

# Genetische Grundlagen der Migräne

Die Migräne ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die aufgrund ihrer Häufigkeit mit über 15% Lebenszeitprävalenz und ihrer starken individuellen Beeinträchtigung ein erhebliches medizinisches Problem darstellt. Zu den Hauptsymptomen gehören der periodische halbseitige Kopfschmerz, eine Licht- und Lärmempfindlichkeit und z. T. zusätzliche reversible neurologische Störungen. Trotz der Verfügbarkeit wirksamer Medikamente ist eine Beschwerdefreiheit oder ausreichende Schmerzlinde- rung oft nicht möglich. Epidemiologische Untersuchungen ergaben, dass die häufigen Formen der Migräne mit einer Heritabilität im Bereich von 0,4–0,65 in erheblichem Maß genetisch bedingt sind. Die Identität dieser genetischen Faktoren ist jedoch unbekannt, sodass die Aufklärung der molekularen Pathogenese für die Optimierung der medizinischen Betreuung auf Basis der molekularen Mechanismen von großer Bedeutung ist.

## Klinische Grundlagen

Als Migräne wird eine Gruppe von primären Kopfschmerzerkrankungen bezeichnet, die durch relativ spezifische Symptome charakterisiert sind und die heute nach den Kriterien der „International Headache Society“ diagnostiziert und klassifiziert werden [4]. Nachfolgend soll kurz auf wesentliche klinische Aspekte eingegangen werden, ohne dass hierbei eine klinisch vollständige Beschreibung dieser komplexen Erkrankung erfolgen kann (und für die dementsprechend auf die oben erwähnte aktuelle Klassifikation und die neurologische Fachliteratur verwiesen sei). Zu den Charakteristika gehören u. a. [3, 4, 6]:

- das episodenhafte Auftreten,
- der halbseitige pochende Kopfschmerz,
- eine Licht- und Lärmempfindlichkeit,
- eine Verstärkung der Symptomatik durch Anstrengung und
- im Falle der Migräne mit Aura – das Auftreten von reversiblen neurologischen Störungen (wie Sehstörungen oder Taubheitsgefühlen) vor der Kopfschmerzattacke.

Die beiden häufigsten Formen sind:

- die Migräne ohne Aura (MO, etwa 65–75% der Fälle) und
- die Migräne mit Aura (MA, etwa 25–30% der Fälle).

Demgegenüber sind die autosomal-dominant vererbte familiäre hemiplegische Migräne (FHM) – als schwerste Subform der MA (klinische Beschreibung s. Absatz „Monogene Formen“) – wie auch weitere Formen der Migräne selten. Das neurobiologische Korrelat der Aura ist die „cortical spreading depression“ (CSD), eine kortikale Depolarisationswelle, die sich mit etwa 2–3 mm/min ausbreitet und von einer transienten Unterdrückung neuronaler Aktivität begleitet wird [7]. Es existieren keine apparativen Untersuchungen oder Blutwerte, die die Diagnose Migräne eindeutig sichern, jedoch kann ein erfahrener Arzt die Diagnose oft allein anhand der Beschwerdesymptomatik stellen.

Der Betroffene selbst ist durch die Schmerzsymptomatik im privaten und beruflichen Leben z. T. extrem eingeschränkt, sodass die Migräne auch volkswirtschaftlich ein großes Problem darstellt. Dies gilt insbesondere aufgrund ihrer Häufigkeit, ihres chronischen Verlaufs und ihres frühen Krankheitsbeginns

meist schon im jungen Erwachsenenalter. So ist bekannt, dass die Migräne zu den 7 häufigsten Ursachen eines Arztbesuchs gehört. Weiterhin kommt es durch krankheitsbedingte Fehlzeiten zu einem erheblichen Verlust an Produktivität. Zuletzt ist auch noch das Problem der chronischen Schmerzmitteleinnahme und der damit verbundenen sekundären medizinischen Komplikationen zu nennen.

Die Migräne findet sich als Symptom bei einigen seltenen monogenen Erkrankungen, wie der zerebralen (cerebralen) autosomal-dominanten Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL), die durch *NOTCH3*-Mutationen bedingt ist, oder bei der mitochondrialen Enzephalopathie mit Laktatazidose und Stroke-like-Episoden (MELAS). Darüber hinaus besteht jedoch auch eine signifikante Komorbidität der Migräne mit anderen neuropsychiatrischen (z. B. Epilepsie und Depression) und wahrscheinlich auch mit bestimmten kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen (z. B. Apoplex und Fettsucht) [9], sodass die Aufklärung der molekularen Pathogenese der Migräne durchaus verspricht, auch die gemeinsamen physiologischen Grundlagen anderer Volkserkrankungen besser zu verstehen.

