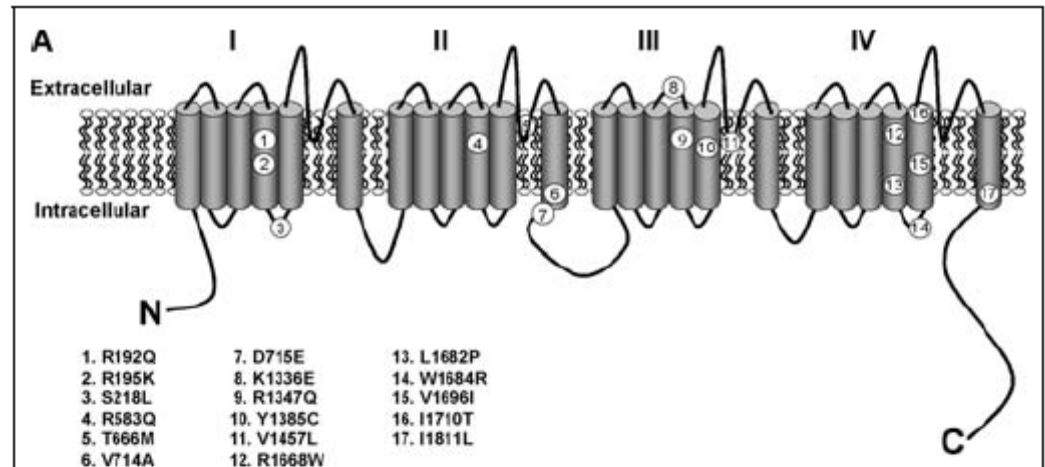
næringsstoffer og neurotransmitter. NaK-pumpen i gliaceller og nerveceller spiller en viktig rolle for fjerning av kalium-ioner fra det ekstracellulære rommet under nervecelleaktivitet. NaK-pumpen er også fundamental for fjerning av frigjort glutamat i synapsespalten fordi aktiv transport inn i astrocytter og nerveceller er drevet ved hjelp av Na- og K-gradienter (14). 22 forskjellige missensemutasjoner i ATP1A2-genet har blitt beskrevet. En familie med mutasjon i ATP1A2-genet hadde ikke bare FHM, men også benigne familiære infantile konvulsjoner (BFIC). Ulike sykdommer har blitt assosiert med mutasjoner i ATP1A2-genet, blant annet barndomshemiplegi, basilar migrene og vanlig migrene (12).

Et tredje FHM-gen, SCN1A er lokalisert på kromosom 2q24. Dette genet koder for den poreformede  $\alpha_1$ -subenheten av en spenningsregulert natrium-kanal ( $\text{Na}^+$ -kanal) som er viktig for utløsning og spredning av aksjonspotensialer (15). En mutasjon i SCNA1-genet er påvist hos 3 FHM-familier (se fig. 1C.). Mutasjoner i dette genet ble tidligere identifisert til å være årsaken til generalisert epilepsi med feberkramper pluss (GEFS+) og alvorlig myoklon barndoms- epilepsi (SMEI) (12).

