

# Ionenkanalerkrankungen des Gehirns – monogene Migräneformen

Die Migräne zählt mit einer Prävalenz von etwa 15% zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Man unterscheidet die häufigere Migräne ohne Aura (MO) von der Migräne mit Aura (MA, bis zu 30% der Fälle), bei der vor den Kopfschmerzen transiente neurologische Reiz- und Ausfallerscheinungen, meist in Form von Sehstörungen, auftreten. Ursache der Migränekopfschmerzen ist eine Aktivierung des sog. trigeminovaskulären Systems. Mutmaßliches Korrelat der Aurasymptomatik ist die sog. „cortical spreading depression“ (CSD), eine Welle kurzzeitiger neuronaler Übererregung, die sich mit etwa 3 mm/min über den Kortex bewegt und von einer länger anhaltenden neuronalen Untererregbarkeit gefolgt ist.

Aus epidemiologischen Studien war bereits lange eine erhebliche genetische Komponente der Migräne bekannt. Die häufigen Formen der MA und MO sind dabei genetisch komplex, erst in den letzten Jahren konnten mittels genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) die ersten robusten genetischen Risikofaktoren identifiziert werden [2].

Am anderen Ende des Spektrums stehen seltene monogene Varianten der Migräne, die Gegenstand dieser Übersichtsarbeit sein sollen. Diese sind nicht nur in klinischer und diagnostischer Hinsicht eine Herausforderung, sondern bieten als monogene Modellerkrankungen auch die Möglichkeit, Einblicke in die molekulare Pathophysiologie der Migräne zu gewinnen. Hauptvertreter ist die hemiplegische Migräne (HM), eine sehr schwere Variante der MA, bei der als Hauptcharakteristikum während der Aurasphase eine rever-

sible Halbseitenschwäche auftritt. Daneben sind in der Literatur einzelne Stammbäume beschrieben, bei denen ein typischer MA- oder MO-Phänotyp, der klinisch nicht von den sporadischen genetisch komplexen Fällen zu unterscheiden ist, einer monogenen Vererbung folgt. Schließlich existiert eine Reihe von monogenen überwiegend vaskulären Syndromen, die als Teil des phänotypischen Spektrums eine Migräne beinhalten.

## Hemiplegische Migräne

Die HM ist die klassische monogene Migräneform. Im Gegensatz zu anderen monogenen Erkrankungen mit Migräne als Teil des Phänotyps steht hier die Migräne im Zentrum. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 0,01%. Abgesehen von dem spezifischen Symptom einer reversiblen Halbseitenlähmung unterschiedlichen Schweregrads (Hemiparese bis hin zur Hemiplegie) sind die Aura- und Kopfschmerzphase sehr ähnlich zur nichthemiplegischen MA. Die Diagnosestellung erfolgt – analog zu den anderen primären Kopfschmerzserkrankungen – nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society, IHS; **Tab. 1**), wobei in der derzeit gültigen  $\beta$ -Version der 3. Auflage auch der genetische Befund/Subtyp in die Klassifizierung eingeht. Bei der familiären HM (FHM), die einem autosomal-dominantem Erbgang folgt, findet sich mindestens ein weiterer Betroffener unter den Verwandten 1. oder 2. Grades. Demgegenüber ist bei der sporadischen HM (SHM) die Familienanamnese unauffällig.

## Klinische Symptomatologie

Die Erstmanifestation der FHM erfolgt typischerweise in der Kindheit oder frühen Jugend (und damit früher als für die häufigen Formen der Migräne), in Einzelfällen allerdings auch erst im höheren Erwachsenenalter. Auffällig ist eine häufige Auslösung von Attacken durch leichte Kopftraumen, körperliche Anstrengung und Exposition gegenüber Kontrastmittel (v. a. im Rahmen zerebraler Angiographien). Im Vergleich zur nichthemiplegischen MA neigt die HM-Aura zu einer längeren Dauer. Beschrieben sind mehrere Stunden bis hin zu Tagen oder sogar Wochen, auch wenn die IHS-Kriterien formal eine Dauer von <72 h vorsehen. Relativ häufig (etwa 30%) sind Hirnstammsymptome, wie bilaterale motorische oder sensible Defizite, Dysarthrie oder Schwindel.

» Bei hemiplegischer Migräne besteht große Variabilität hinsichtlich Attackenfrequenz und Dauer

Die Attackenfrequenz ist mit durchschnittlich 3 pro Jahr typischerweise niedriger als bei den häufigen Migräneformen, z. T. können zwischen den Attacken sogar Intervalle von vielen Jahren liegen. Komplikationen während der Attacken umfassen Fieber (mit oder ohne entzündliches Liquorsyndrom), Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung (inklusive Koma) sowie epileptische Anfälle (diese können allerdings auch unabhängig von HM-Attacken auftreten). Zusammenfassend besteht hin-

**Tab. 1** Diagnostische Kriterien der hemiplegischen Migräne gemäß 1.2.3 der International Classification of Headache Disorders (ICHD) der International Headache Society (IHS); 3. Auflage,  $\beta$ -Version