Wenngleich es inzwischen eine Reihe von wirksamen Medikamenten gibt (z. B. Triptane), sind eine Beschwerdefreiheit oder akzeptable Schmerzlinde- rung für viele Patienten nicht zu erreichen [3]. Es besteht also ein Bedarf an neuen hochwirksamen und möglichst nebenwirkungsfreien Medikamenten, wobei eine ursächliche Therapie das möglichst genaue Verständnis der Krankheitsentstehung voraussetzt, was zurzeit nicht ge-

geben ist. Im Gegenteil, die Ursachen der Migräne sind größtenteils unverstanden.

## Genetisch-epidemiologische Grundlagen

Die Migräne ist eine extrem häufige Erkrankung, die in allen Kulturkreisen auftritt. Werden alle Formen zusammenge-rechnet, ergibt sich eine Lebenszeitprävalenz von über 15%, wobei Frauen etwa 3-mal häufiger betroffen sind als Männer [3, 6]. Damit gehört diese Schmerzerkrankung zu den häufigsten Erkrankungen des Menschen.

Zwillings- und Familienstudien zeigten, dass die häufigen Migräneformen eine ausgeprägte genetische Basis besitzen, die für die MA stärker zu sein scheint als für die MO [6]. Konkordanzraten bei ein-eiigen Zwillingen lagen in verschiedenen Studien im Bereich von 30–70%, während sie bei dizygoten Zwillingen deutlich niedriger waren [6]. Erstgradig Verwandte einer Person mit MA haben ein nahezu 4-fach erhöhtes Risiko für MA, jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko für MO [6, 8]. Auch für MO ergab sich eine Verdoppelung des Erkrankungsrisikos für erstgradig Verwandte. Zusammenfassend zeigten große epidemiologische Studien ein hohes Maß an genetischer Veranlagung für die häufigen Migräneformen mit einer geschätzten Heritabilität im Bereich von 0,4–0,65 [6, 10]. Zusätzlich gibt es Familien, in denen sich eine starke Häufung von MA und/oder MO finden lässt, sodass in Einzelfällen die Existenz von höher penetranten Genvarianten möglich ist, ohne dass ein monogener Erbgang vorliegt.

## Monogene Formen – „familiäre hemiplegische Migräne“

Wesentliche Einblicke in die molekulare Pathogenese der Migräne wurden durch genetische Studien der familiären hemiplegischen Migräne (FHM) erhalten (▣ **Abb. 1**).

Die FHM ist eine autosomal-dominant vererbte Sonderform der MA, in welcher die Aura durch reversible Lähmungser-scheinungen unterschiedlicher Intensität gekennzeichnet ist [4]. In einigen Familien treten zusätzlich epileptische Anfälle, komatöse Zustände nach (oft inadäquatem)

Schädel-Hirn-Trauma oder ständige zerebelläre Zeichen (bis zu 20% der Familien) auf. Die FHM ist heterogen, wobei 3 Gene bekannt sind, die jedoch erst maximal 70% der familiären Fälle erklären können. Demgegenüber werden bei der sporadischen hemiplegischen Migräne (SHM) so gut wie nie Mutationen in den bekannten *FHM*-Genen gefunden, sodass eine diesbezügliche molekulare Diagnostik bei SHM nicht indiziert ist.