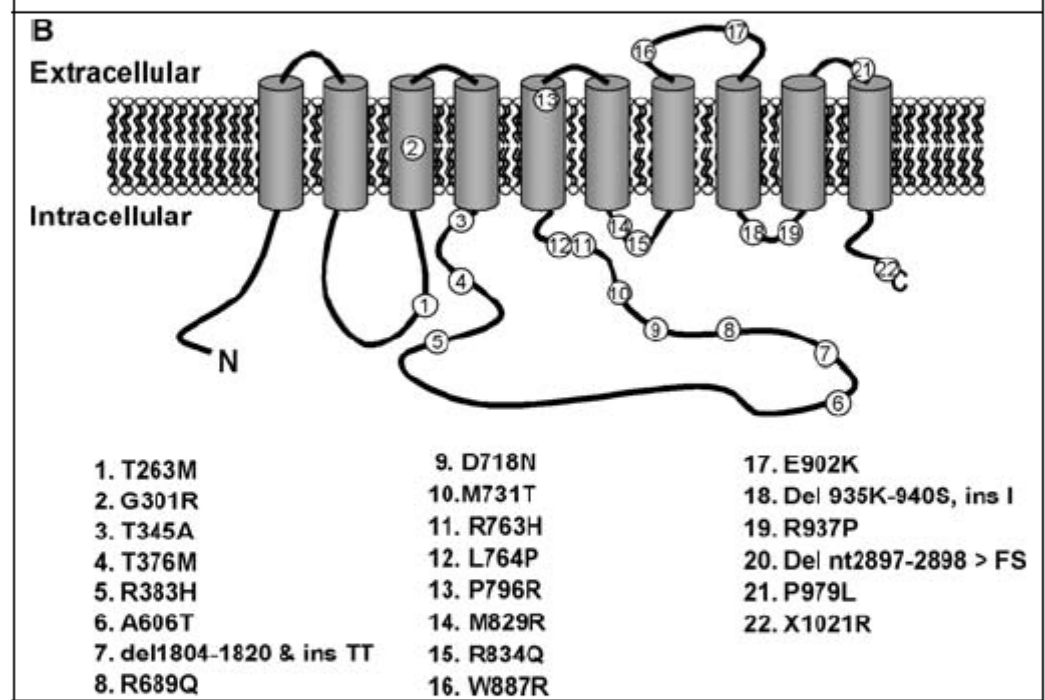
Mutasjoner i CACNA1-genet, ATP1A2-genet og SCN1A-genet er ansvarlig for henholdsvis FHM type 1 (FHM1), FHM type 2 (FHM2) og FHM type 3 (FHM3). Klinisk er det kun liten forskjell i symptomer mellom de genetisk ulike typene av FHM (14). Genfunnene illustrerer at FHM er et eksempel på locus heterogenesitet. Samtlige mutasjoner i disse tre genene affiserer ionekanaler. Ettersom FHM er en subtype av MA, kan det antyde at også MA kan være knyttet til ionekanaldefekter.

**Fig1.**

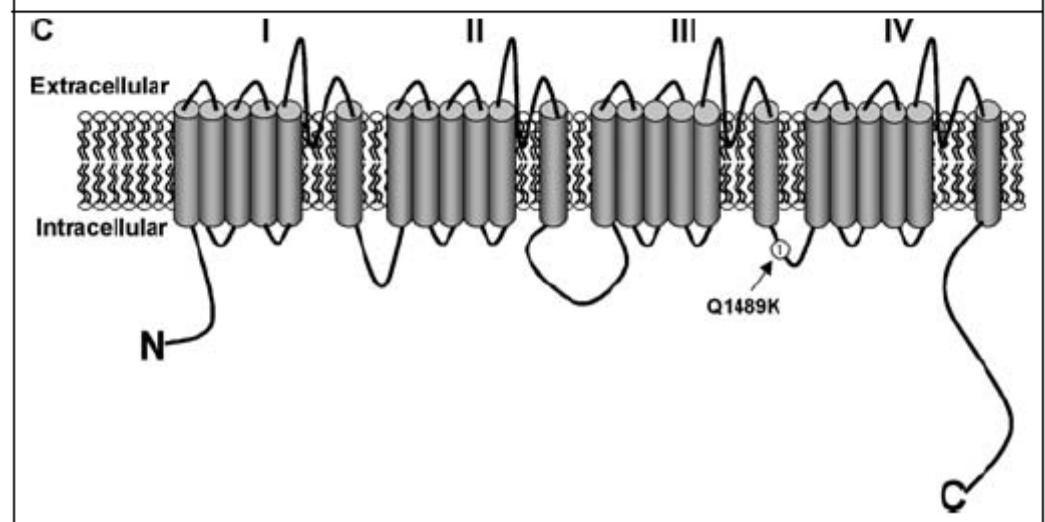
*(A) Identifiserte FHM1 mutasjoner i CACNA1A-genet*