<b>Hemiplegische Migräne<sup>a,d</sup></b>
<b>A. <math>\geq 2</math> Attacken, die die Kriterien B und C erfüllen</b>
<b>B. Vorhandensein einer Aura, die beide folgenden Charakteristika erfüllt:</b>
1. komplett reversible motorische Schwäche
2. komplett reversible visuelle Symptome, sensible Symptome und/oder Sprech-/Sprachstörung
<b>C. <math>\geq 2</math> der folgenden 4 Charakteristika</b>
1. $\geq$ ein Aurasymptom breitet sich über $\geq 5$ min aus und/oder 2 oder mehr Symptome treten nacheinander auf.
2. jedes nichtmotorische Aurasymptom dauert (isoliert betrachtet) zwischen 5 und 60 min, und die motorischen Symptome haben eine Dauer von $< 72$ h <sup>b</sup>
3. $\geq$ ein Aurasymptom ist unilateral
4. Kopfschmerzen <sup>c</sup> beginnen noch während der Aura oder folgen dem Aurabeginn innerhalb von $< 60$ min
<b>D. Nicht auf eine andere ICHD-3-Diagnose zurückzuführen; transitorische ischämische Attacke und Schlaganfall wurden ausgeschlossen</b>
<small><sup>a</sup>Trotz des Begriffs hemiplegische Migräne liegt meist keine vollständige Plegie, sondern eine Parese unterschiedlichen Ausmaßes vor. <sup>b</sup>In Einzelfällen halten die motorischen Defizite <math>&gt; 72</math> h an. <sup>c</sup>Im Gegensatz zur 2. Version der IHS-Klassifikation werden die Kopfschmerzen nicht weiter spezifiziert, d. h. sie müssen nicht zwingend migränöse Charakteristika aufweisen. <sup>d</sup>Für die Diagnose einer familiären hemiplegischen Migräne (FHM, 1.2.3.1, ICHD) wird gefordert, dass mindestens ein Verwandter 1. oder 2. Grades Attacken hat, die diese Kriterien erfüllen. Ansonsten liegt eine sporadische hemiplegische Migräne vor (1.2.3.2, ICHD). Falls molekulargenetische Diagnostik vorliegt, geht der Befund in die IHS-Klassifikation ein: FHM1 (1.2.3.1.1, ICHD), FHM2 (1.2.3.1.2, ICHD), FHM3 (1.2.3.1.3, ICHD); FHM, anderer Locus: keine Mutation in <i>CACNA1A</i>, <i>ATP1A2</i> und <i>SCN1A</i> (1.2.3.1.4, ICHD)</small>

sichtlich Frequenz, Dauer und Schwere der Attacken sowohl intra- als auch interindividuell eine große Variabilität.

Im Intervall zwischen den Attacken entwickelt sich bei einem Teil der Patienten ein progredientes zerebelläres Syndrom mit Augenbewegungsstörungen (Nystagmus) sowie Gang- und Standataxie. In der Bildgebung lässt sich in diesen Fällen oft eine wurmbetonte Kleinhirnatrophie [6] nachweisen. Als weitere interiktale Auffälligkeit wurden permanente kognitive Defizite beschrieben, die sich sowohl als mentale Retardierung als auch als spät einsetzende (demenzielle) Entwicklung manifestieren können.

Diese schweren Symptome rücken die HM an das äußerste Ende des phänotypischen Spektrums der Migräne. Gleichzeitig bestehen jedoch auch erhebliche Überlappungen mit den häufigen Migräneformen: Viele Betroffene leiden neben der HM auch an Attacken einer nichthemiplegischen MA oder einer MO. Die Prävalenz für MA und MO ist in FHM-Familien höher als in der Normalbevölkerung. Ferner zeigen Mutationsträger in FHM-Familien mitunter im Rahmen einer inkompletten Penetranz nur Attacken einer MA oder MO.

## Diagnosestellung und Differenzialdiagnose

Das entscheidende Diagnosekriterium ist das Auftreten motorischer Aurasymptome. Da der Patient, abgesehen von seltenen Fällen, typischerweise im symptomfreien Intervall untersucht wird, beruht die Erfassung dieser motorischen Defizite i. d. R. allein auf der sorgfältigen Anamneseerhebung, was eine erhebliche diagnostische Herausforderung darstellt. Besonders im Falle nur leichtgradiger Paresen fällt es in der Praxis oft schwer, diese motorischen Defizite sicher von Sensibilitätsstörungen zu differenzieren, die vom Patienten selbst oft als Schwäche wahrgenommen werden. Aufgrund dieses bekannten Problems darf die Erhebung der Familienanamnese bei FHM-Patienten niemals ausschließlich indirekt über Angehörige erfolgen, sondern setzt zwingend eine direkte Anamnese und idealerweise auch Untersuchung aller (vermeintlich) betroffenen Familienmitglieder voraus.

Bei der Erstmanifestation der Erkrankung – v. a. in der Akutsituation bzw. bei negativer oder noch ungeklärter Familienanamnese – ist eine umfassende Ausschlussdiagnostik inkl. zerebraler Bild-

gebung erforderlich. Eine entscheidende Differenzialdiagnose sind zerebrale Durchblutungsstörungen (v. a. transitorisch ischämische Attacken), wobei hier die langsame räumlich-zeitliche Ausbreitung der motorischen Aurasymptome ein hilfreiches Charakteristikum zur Abgrenzung gegenüber dem akuten Beginn vaskulärer Erkrankungen ist.

Während HM-Attacken wurde eine Reihe bildgebender Veränderungen, wie z. B. kortikales Ödem, leichte Kontrastmittelaufnahme der betroffenen Hemisphäre, verschiedene unsystematische Perfusionsveränderungen, beschrieben. Ihr Auftreten kann die Diagnostik bei unklaren Fällen, z. B. auch in der Abgrenzung zu psychogenen Paresen, erleichtern. Im Elektroenzephalogramm kann sich eine Verlangsamung der betroffenen Hemisphäre darstellen. Im Einzelfall, v. a. bei schwerer Enzephalopathie und Fieber, kann zur Abgrenzung gegenüber einer entzündlichen Genese eine Liquorpunktion erforderlich sein. Bei der Befundinterpretation ist zu berücksichtigen, dass es bei schweren Fällen einer HM zu einer leichten sog. sterilen Pleozytose [6] kommen kann.

## Therapie

Zur Therapie der HM existieren keine evidenzbasierten Daten. Die Behandlung orientiert sich daher an den Leitlinien zur Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne [14]. Vom Einsatz von Triptanen wurde in der Vergangenheit überwiegend abgeraten, eine finnische Serie von 76 HM-Patienten scheint aber einen sicheren Einsatz auch bei diesem Kollektiv nahezu legen [1]. In Hinblick auf die Behandlung der bei der HM im Vordergrund stehenden Aurasymptome, die von den Standardakuttherapeutika nicht beeinflusst werden, legte eine kleine Serie einen möglichen Nutzen des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptorantagonisten Ketamin als intranasale Applikation nahe.