Das erste *FHM*-Gen wurde 1996 entdeckt, als Mutationen im Gen für den neuronalen spannungsabhängigen P/Q-Typ-Kalziumkanal *CACNA1A* (▣ **Abb. 2**) nachgewiesen wurden [5]. Das *FHM1*-Gen ist in etwa 50% der Familien mutiert, wobei sich ausschließlich Missense-Mutationen finden lassen, die über das gesamte, 47 Exons umfassende Gen verteilt sein können. In Familien mit zerebellärer Beteiligung sind fast immer *CACNA1A*-Mutationen nachweisbar. Andere Mutationstypen (d. h. Nonsense-Mutationen und Triplet-Repeat-Verlängerungen) dieses Gens finden sich auch bei der episodischen Ataxie Typ 2 und spinocerebellären Ataxie Typ 6. *FHM1*-Mutationen resultieren in veränderten biophysikalischen Eigenschaften des prä- und postsynaptisch lokalisierten Ionenkanals, die im Wesentlichen das Öffnungsverhalten des Kanals sowie seine Oberflächenexpression beeinflussen. Für die FHM-Pathogenese scheint als Nettoeffekt eine gesteigerte Kanalaktivität mit erhöhtem Kalziuminflux und konsekutiv verstärkter synaptischer Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat von Bedeutung zu sein [7] (▣ **Abb. 1**). Dies führt zur neuronalen Hyperexzitabilität und zur CSD. Diese Hypothese wird auch durch eine Knock-in-Mausmutante gestützt, in der die *FHM*-Mutation R192Q nachgebildet wurde und welche eine erhöhte Bereitschaft zur „cortical spreading depression“ zeigt [10]. Auch Mäuse mit spontan entstandenen Mutationen im orthologen Gen zeigen Zeichen einer neuronalen Übererregbarkeit mit ataktischen oder epileptischen Störungen [7].

Das *FHM2*-Gen *ATP1A2* (▣ **Abb. 2**) kodiert für eine astrozytäre  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -AT-Pase [1] und ist in 10–20% der FHM-Fälle mutiert, wobei überwiegend Missense-Mutationen gefunden werden. In eini-

medgen 2007 · 19:330–334  
DOI 10.1007/s11825-007-0026-2  
© Springer Medizin Verlag 2007

## C. Kubisch Genetische Grundlagen der Migräne

### Zusammenfassung

Die Migräne ist eine periodische neurovasculäre Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von >15%. Obwohl bereits lange bekannt ist, dass sie familiär gehäuft auftritt, sind die genetischen Suszeptibilitätsfaktoren der häufigen Migräneformen bis jetzt nicht bekannt. Demgegenüber sind bereits 3 Gene identifiziert worden, die die familiäre hemiplegische Migräne – eine seltene monogene Subform – verursachen können. Bei allen 3 Genprodukten handelt es sich um Ionen-transportproteine, sodass auch die Migräne wenigstens z. T. zu den so genannten „channelopathies“ zu zählen ist, die auf einer neuronalen Übererregbarkeit beruhen. Systematische und genomweite Screeningverfahren in großen Patienten- und Familienkollektiven werden in naher Zukunft zeigen, inwiefern auch die komplex vererbten Migräneformen zu dieser Gruppe von Erkrankungen gehören oder ob diese häufigen und individuell oft schwer belastenden Störungen eine distinkte molekulare Pathogenese aufweisen.