*(B) Identifiserte FHM2 mutasjoner i ATP1A2-genet*



*(C) Identifiserte FHM3 mutasjoner i SCN1A-genet*



## BETYDNINGEN AV FHM FUNNENE FOR SHM

Da man oppdaget de genetiske funnene hos pasienter med familiær hemiplegisk migrene, ble det raskt stilt spørsmål om disse genene også var involvert i SHM. For å avklare dette nærmere har man screenet SHM-pasientene for å se om de har mutasjoner i FHM-genene. I en studie ble tre SHM-pasienter med cerebellar ataksi undersøkt for mutasjoner i CACNA1A-genet. Hos disse pasientene ble to mutasjoner påvist, en T666M-mutasjon i en av pasientene og en Y1384C-mutasjon hos en kvinne med mental retardasjon, koma, kramper og permanent cerebellar ataksi og atrofi. Samtidig ble åtte pasienter med SHM uten cerebellare symptomer analysert uten at det ble funnet noen mutasjoner. I en annen studie ble 27 pasienter med SHM undersøkt hvor det viste seg at to pasienter hadde mutasjoner i CACNA1A-genet, en T666M-mutasjon i en pasient med SHM med cerebellar ataksi og en R583Q-mutasjon i en pasient med SHM uten cerebellar ataksi (16). Når det gjelder ATP1A2-genet er det hittil kun påvist en mutasjon hos en SHM pasient (R383H) (17).

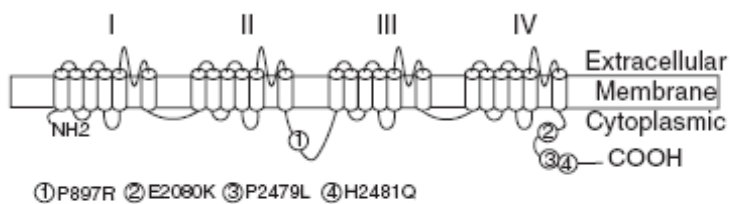
Nylig ble den første populasjonsbaserte studien utført i Danmark hvor 100-SHM pasienter ble screenet for mutasjoner i både CACNA1A- og i ATP1A2-genet. I de affiserte pasientene hvor det ble påvist en ny DNA-variant ble deres familiemedlemmer (foreldre og uaffiserte slektninger) screenet for den spesifikke DNA-varianten. En kontrollgruppe bestående av 92 ubeslektede personer uten migrene ble også undersøkt for de ulike DNA-variantene som ble påvist. Resultatene av denne studien er oppsummert i Tabell 1. I CACNA1A genet ble fire nye DNA varianter funnet som forårsaker en aminosyreforandring. Ingen av disse fire aminosyreforandringene ligger i nærheten av lokalisasjonen til FHM-mutasjonene (se fig.1). I ATP1A2-genet ble det også påvist fire nye DNA-varianter som forårsaket en aminosyreforandring, men heller ikke disse aminosyreforandringene er lokalisert i nærheten av de tidligere rapporterte FHM-mutasjonene (se Fig.1). I denne studien hadde altså 92 av de 100 SHM-pasientene ingen forandring i DNA-sekvensen av CACNA1A- eller ATP1A2-genet (18).

Dersom vi oppsummerer samtlige av de beskrevne studiene ser vi at det er funnet tre andre missense-mutasjoner i CACNA1A-genet og en mutasjon i ATP1A2-genet som årsak til SHM, mens kun to SHM-mutasjoner (T666M og R5583Q) har også blitt funnet i FHM. Dette støtter tanken om at CACNA1A- og ATP1A-genet ikke er noen betydningsfulle gener i SHM, som illustrerer at SHM kan være en heterogen sykdom. I de pasientene hvor SHM forårsakes av

mutasjon i et av FHM-genene kan det være et resultat av at sykdommen hos denne pasienten blir regnet med som sporadisk siden pasienten har en ny mutasjon i et av FHM-genene eller at det foreligger redusert penetrans hos andre familiemedlemmer som bærer mutasjonen. En annen årsak kan være falsk farskap og den virkelige faren har FHM. De fleste mutasjonene som er påvist i CACNA1A- og ATP1A2-genene hos SHM-pasienter er forskjellig fra de mutasjonene som finnes i FHM. En mulig forklaring på dette kan være at penetransen for disse mutasjonene er lavere enn i FHM-mutasjonene. Siden majoriteten av SHM-mutasjonene ikke finnes i FHM-genene, kan det åpne muligheten for at SHM-pasientene deler felles mekanismer med de vanlige formene for migrene slik som migrene med aura. Derfor kan SHM være forårsaket av genetiske faktorer som også kan være involvert i MA.