## Genetik der familiären hemiplegischen Migräne

Die FHM ist genetisch heterogen. Bisher wurden Mutationen in 3 Genen identifiziert, die alle an der Translokation von Ionen im ZNS beteiligt sind (■ **Tab. 2**):

Dementsprechend werden 3 FHM-Formen unterschieden.

Die FHM1 wird durch Mutationen im *CACNA1A*-Gen auf Chromosom 19p13) verursacht, das für die  $\alpha_1$ -Untereinheit spannungsgesteuerter P/Q-Typ-Kalziumkanäle kodiert. *CACNA1A* wurde bereits im Jahr 1996 als erstes FHM-Gen identifiziert [10]. Gegenwärtig kennt man mehr als 25 verschiedene Missense-Mutationen. *CACNA1A* wird prä- und postsynaptisch in allen migränerelevanten Strukturen (Kortex, N. trigeminus, Hirnstamm) exprimiert und spielt bei der Freisetzung von Neurotransmittern eine Rolle. Mit FHM assoziierte Mutationen scheinen überwiegend mit einem „gain-of-function“ vergesellschaftet zu sein.

Das FHM2-Gen *ATPIA2* auf Chromosom 1q23 kodiert für die katalytische  $\alpha_2$ -Untereinheit einer überwiegend auf Astrozyten exprimierten  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe, die unter Hydrolyse von ATP 3 intrazelluläre  $\text{Na}^+$ -Ionen gegen 2 extrazelluläre  $\text{K}^+$ -Ionen austauscht und so einen transmembranären  $\text{Na}^+$ -Gradienten aufrechterhält [3]. Dieser Gradient ist für die Entfernung von Kalium und Glutamat aus dem synaptischen Spalt entscheidend. In absoluten Zahlen wurde die Mehrzahl aller HM-Mutationen (beinahe 50, SHM-Fälle eingerechnet) in *ATPIA2* identifiziert. Überwiegend handelt es sich auch hier um Missense-Mutationen. FHM2-Mutationen führen mittels ganz unterschiedlicher Mechanismen zu einem Funktionsverlust der ATPase.

Das FHM3-Gen ist *SCN1A* auf Chromosom 2q24; [5]). Es kodiert für die  $\alpha_1$ -Untereinheit eines spannungsgesteuerten neuronalen Natriumkanals ( $\text{Na}_v1.1$ ), der für die Generierung und Fortleitung von Aktionspotenzialen im ZNS entscheidend ist; *SCN1A* wird überwiegend auf inhibitorischen Interneuronen exprimiert. FHM3-Mutationen sind nach bisherigen Daten überwiegend mit einem Funktionsverlust von  $\text{Na}_v1.1$  vergesellschaftet. Im Vergleich zu FHM1 und -2 ist FHM3 der bisher seltenste Subtyp: Bislang wurden in 9 Familien 7 verschiedene Mutationen beschrieben.

Im Gegensatz zu klinikbasierten Kollektiven, in denen sich in 50–70% der Fälle Mutationen in FHM1–3 zeigten, fand sich in einer großen (populations-

medgen 2013 · 25:440–447 DOI 10.1007/s11825-013-0421-9  
© Springer-Verlag 2013

T. Freilinger · M. Dichgans

## Ionenkanalerkrankungen des Gehirns – monogene Migräneformen

### Zusammenfassung

Im Gegensatz zu den häufigen genetisch komplexen Formen der Migräne existieren auch einige seltene monogene Migränevarianten. Klassischer Vertreter ist die sog. familiäre hemiplegische Migräne (FHM), eine schwere Unterform der Migräne mit Aura, für die mittlerweile 3 ursächliche Gene (FHM1–3; allesamt Ionenkanäle bzw. -transporter) bekannt sind. Dieser Artikel stellt den derzeitigen Wissensstand über Klinik, (Differential-)Diagnostik, Therapie, Genetik sowie Pathophysiologie der FHM kompakt dar. Dabei werden auch klinisch bzw. genetisch überlappende Erkrankungen, wie episodische Ata-

xie Typ 2 (EA-2), spinocerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA-6), alternierende Hemiplegie der Kindheit (AHC), besprochen und neue Gene, die in Einzelfällen mit der HM oder Migräne in Verbindung gebracht werden, kritisch beleuchtet. Ergänzend werden monogene vaskuläre Syndrome besprochen, bei denen als Teil des Phänotyps eine Migräne auftritt.

### Schlüsselwörter

Familiäre hemiplegische Migräne · Aura · Genetik · „Cortical spreading depression“ · Diagnose

## Ion channelopathies of the brain—monogenic forms of migraine

### Abstract

As opposed to the common, genetically complex types of migraine, there are a few rare monogenic migraine variants. The prototype is familial hemiplegic migraine (FHM), a severe subtype of migraine with aura, for which three causative genes (FHM1–3), all of which are involved in ion translocation in the CNS, have been identified. This review summarizes the current knowledge about the clinical symptomatology, (differential) diagnosis, treatment, genetics, and pathophysiology of FHM. Clinically and genetically overlapping disorders, such as episodic ataxia type 2 (EA-

2), spinocerebellar ataxia type 6 (SCA-6) and alternating hemiplegia of childhood (AHC) are briefly discussed, and novel genes which have been occasionally associated with HM or migraine are critically evaluated. Finally, monogenic (vascular) syndromes, in which migraine is part of the phenotypic spectrum, are discussed.

### Keywords

Familial hemiplegic migraine · Aura · Genetics · Cortical spreading depression · Diagnosis

basierten) FHM-Serie interessanterweise nur eine sehr geringe Mutationsfrequenz (14%) in den bekannten FHM-Genen. Dieser Befund mag in einem gewissen Umfang falsch-niedrig sein, falls Fälle einer schweren Migräne mit Aura fälschlicherweise als HM klassifiziert wurden. Andererseits unterstreicht er, dass von weiteren bisher nicht identifizierten kausalen Genen auszugehen ist, die einer Analyse mittels Next Generation Sequencing zugänglich sein sollten. Cuenca-León et al. haben in einer spanischen Familie einen neuen Locus auf Chromosom 14 (14q32) kartiert, das ursächliche Gen ist aber nicht bekannt. Für die klinische Praxis bleibt z. Z. festzuhalten, dass eine unauffällige genetische Testung einer klinischen klaren Diagnose einer FHM nicht widerspricht.

## Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und genetische Diagnostik

### Familiäre hemiplegische Migräne

Es existieren wenig klare Genotyp-Phänotyp-Korrelationen, eine Vorhersage über den mutmaßlichen genetischen FHM-Subtyp auf klinischer Basis ist daher meist nicht möglich. Bei einem Teil der FHM-Familien zeigt sich im Intervall zwischen den Attacken ein progredientes zerebelläres Syndrom. Dieser (z. T. als FHM plus bezeichnete) klinische Subtyp findet sich – von einer Ausnahme abgesehen – ausschließlich bei der FHM1 [6]. Darüber hinaus gibt es sowohl bei FHM1- als auch bei FHM2-Patienten Berichte über das Auftreten permanenter kognitiver Defizite. Epileptische Anfälle – unabhängig von FHM-Attacken oder auch als Teil schwe-

**Tab. 2** Genetik der familiären hemiplegischen Migräne (FHM)

Subtyp	Gen	Lokalisation	Genprodukt	Anzahl bekannter Mutationen (n)	Penetranz	Funktioneller Effekt	Klinische Besonderheiten	Allelische Erkrankungen
FHM1	CACNA1A	19p13	Spannungsgesteuerter neuronaler P/Q-Typ-Kalziumkanal	Mehr als 25	80–90%	„Gain-of-function“	Z. T. progredientes zerebelläres Syndrom	SCA-6, EA-2
FHM2	ATP1A2	1q23	ATP-abhängige astrozytäre Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -Pumpe	Mehr als 50	81%	„Loss-of-function“		Z. T. Kosegregation mit BFIC
FHM3	SCN1A	2q24	Spannungsgesteuerter neuronaler Natriumkanal (Na <sub>v</sub> 1.1)	7	<sup>a</sup>	Diverse Effekte	Reine („pure“) FHM	SMEI, GEFS+; z. T. partielle Kosegregation mit ERDB

<sup>a</sup>Für die FHM3 wurden bisher keine Fälle mit reduzierter Penetranz berichtet. Formal beträgt die Penetranz daher 100%, wobei die Datenlage zur FHM3 bisher überschaubar ist. SCA-6 spinozerebelläre Ataxie Typ 6, EA-2 episodische Ataxie Typ 2, BFIC benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe, SMEI „severe myoclonic epilepsy of infancy“, ERDB „elicited repetitive daily blindness“, GEFS+ „generalized epilepsy with febrile seizures plus“

rer Attacken – wurden bei allen FHM-Formen beschrieben. Einen besonders ausgeprägten Phänotyp zeigt die CACNA1A-Mutation S218L, hier wurden Fälle eines schweren Hirnödems nach leichtem Hirntrauma teilweise mit Todesfolge beschrieben.

Für die genetische Diagnostik ist es sinnvoll, zunächst CACNA1A und ATP1A2 zu untersuchen. Bei unauffälligen Ergebnissen kann die Analyse in einem weiteren Schritt auf SCN1A ausgedehnt werden.

### Sporadische hemiplegische Migräne

Bei SHM-Patienten spielt die (bildgebende) Diagnostik zum Ausschluss potenziell symptomatischer Ätiologien eine deutlich größere Rolle als bei der FHM. Umso größer ist der klinische Wert pathologischer Befunde der molekulargenetischen Diagnostik. Allerdings hat die überwiegende Mehrzahl von SHM-Patienten nach den Ergebnissen mehrerer großer Serien keine Mutationen in den bekannten FHM-Genen [4], sodass die Diagnose im Zweifel auf klinischer Basis gestellt werden muss. SCN1A-Mutationen wurden bei der SHM bisher nicht identifiziert. Bei Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter und permanenten neurologischen Auffälligkeiten scheint jedoch die Mutationsausbeute substanziell höher zu sein. Insgesamt scheinen sich bevorzugt Mutationen in ATP1A2 zu finden, was für die molekulargenetische Diagnostik von Bedeutung ist. Allgemein ist bei der SHM zu berücksichtigen, dass es sich bei dieser Diagnose oft um eine Momentaufnahme handelt. Oft entwickeln ehemals nichtbetroffene Angehörige im Verlauf HM-Symptome, sodass

aus einer SHM eine FHM wird. Dies unterstreicht die Bedeutung von Verlaufsuntersuchungen in diesem Kollektiv.