### Schlüsselwörter

Migräne · Familiäre hemiplegische Migräne · Aura · Exzitabilität · Ionenkanäle

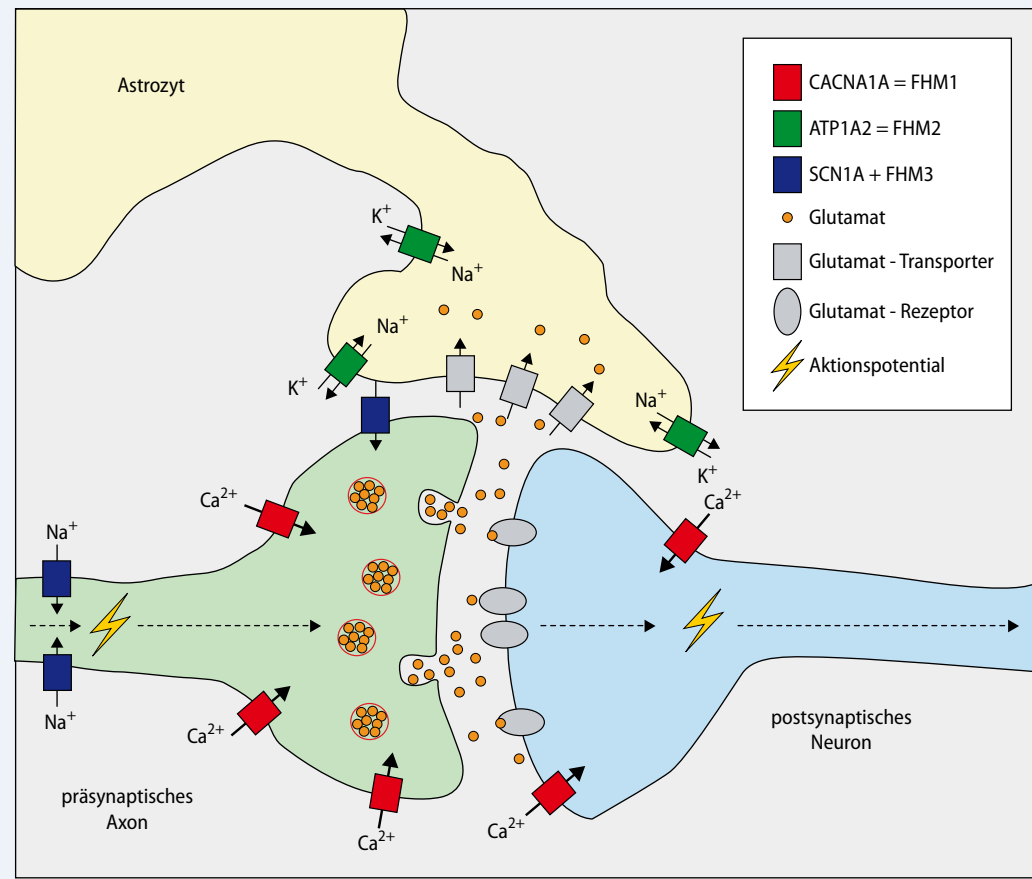
## Genetic basis of migraine

### Abstract

Migraine is a periodic neurovascular disease with a lifetime prevalence exceeding 15%. Although familial clustering of migraine is well known, the susceptibility genes underlying the common forms of migraine are still elusive. On the contrary, three genes have already been identified as the molecular cause of familial hemiplegic migraine, a rare monogenic subform. All three genes encode for ion transport proteins, so migraine does, at least in part, also belong to the group of „channelopathies“ that are characterized by a neuronal hyperexcitability. Systematic and genome-wide screening approaches in large patient and family samples will show whether also the complex inherited forms of migraine belong to this class of diseases or whether these common and often severely disabling disturbances have a distinct molecular pathogenesis.

### Keywords

Migraine · Familial hemiplegic migraine · Aura · Excitability · Ion channels



**Abb. 1** Funktion der *FHM*-Gene für die neuronale Signaltransduktion und pathophysiologische Vorstellungen zur *FHM*-Genese, grüner Zellanteil axonale Fortleitung, gestrichelter Pfeil Fortleitungsrichtung, blau Natriumkanal *SCN1A*, rot spannungsabhängiger Kalziumkanal *CACNA1A*, orange Glutamat, blauer Zellanteil Postsynapse, gelber Zellanteil Astrozyt, grün  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase *ATP1A2*. Die axonale Fortleitung eines Aktionspotenzials ist abhängig von der Funktion des Natriumkanals *SCN1A*. *FHM3*-Mutationen im *SCN1A* führen wahrscheinlich zur erhöhten Aktionspotenzialfrequenz durch eine beschleunigte Erholung der Kanäle von der schnellen Inaktivierung. Nachdem das Aktionspotenzial das präsynaptische Axonende erreicht hat, kommt es zum Kalziumeinstrom durch den spannungsabhängigen Kalziumkanal *CACNA1A*, was zur Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt führt. *FHM1*-Mutationen im *CACNA1A* verstärken diese Freisetzung wahrscheinlich. Nach Bindung des Glutamats an der Postsynapse und konsekutivem Kalziumeinstrom kommt es zur Weiterleitung des Aktionspotenzials. Das exzitatorische Glutamat wird natriumgradientenabhängig durch Glutamattransporter der benachbarten Astrozyten aufgenommen. Dieser Gradient sowie die notwendige Aufnahme von Kaliumionen werden durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase *ATP1A2* gewährleistet. *FHM2*-Mutationen im *ATP1A2* führen zur verminderten Glutamat- und Kaliumclearance. Alle *FHM*-Mutationen erhöhen somit die neuronale Erregbarkeit