**Figur.1. Lokalisasjonen av de identifiserte DNA variantene i CACNA1A-genet og ATP1A2-genet.**

(a) Voltage-dependent P/Q-type calcium channel alpha-1A subunit



(b) Sodium/potassium-transporting ATPase alpha-2 chain





**Tabell 1. Identifiserte DNA varianter i CACNA1A-genet og ATP1A2-genet**

Family	Gene	DNA variant	Amino acid	conservation	Cellular/protein structural region†	Known FHM mutations in structural region (24)	Unaffected relatives‡	Unaffected controls§
5006	CACNA1A	CCC → CGC	P897R	11	Intracellular loop		1/2	0/92
5069	CACNA1A	GAG → AAG	E2080K	13 (15)	C-terminus		1/2	0/92
5009	CACNA1A	CCG → CTG	P2479L	5	C-terminus		1/2	0/92
5053	CACNA1A	CAC → CAG	H2481Q	11	C-terminus		0/0	3/92
5018	ATP1A2	TAC → AAC	Y9N	17	N-terminus		1/2	0/92
5057	ATP1A2	ATG → ATA	M745I	17	Intracellular loop	M731T, R763H	1/6	0/92
5020	ATP1A2	CGG → CAG	R879Q	12	Extracellular loop	W887R	2/5	0/92
5076	ATP1A2	CGG → TGG	R879W	12	Extracellular loop	W887R	5/8	0/92

## KONSEKVENSENE AV MUTASJONENE SOM KAN FORKLARE AURA

Det er nå bred aksept for at migreneaura er nevrologisk drevet og at det skyldes cortical spreading depression (CSD). CSD representerer en bølge av depolariseringer i nerve og gliaceller som sprer seg over cortex med en hastighet på 2-5mm/min og blir etterfulgt av en massiv ionestrøm som igjen blir ledsaget av langvarig inhibisjon av spontan nervecelle aktivitet (19).

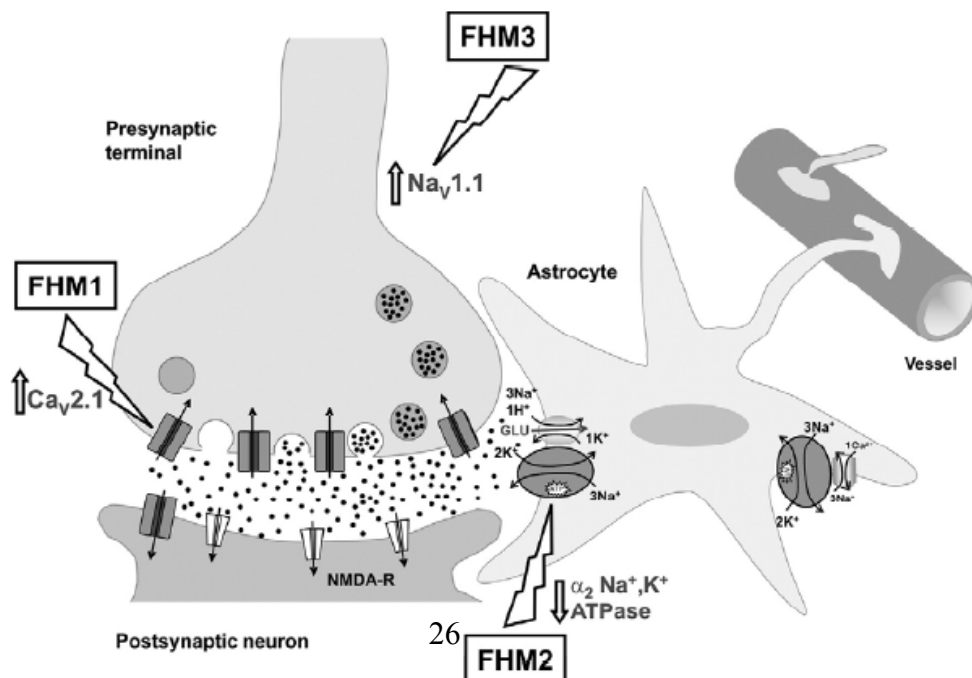
Funksjonelle konsekvensene av mutasjonene i FHM-genene kan best studeres ved hjelp av knock-out mus (hvor hele genet er borte) og knock-in mus (hvor genet er mutert).