### Molekulare Pathophysiologie

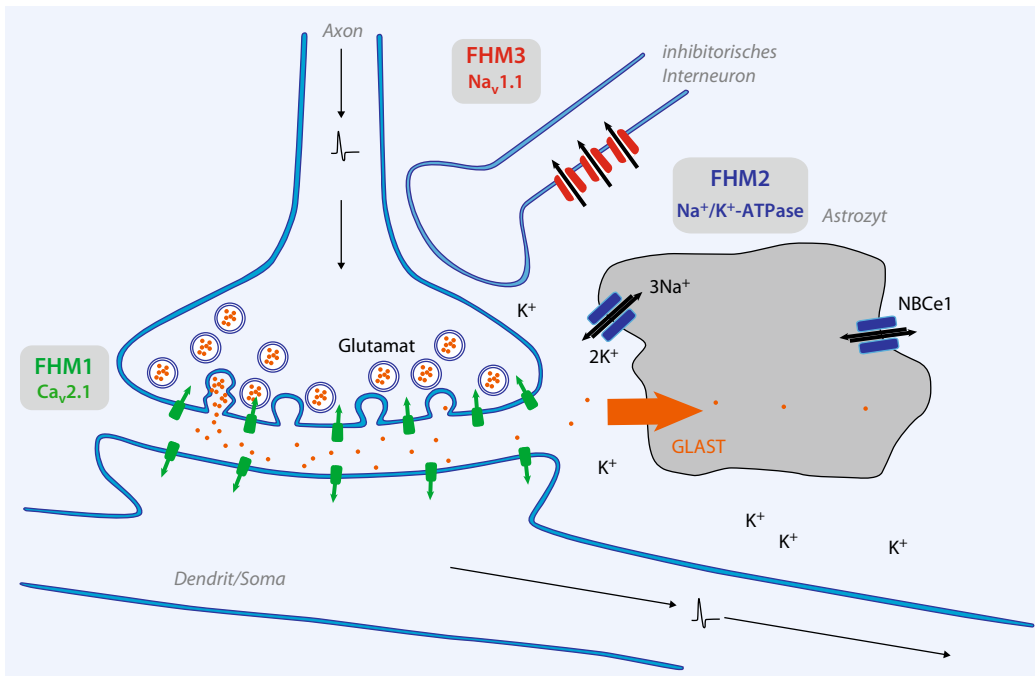
Nach einer allgemein akzeptierten Modellvorstellung [9] resultieren die funktionellen Effekte von Mutationen in FHM1, -2 und -3 in einer gesteigerten Suszeptibilität für CSD, das neurophysiologische Korrelat der Migräneaura (■ **Abb. 1**). Zu den etablierten Auslösern einer CSD zählen extrazelluläres Kalium und die exzitatorische Aminosäure Glutamat. Diese wird aus den synaptischen Vesikeln der präsynaptischen Terminale freigesetzt und wirkt über N-methyl-D-aspartat(NMDA)-Rezeptoren auf die postsynaptische Membran. Die vesikuläre Freisetzung erfolgt spannungsgesteuert und wird durch Ca<sup>2+</sup>-Einstrom über (von CACNA1A kodierte) P/Q-Typ-Kalziumkanäle getriggert. Gain-of-function-Mutationen in CACNA1A führen über einen gesteigerten Ca<sup>2+</sup>-Einstrom zu einer gesteigerten Glutamatfreisetzung. Mutationen im FHM2-Gen bewirken einen Funktionsverlust der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Pumpe. Hierdurch kommt es zu einer Beeinträchtigung des astrozytären Glutamattransporters (GLAST), dessen Funktion eng an den von ATP1A2 erzeugten transmembranären Natriumgradienten gekoppelt ist (■ **Abb. 1**). In der Folge wird eine verminderte Clearance von Glutamat und K<sup>+</sup> aus dem synaptischen Spalt angenommen, was analog zur FHM1 eine gesteigerte synaptische Glutamatkonzentration und eine erniedrigte Schwelle für CSD zur Folge haben dürfte. Das präferenzielle

Auftreten visueller Aurasymptome kann z. B. durch das im okzipitalen Kortex besonders niedrige Verhältnis von Astrozyten zu Neuronen erklärt werden (niedrige Kaliumpufferkapazität). Na<sub>v</sub>1.1-Kanäle (FHM3) werden präferenziell auf inhibitorischen Interneuronen exprimiert. Der für die meisten FHM3-Mutationen beobachtete Funktionsverlust dürfte daher – unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus transgenen *Scn1a*-Epilepsietiermodellen – zu einer reduzierten Inhibition führen, was in der Endstrecke erneut in einer gesteigerten (glutamatergen) Neurotransmission mündet.

Das paroxysmale Auftreten von HM-Attacken wird typischerweise damit erklärt, dass sich das beschriebene System in einem kompensierten Ausgangszustand befindet, wohingegen unter verschiedenen Stressfaktoren (Elektrolytveränderung, pH-Verschiebung, Kopftrauma, Kontrastmittel, Fieber) eine Dekompensation auftritt.

### Tiermodelle

Bezüglich FHM1 [13] und zuletzt auch FHM2 existieren für repräsentative humane Mutationen (CACNA1A: R192Q und S218L; ATP1A2: W887R) funktionelle Daten aus Knock-in-Mausmodellen, wobei für das FHM2-Modell aufgrund eines reduzierten Überlebens der homozygoten Tiere nur Befunde der heterozygoten Mäuse vorliegen. Bei In-vivo-Analysen zeigte sich übereinstimmend mit den Vorhersagen des dargestellten Modells eine reduzierte Schwelle für die Auslösung einer CSD als wesentlicher Effekt. In einem der FHM1-Mausmodelle wurde



**Abb. 1** ◀ Pathophysiologisches Modell der (familiären) hemiplegischen Migräne, (F)HM. Dargestellt ist eine zentrale glutamaterge Synapse (prä- und postsynaptisches Neuron, inhibitorisches Interneuron, benachbarter Astrozyt) mit den Genprodukten von FHM1 (grün), FHM2 (blau) und FHM3 (rot). In orange Farbe ist der Neurotransmitter Glutamat gekennzeichnet, der astrozytäre Glutamattransporter GLAST (orange) ist ebenfalls dargestellt (Details s. Text)

interessanterweise eine gesteigerte kortikale Glutamatfreisetzung als Substrat dieses Effekts nachgewiesen. Gerade für die FHM1-Tiere wurde darüber hinaus eine Fülle weiterer differenzierter Daten generiert. Ein Beispiel ist der Nachweis einer gesteigerten Vulnerabilität für ischämischen Schlaganfall – ein Befund, der vor dem Hintergrund der Diskussion um Migräne als möglicher vaskulärer Risikofaktor besondere Beachtung verdient.

Für die FHM3 existieren gegenwärtig keine publizierten Mausmodelle. Transgene Mäuse für „generalized epilepsy with febrile seizures plus“ (GEFS+) und „severe myoclonic epilepsy of infancy“ (SMEI) zeigten jedoch als führenden Effekt eine Funktionseinschränkung inhibitorischer Interneurone. Auf dieser Basis kann spekuliert werden, ob ähnliche Mechanismen auch bei der FHM3 eine Rolle spielen.