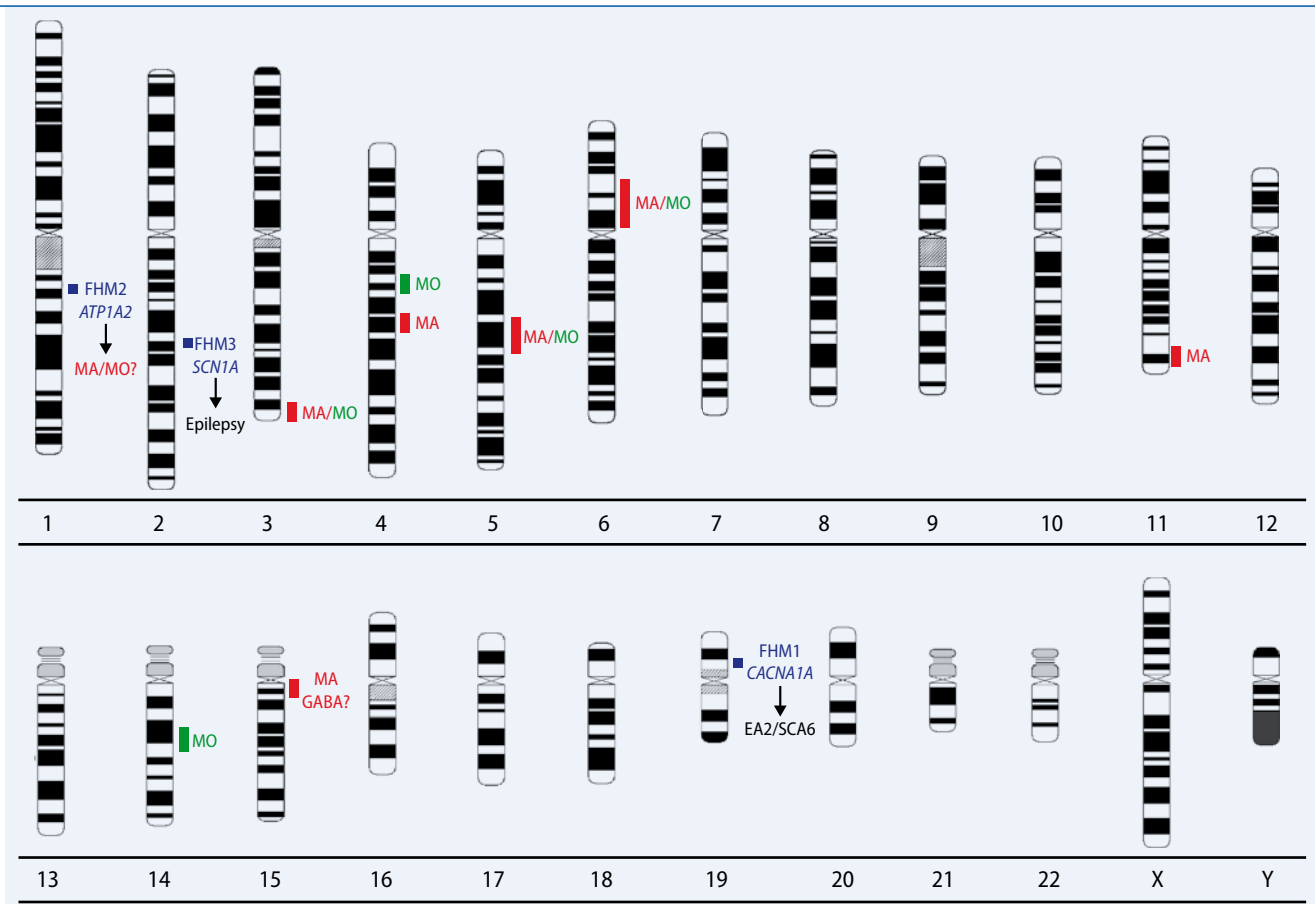
gen Familien kommt es dabei zu zusätzlichen Symptomen z. B. zu einer Epilepsie oder zur mentalen Retardierung. Der pathophysiologische Effekt von *FHM2*-Mutationen scheint im Wesentlichen auf einem Funktionsverlust (Haploinsuffizienz) bzw. einer Funktionseinschränkung zu beruhen. Dies resultiert wahrscheinlich in einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit bzw. erhöhten CSD-Neigung aufgrund einer verminderten Entfernung von Glutamat aus dem synaptischen Spalt, da die Glutamatwiederaufnahme von einem durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase generierten Natriumgradienten abhängig ist (Abb. 1).

Tiermodelle für dieses Gen zeigen Verhaltensauffälligkeiten, wobei keine spezifischen, für die Migränepathogenese relevanten Untersuchungen durchgeführt wurden.