Funksjonelle studier har vist at FHM mutasjoner resulterer i (se for øvrig fig.1) :

- økt  $\text{Ca}^{2+}$  influks gjennom spenningsregulerte kalsiumkanaler som fører til økt frigjøring av glutamat, spesielt i cortex (tilfelle ved CACNA1A mutasjoner)
- en dysfunksjon ved fjerning av glutamat fra synapsespalten (tilfelle ved ATP1A2 mutasjoner)
- økt gjenvinning fra rask inaktivering som medfører økt fyring av nerveceller (tilfelle ved SCN1A mutasjoner) (12).

Alt dette resulterer i økning av ekstracellulære konsentrasjoner av glutamat og  $\text{K}^+$  i hjernen. Nevroner blir på grunn av dette lettere depolarisert og kan derfor fasilitere CSD. FHM funnene bekrefter at feil i ionetransport spiller en nøkkelrolle i aura patofysiologien og kan kanskje i fremtiden hjelpe oss med å forklare bedre de molekylære mekanismene som foreligger bak MA (19).

**Fig.3**



## KONKLUSJON

Flere familie og tvillingstudier har vist at migrene med aura mest sannsynlig er en multifaktoriell sykdom hvor genetiske faktorer spiller en viktig rolle. FHM som er en subtype av MA viser en autosomal dominant arvegang og skyldes mutasjoner i 3 gener som alle koder for ionekanaler. Imidlertid har nyere forskning vist at disse mutasjonene ikke finnes hos alle FHM familiene og sjelden i SHM, eller hos MA og MO pasienter. De sprikende funnene illustrerer at FHM er forskjellig fra MA og burde derfor i utgangspunktet bli klassifisert som en type migrene syndrom, men ikke en subtype av MA. Vi håper på at i den nærmeste fremtid så vil man oppdage gener for MA.

## REFERANSER

1. *International Headache Society criteria, HIS 2004-Cephalalgia; 2<sup>nd</sup> edition.* 2004.  
www.i-h-s.org
2. Flemming G, Sørensen S, Paulson OB. *Klinisk neurologi og neurokirurgi.* 4. ed. København: FADL's Forlag Aktieselskab, 2004.
3. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. *Hum Genet* 96: 726-30, 1995.
4. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia* 16: 305-9, 1996.
5. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 311: 541-4, 1995.
6. Russell MB. Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 17: 683-701, 1997.
7. Thomsen LL, Olesen J, Russell MB. Increased risk of migraine with typical aura in probands with familial hemiplegic migraine and their relatives. *Eur J Neurol* 10: 421-7, 2003.
8. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 45: 242-6, 1999.
9. Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 42: 332-6, 2002.

10. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. The inheritance of migraine with aura estimated by means of structural equation modelling. *J Med Genet* 36: 225-7, 1999.
11. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van ER, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 87: 543-52, 1996.
12. De VB, Haan J, Frants RR, Van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Genetic biomarkers for migraine. *Headache* 46: 1059-68, 2006.
13. De FM, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33: 192-6, 2003.
14. Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine. *Neurotherapeutics* 4: 274-84, 2007.
15. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, Van den Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 366: 371-7, 2005.
16. Thomsen LL, Olesen J. Sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 24: 1016-23, 2004.
17. Thomsen LL, Oestergaard E, Bjornsson A, Stefansson H, Fasquel AC, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J. Screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalalgia* 28: 914-21, 2008.
18. Thomsen LL, Oestergaard E, Bjornsson A, Stefansson H, Fasquel AC, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J. Screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalalgia* 28: 914-21, 2008.

19. Van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 20: 299-305, 2007.