### Weitere mit hemiplegischer Migräne assoziierte Gene

Neben den beschriebenen klassischen HM-Genen (FHM1–3) wurden in Einzelfällen auch andere Gene mit dem HM-Phänotyp in Verbindung gebracht:

Bei einem einzelnen SHM-Patienten wurde eine Mutation im *SLC1A3*-Gen identifiziert, das für den astrozytären Glutamattransporter GLAST kodiert [5]. Be-

reits vor einigen Jahren war eine andere Mutation bei einem Kind mit einem komplexen Phänotyp aus Ataxie, Hemiplegie und Anfällen gefunden worden. Die SHM-Mutation betrifft eine hochkonservierte Aminosäure in einer für den Glutamattransport entscheidenden Domäne. Entsprechend zeigte sich in funktionellen Tests ein drastischer Funktionsverlust. Diese Beobachtung fügt sich sehr gut in das dargestellte pathophysiologische Modell ein und dürfte den analogen Effekt, wie für FHM2-Mutationen dargestellt, haben.

Im Jahr 2010 veröffentlichten Suzuki et al. Daten zu einer möglichen Bedeutung von Mutationen in *SLC4A4* für die (hemiplegische) Migräne. Dieses für den  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ -Kotransporter NBCe1 kodierende Gen war bereits seit langem als ursächlich für die sog. proximale renal-tubuläre Azidose (pRTA) bekannt. Suzuki und Kollegen beschrieben nun 2 Schwestern mit pRTA und HM, bei denen sich eine homozygote trunkierende *SLC4A4*-Mutation fand, die zu einem nichtfunktionalen NBCe1 führte. Auf dieser Basis schlussfolgerten die Autoren eine kausale Rolle von *SLC4A4* ebenfalls für die HM. Auch wenn sich dieser Befund in die gegenwärtige Vorstellung über die molekulare Pathophysiologie der Migräne (NBCe1-Funktionsverlust in Astrozyten → veränderter syn-

naptischer pH-Wert → erhöhte neuronale Exzitabilität) gut einfügen würde, bleiben erhebliche Zweifel, ob es sich hier nicht eher um eine zufällige Koninzidenz zwischen HM und pRTA handelt.

Im Jahr 2013 wurden bei Patienten mit verschiedenen paroxysmalen neurologischen Phänotypen Mutationen im Gen *PRRT2* („proline-rich transmembrane protein“) identifiziert, wobei die Grundlage der stark ausgeprägten phänotypischen Variabilität (kein Zusammenhang mit Art und Lage der Mutation) bisher nicht verstanden ist. Der klinische Phänotyp umfasst neben paroxysmalen Dyskinesien, Epilepsie, paroxysmalem Tortikollis und episodischer Ataxie gelegentlich auch Migräne und hemiplegische Migräne. In einer großen Serie von 101 HM-Patienten fanden sich bei 4 Individuen *PRRT2*-Mutationen [11]. Der Befund ist insofern interessant, als es sich um das erste mit HM assoziierte Nichtionenkanalgen handelt, wobei allerdings – über eine Interaktion mit dem präsynaptischen Protein SNAP25 – ein Zusammenhang mit der Neurotransmitterfreisetzung angenommen werden kann.

## FHM-Genmutationen bei anderen paroxysmalen (neurologischen) Erkrankungen

Die im Folgenden aufgeführten Erkrankungen zeigen nicht nur in genetischer, sondern großteils auch in klinischer Hinsicht eine erhebliche Überlappung mit der HM.

### FHM1

Mutationen in *CACNA1A* finden sich neben der FHM1 auch bei 2 anderen autosomal-dominanten Erkrankungen: Die *episodische Ataxie Typ 2* (EA-2), bei der es zu – oft durch körperliche Anstrengung oder emotionalen Stress getriggertem – attackenförmig auftretendem Schwindel, Ataxie (und z. T. migränösen Kopfschmerzen) kommt, wird durch trunkierende Mutationen verursacht. Expansionen des CAG-Repeats in Exon 47 von *CACNA1A* führen zur *spinozerebellären Ataxie Typ 6* (SCA-6), einer progredienten rein zerebellären Ataxie mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter.

### FHM2

Die alternierende Hemiplegie der Kindheit („alternating hemiplegia of childhood“, AHC) tritt vor dem 18. Lebensmonat auf. Das Kardinalsymptom sind rezidivierende Episoden einer Hemi- oder Tetraplegie, die für Minuten bis hin zu Tagen anhalten und typischerweise im Schlaf sistieren. Aufgrund der phänotypischen Nähe wurde lange ein genetischer Zusammenhang mit der FHM angenommen. Es fand sich jedoch nur in einer publizierten AHC-Familie eine Mutation im FHM2-Gen. Vor kurzem wurden bei AHC mittels Exomsequenzierung Mutationen im *ATPIA3*-Gen, das die  $\alpha 3$ -Untereinheit der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase kodiert, identifiziert; insgesamt fand sich bei etwa 70% der AHC-Patienten eine *ATPIA3*-Mutation.

In einer FHM2-Familie fand sich eine partielle Kosegregation mit *benignen familiären Neugeborenenkrämpfen* (BFIC).

### FHM3

Bereits lange vor der Identifikation von *SCN1A* als FHM3-Gen war *SCN1A* als das am häufigsten mutierte Gen für monogene *Epilepsieformen* etabliert. Bei der GEFS+ und SMEI (Dravet-Syndrom) fin-

den sich viele hundert *SCN1A*-Mutationen. Die funktionellen Effekte dieser Mutationen (GEFS+: v. a. Missense-Mutationen; SMEI: trunkierende Mutationen) sind meist ausgeprägter als bei der FHM3.

Neben der FHM3 wurden Mutationen in *SCN1A* auch mit dem sehr seltenen Krankheitsbild der „*elicited repetitive daily blindness*“ (ERDB) in Verbindung gebracht. In 2 Familien fand sich eine Kosegregation von FHM und ERDB.