Das *FHM3*-Gen (Abb. 2) kodiert für den neuronalen spannungsabhängigen  $\text{Na}^+$ -Kanal *SCN1A* [2] und scheint nur in seltenen Fällen ursächlich für die *FHM* zu sein. Demgegenüber sind bereits über 100 *SCN1A*-Mutationen bei verschiedenen monogenen Epilepsieformen (wie der generalisierten Epilepsie mit Fieberkrämpfen und der schweren Myoklonusepilepsie des Kindesalters) bekannt. In-

vitro-Untersuchungen der *FHM3*-Mutationen weisen auf eine beschleunigte Erholung des Kanals von der schnellen Inaktivierung und damit auf eine gesteigerte neuronale Erregbarkeit hin (Abb. 1). Weitere detaillierte Untersuchungen im Tier- oder Zellmodell stehen noch aus.

Allen *FHM*-Mutationen scheint also eine erhöhte neuronale Erregbarkeit mit gesteigerter Glutamat- bzw. Kaliumkonzentration an der Synapse gemeinsam, die zu einer erhöhten Bereitschaft für eine „cortical spreading depression“ und somit zur Aura führt. Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass die gene-



**Abb. 2** ▲ Bisher bekannte Loci/Gene für monogene und komplexe Migräneformen, *blau* *FHM*-Gene (möglicherweise untergeordnete Rolle des *FHM2*-Gens für die komplexen Migräneformen in einzelnen Familien), *rot*, *grün* durch genomweite Kopplungsansätze in einzelnen größeren Familien oder Familienkollektiven gefundene Loci für die Migräne, *rot* mit Aura (*MA*), *grün* ohne Aura (*MO*), Ausnahme: Locus 15q: durch Kandidatenlocusansatz identifiziert; unklare Rolle des GABA-A-Rezeptorclusters auf Chromosom 15q12–13 für *MA*-Genese, *EA2* episodische Ataxie Typ 2, *SCA6* spinocerebelläre Ataxie Typ 6

tischen Studien der FHM unser Verständnis der Pathophysiologie der Migräne bereits maßgeblich erweitert haben.

### Rolle der *FHM*-Gene bei den komplexen Formen

Es erscheint aufgrund klinischer und pathophysiologischer Überlegungen einleuchtend, dass *FHM*-Gene auch gute Kandidaten für eine ursächliche Beteiligung an der Veranlagung für die häufigen Migräneformen sind. Für *CACNA1A* und *SCN1A* gibt es hierfür bis jetzt jedoch keine überzeugenden Daten, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass kaum systematische Mutationsscreening- und keine haplotypbasierten Assoziationsuntersuchungen der entsprechenden Gene/Loci durchgeführt wurden. Ein Einfluss häufiger Varianten des *ATP1A2*-Locus auf die *MA* ist aufgrund systematischer As-

soziationsstudien unwahrscheinlich, für *MO* sind keine diesbezüglichen Untersuchungen erfolgt. Demgegenüber gibt es einzelne Familien mit *MA/MO* bzw. einer Basilarismigräne, in denen Missense-Veränderungen des *ATP1A2*-Gens im Sinne der Rare-Variant-common-Disease-Hypothese eine Rolle spielen. Dies scheint jedoch insgesamt gesehen von untergeordneter Bedeutung, sodass es zurzeit keine guten Hinweise darauf gibt, dass die *FHM*-Gene einen maßgeblichen Einfluss auf die komplexen Formen besitzen. Nichtsdestotrotz weisen sie auf eine große Bedeutung der Ionenhomöostase für die Migräne hin, was in ähnlicher Weise auch für andere paroxysmale Erkrankungen wie die Epilepsie oder kardiale Arrhythmien gilt, sodass diese Gruppe von Genen nach wie vor sehr gute funktionelle Kandidaten für die komplexen Migräneformen sind.

### Loci/Gene für komplexe Formen

Wie auch bei anderen komplexen Erkrankungen, sind auch bei den häufigen Migräneformen sowohl Kopplungs- als auch Assoziationsuntersuchungen zur Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen durchgeführt worden.