## Ionenkanalgene bei nichthemiplegischer Migräne mit/ohne Aura

Basierend auf den Befunden zur FHM wurde die Bedeutung von Ionenkanalgenen auch für die nichthemiplegische Migräne evaluiert. Was die häufigen, d. h. genetisch komplexen, Formen der Migräne betrifft, fand sich – u. a. in einer großen (systematischen) Assoziationsstudie von mehr als 150 genomweit ausgewählten Ionenkanalgenen – keine überzeugende Evidenz für eine Rolle der genetischen Variabilität in Ionenkanalgenen. Auch die in den aktuellen GWAS identifizierten Loci liegen nicht in oder in der Nähe von Ionenkanalgenen. Einzige Ausnahme bildet ein Locus in *TRPM8*, der im Übrigen eines der stärksten Signale der aktuellen GWAS-Metaanalyse lieferte [2]. *TRPM8* kodiert für einen überwiegend in sensiblen Neuronen und Hinterhorn ganglien exprimierten Ionenkanal, der als Sensor für Kälte und kälteinduzierten Brennschmerz fungiert.

Auf der anderen Seite gibt es doch einzelne Befunde, die auf eine mögliche Bedeutung von Ionenkanälen bei MA/MO hinweisen: So fanden z. B. Todt et al. [12] interessanterweise in 2 von 45 untersuchten Migränefamilien eine Mutation im FHM2-Gen *ATPIA2*, wobei die überwiegende Mehrzahl der Mutationsträger an einer MA litt. Ein weiterer interessanter, jedoch kontrovers bewerteter Befund kommt von Lafreniere und Kollegen. Sie identifizierten in einer großen MA-Familie eine Frameshift-Mutation im *KCNK18*-Gen, das für einen als TRESK („TWIK-related spinal cord potassium channel“) bezeichneten und in migränerelevanten Regionen exprimierten Kaliumkanal kodiert [8]. In funktionellen Analysen fand sich zwar ein kompletter Funktionsverlust des mutierten Ka-

nals mit Hinweisen auf einen dominant-negativen Effekt, der – basierend auf Befunden aus einer TRESK-Knock-out-Maus – zu einer gesteigerten neuronalen Exzitabilität führen könnte. Allerdings wurde von den gleichen Autoren zwischenzeitlich eine TRESK-missense-Variante beschrieben, die ebenfalls zu einem kompletten Funktionsverlust führt, sich allerdings neben Migränepatienten auch bei gesunden Kontrollen findet. Zur Klärung dieser Befunde sind weitere Arbeiten erforderlich, zumal TRESK aus pathophysiologischer Sicht ein interessanter Kandidat ist.

## Weitere monogene Erkrankungen mit Migräne als Teil des Phänotyps

Neben der HM existieren eine Reihe monogener (überwiegend vaskulärer) Erkrankungen, bei denen die Migräne ein Teil des Phänotyps ist oder bei denen migräneähnliche Symptome auftreten. Hier handelt es sich nicht um Ionenkanalerkrankungen. Daher soll nur exemplarisch auf 2 häufigere Entitäten eingegangen werden.

## Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie

Bei der zerebralen autosomal-dominanten Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) handelt es sich um die häufigste erbliche zerebrale Mikroangiopathie und zugleich häufigste monogene Schlaganfallerkrankung. Sie wird durch Mutationen im *Notch3*-Gen verursacht, das für einen auf glatten Gefäßmuskelzellen exprimierten Transmembranrezeptor kodiert. Mutationen führen zum Gewinn oder Verlust eines Zysteinrestes innerhalb der Epidermal-growth-factor-like (EGFL)-Domänen des Rezeptors. Es kommt zur Ablagerung der Extrazellulärdomäne von mutiertem Notch3 in der Gefäßwand kleiner Blutgefäße und Degeneration glatter Gefäßmuskelzellen. Ultrastrukturell ist – z. B. in der Hautbiopsie – die Ablagerung von sog. granulärem osmiophilem Material (GOM) nachweisbar.

Mehr als 40% der Patienten leiden – oft als Frühsymptom – unter einer Mig-

räne. In mehr als 80% der Fälle handelt es sich dabei um eine MA. Mit starker interindividueller Variabilität kommt es ab dem mittleren Lebensalter (<50 Jahre) zum Auftreten von transienten ischämischen Attacken und lakunären Schlaganfällen. Im weiteren Verlauf treten progrediente kognitive Defizite bis hin zur Entwicklung einer vaskulären Demenz auf.

In der zerebralen Magnetresonanztomographie zeigt sich neben lakunären Defekten eine Leukenzephalopathie, typischerweise mit Beteiligung des temporopolareren Marklagers und der Capsula externa. Die Diagnosestellung beruht neben der Bildgebung v. a. auf dem molekulargenetischen Mutationsnachweis, daneben kann die Hautbiopsie (Nachweis von GOM) genutzt werden. Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung.

Das Erkrankungsalter für MA im Rahmen von CADASIL ist höher als für die häufigen Formen der MA. Sehr oft handelt es sich um atypische Attacken. Beschrieben sind z. B. prolongierte Dauer, hemiplegische oder Hirnstammauren, Verwirrtheit, Fieber und ähnliche Komplikationen; oft kommt es auch zu isolierten Auren ohne begleitende Kopfschmerzen. Ähnlich wie bei der FHM gibt es – entgegen anderslautender intuitiver Annahmen – keine evidenzbasierten Kontraindikationen gegen den Einsatz von Triptanen bei CADASIL-Patienten. Klinisch sollte bei MA-Patienten mit häufigen atypischen Auren, einer positiven Familienanamnese für Schlaganfälle und Demenz sowie passenden bildgebenden Befunden differenzialdiagnostisch an CADASIL gedacht werden.

### Mitochondriale Myopathie mit Enzephalopathie, Laktatazidose und Schlaganfällen (MELAS)

Das Syndrom einer mitochondrialen Myopathie mit Enzephalopathie, Laktatazidose und Schlaganfällen (MELAS) ist eine multisystemerkrankung, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA verursacht wird und maternal vererbt wird. Meist handelt es sich um Mutationen im *MT-TL1*-Gen, das für die tRNA<sup>Leu</sup> kodiert. Die häufigste Mutation ist m.3243A>G).

Die frühkindliche Entwicklung ist meist normal, auffällig allerdings ein Kleinwuchs. Das Erstmanifestationsalter liegt meist in

der Kindheit. Als Initialsymptome treten oft generalisiert tonisch-klonische Anfälle sowie migräneähnliche Episoden mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und abdominalen Beschwerden auf. Schließlich kommt es zum (rezidivierenden) Auftreten akuter neurologischer Defizite, wie z. B. Hemiplegie, Gesichtsfelddefekte, Aphasie, z. T. mit Bewusstseinsstörung, im Rahmen sog. Stroke-like-Episoden. Im Gegensatz zur HM, mit der eine gewisse Überlappung besteht (migräneartige Episoden und rezidivierende Hemiparesen), treten die neurologischen Defizite abrupt auf und sind nicht vollständig reversibel. Durch den kumulativen Effekt der Stroke-like-Episoden resultiert eine zunehmende neurologische Funktionsbeeinträchtigung.

Die Diagnosestellung beruht neben dem Vorhandensein typischer klinischer Symptome v. a. auf dem genetischen Befund. Der Mutationsnachweis wird anhand der Analyse des peripheren Bluts, z. T. aufgrund des Phänomens der Heteroplasmie auch anderer Gewebe (v. a. Muskel), geführt. In der Muskelbiopsie finden sich „ragged red fibres“. Im Blut bzw. Liquor zeigt sich eine Laktaterhöhung. In der Bildgebung finden sich bilaterale Basalganglienverkalkungen, fokale T2-hyperintense Läsionen, die sich nicht klar einem vaskulären Territorium zuordnen lassen, und eine zunehmende Hirnatrophie. Im Gegensatz zu den Befunden beim ischämischen Schlaganfall findet sich während der Stroke-like-Episoden auf diffusionsgewichteten Aufnahmen ein erhöhter „apparent diffusion coefficient“ (ADC).

### Fazit für die Praxis

- Die FHM ist die häufigste monogene Migräneform. Man kennt aktuell im Wesentlichen 3 ursächliche Gene (FHM1–3). In seltenen Einzelfällen gibt es darüber hinaus Hinweise auf eine kausale Rolle weiterer Gene (*PRRT2*, *SLC1A3*). Eine molekulargenetische Diagnostik kann angeboten werden, die Diagnosestellung erfolgt aber auf klinischer Basis.
- Trotz der jüngsten Erfolge großer GWAS zu den häufigen Migräneformen waren es die dargestellten Befunde zur FHM und anderen seltenen monogenen Migräneformen, die das

Verständnis für die molekulare Pathophysiologie der Migräne entscheidend vorangetrieben haben. Sie haben gezeigt, dass der Migräne primär eine episodische neuronale Hyperexzitabilität zu Grunde liegt.

- Gleichzeitig weisen mehrere monogene vaskuläre Syndrome als Teil des Phänotyps eine Migräne auf, was ergänzend auf die Bedeutung einer (systemischen) vaskulären Dysfunktion hinweist. In der Zukunft wird es interessant sein zu sehen, in wieweit mittels z. B. Next Generation Sequencing weitere kausale Varianten für die HM oder die Migräne im Allgemeinen identifiziert werden können.

### Korrespondenzadresse

#### PD Dr. T. Freilinger

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen  
Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen  
tobias.freilinger@uni-tuebingen.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Freilinger und M. Dichgans geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Arto V et al (2007) Treatment of hemiplegic migraine with triptans. *Eur J Neurol* 14:1053–1056
2. Anttila V et al (2013) Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 45:912–917
3. De Fusco M 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
4. Vries B de et al (2007) Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology* 69:2170–2176
5. Dichgans M et al (2005) Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 366:371–377
6. Ducros A et al (2002) The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 345:17–24
7. Freilinger T et al (2010) A novel mutation in SLC1A3 associated with pure hemiplegic migraine. *J Headache Pain* 11:90
8. Lafrenière RG et al (2010) A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 16:1157–1160

9. Moskowitz MA et al (2004) Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 55:276–280
10. Ophoff RA 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
11. Riant F et al (2012) PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology* 79:2122–2124
12. Todt U et al (2005) Rare missense variants in ATP1A2 in families with clustering of common forms of migraine. *Hum Mutat* 26:315–321
13. Maagdenberg A van den et al (2004) A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 41:701–710
14. Diener H-C (2012) Therapie der Migräne. In: Diener H-C, Weimar C (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart

## Mit Killerzellen gegen Leukämie

Die T-Killerzell-Therapie erweist sich nach neuesten Untersuchungen Berner Forscher als erfolgreiches Mittel zur Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML). Die grundlegende Bedingung hierfür ist die Anwendung der Therapie im Frühstadium der Leukämie. Bisherige Therapien mit tumorspezifischen Medikamenten, den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), verbesserten wesentlich die Lebensqualität der Leukämie-Patienten. Die vollständige Heilung gelang mithilfe der TKI nicht, das Absetzen der Therapie verursachte in vielen Fällen sogar einen Krankheitsrückfall. Dieser ist auf die Resistenz der Leukämie-Stammzellen gegenüber Chemotherapie, Strahlentherapie und TKI zurückzuführen. Die T-Killerzell-Therapie setzt an diesem Punkt an und fokussiert die Eliminierung der Leukämie-Stammzellen. Im frühen Krankheitsstadium oder nach einer zu Beginn der Behandlung durchgeführten Chemotherapie erkennen zytotoxische T-Zellen die Leukämie-Stammzellen und können diese abtöten. In späteren Krankheitsstadien hatte die Therapie den gegenteiligen Effekt. Der von zytotoxischen T-Zellen produzierte Botenstoff Interferon-gamma verursachte die Progression der Leukämie, in dem er die Teilung und Vermehrung der Leukämie-Stammzellen anregte. In der Blockierung dieses Botenstoffes sehen die Wissenschaftler neben der T-Killerzell-Therapie eine weitere vielversprechende Möglichkeit Leukämie-Stammzellen direkt anzugreifen und Leukämie zu therapieren.

Literatur: Schürch C, Riether C, Amrein MA et al (2013) Cytotoxic T cells induce proliferation of chronic myeloid leukemia stem cells by secreting interferon- $\gamma$ . *The Journal of Experimental Medicine* DOI 10.1084/jem.20121229 [Epub]

**Quelle:** Universität Bern, [www.unibe.ch](http://www.unibe.ch)