Hinsichtlich der Assoziationsstudien gilt wie bei vielen anderen Erkrankungen auch, dass die Testung von funktionellen Kandidatengenen bis jetzt nicht sonderlich erfolgreich war. Dies beruht sicherlich zum einen darauf, dass in der Vergangenheit meist sehr kleine Kollektive mit z. T. klinisch unklarer Diagnose mit Hilfe von einzelnen, mehr oder weniger willkürlich ausgesuchten Polymorphismen untersucht wurden. Dieser Ansatz hat eine sehr geringe statistische Aussagekraft, sodass negative Ergebnisse keinen wirklichen Ausschluss eines untersuchten Gens er-

lauben und positive Ergebnisse wahrscheinlich überwiegend als falsch-positive Befunde zu werten sind. Als funktionelle Kandidatengene sind dabei bevorzugt die „typischen Verdächtigen“ vieler neuropsychiatrischer und kardiovaskulärer Erkrankungen analysiert worden [z. B. Polymorphismen in Genen des serotonergen und dopaminergen Systems, des NO-Systems, von Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie von anderen kardiovaskulären Risikogenen (*ACE*, *LDLR*, *TNFA*)], ohne dass glaubhaft replizierte Befunde publiziert wurden [10]. Die einzigen Befunde, die zurzeit wenigstens teilweise interessant erscheinen und weiter analysiert werden sollten, sind:

- die mögliche Assoziation des *MTHFR*-Polymorphismus C677T in einer niederländischen populationsbasierten Untersuchung, die jedoch in großen klinischen Kollektiven aus Deutschland und Finnland nicht repliziert werden konnte, und
- die mögliche Assoziation des Insulinrezeptorgens (*INSR*) in einer großen haplotypbasierten Studie aus den USA, zu der es bis heute jedoch keine publizierte Folgestudie gibt.

Demgegenüber konnten in den letzten Jahren durch genomweite Kopplungsuntersuchungen in großen Familienkollektiven oder einzelnen größeren Familien gute Hinweise auf die ersten chromosomalen Loci für MA/MO gefunden werden (■ **Abb. 2**). Bis auf den Locus auf dem langen Arm von Chromosom 4, der sowohl in einer finnischen als auch einer isländischen Studie gefunden wurde (wobei zurzeit unklar ist, ob tatsächlich ein überlappender Bereich beider Studien existiert), ist keiner dieser Loci repliziert worden, und kein Gen innerhalb dieser Loci konnte bisher als krankheitsrelevant identifiziert werden [10].

Somit kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Identifizierung der Gene für die häufigen Migräneformen bis jetzt noch nicht erfolgreich war.

### Ausblick

Wenngleich die Suszeptibilitätsgene für die häufigen Formen der Migräne noch nicht bekannt sind, konnten im Wesent-

lichen durch Untersuchungen der monogenen MA-Variante „familiäre hemiplegische Migräne“ fundamentale Erweiterungen unseres Verständnisses der molekularen Grundlagen der Erkrankung erzielt werden. Darüber hinaus ist es aufgrund verschiedener Faktoren sehr wahrscheinlich, dass auch die ersten Gene für MA und MO sehr bald identifiziert werden können. Diese Faktoren sind:

- der enorme Wissenszuwachs über den Aufbau des humanen Genoms und seiner genetischen Variabilität, die eine systematische genetische Analyse mit hoher Aussagekraft erlauben,
- die erweiterten Möglichkeiten und gesunkenen Kosten der Hochdurchsatzgenotypisierung, die jetzt genomweite Assoziationsuntersuchungen erlauben, welche auch schon bei anderen komplexen Erkrankungen den wissenschaftlichen Durchbruch brachten,
- die deutlich verbesserten Methoden der statistischen Analyse sowie
- die Erkenntnis, dass internationale Verbände mit großen Patientenkollektiven notwendig sind, um die komplexen Erkrankungen erfolgreich zu bearbeiten, was auch im Feld der Migräne zur Etablierung entsprechender Forschungsstrukturen geführt hat.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. C. Kubisch**  
 Institut für Humangenetik,  
 Klinikum der Universität zu Köln,  
 Kerpener Straße 34, 50931 Köln  
 christian.kubisch@uk-koeln.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L et al. (2003) Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33: 192–196
2. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G et al. (2005) Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 366: 371–377
3. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD (2002) Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346: 257–270

4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004) The International classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* [Suppl 1] 24: 9–160
5. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al. (1996) Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 87: 543–552
6. Palotie A, Baloh R, Wessman M (2002) Migraine. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG (eds) *The genetic basis of common diseases*. Oxford University Press, Oxford, pp 935–947
7. Pietrobon D, Striessnig J (2003) Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 4: 386–398
8. Russell MB, Olesen J (1995) Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 311: 541–544
9. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB (2005) Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 18: 305–310
10. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA et al. (2007) Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* 6: 521–532