

# Genetiske aspekter ved migrene

## Sammendrag

**Bakgrunn.** I denne oversiktsartikkelen settes søkelyset på genetisk kunnskap om migrene.

**Material og metode.** Artikkelen baserer seg på litteratur fra søk i Medline- og PubMed-databasene.

**Resultater.** Førstegradsslektninger til personer med migrene uten aura har doblet risiko for slik migrene, mens førstegradsslektninger av pasienter med migrene med aura har fire ganger så stor risiko for å få samme lidelse. Populasjonsbaserte familie- og tvillingundersøkelser har vist at migrene både med og uten aura er multifaktorielt nedarvet. Hos pasientene med familiær hemiplegisk migrene, en sjelden variant, er det påvist mutasjon i et hjernespesifikt spenningsregulerende kalsiumkanalgen. Noen studier har gitt holdepunkter for at dette genet også er involvert ved de vanlige migreneformene, og man har reist spørsmålet om migrene helt eller delvis er en ione-kanal sykdom. Migrene er imidlertid også blitt knyttet til andre gener med andre funksjoner, noe som åpner for andre forklaringsmodeller.

**Fortolkning.** Det er håp om at vi i de nærmeste årene vil få økt kunnskap om de molekylærgenetiske mekanismer også ved de vanlige migreneformene, selv om man ennå ikke har identifisert noen gener.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

## Knut Hagen

[knut.hagen@medisin.ntnu.no](mailto:knut.hagen@medisin.ntnu.no)  
Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

Om lag én av ti voksne lider av migrene, flere kvinner enn menn (1). Patofysiologien er ennå ikke fullstendig kartlagt, og det er fortsatt diskusjon om den primære funksjonsforstyrrelsen er av nevrogen eller vaskulær natur. I de diagnostiske kriterier publisert av International Headache Society (IHS) i 1988 beskrives sju subtyper av migrene, med to hovedvarianter: migrene uten aura og migrene med aura (2). En arvelig tendens ved migrene ble beskrevet av Thomas Willis allerede i 1672 (3), og «positiv familiehistorie» var ett av fem migrenekriterier publisert av Vahlquist i 1955 (4). Imidlertid vil en familiær opphopning av samme sykdom ikke nødvendigvis bety at det er en genetisk årsak, fordi familiemedlemmer også deler miljøfaktorer som kan ha avgjørende betydning for sykdommen. I løpet av de siste ti årene har ny forskning, spesielt fra Danmark og Nederland, støttet teorien om at migrene er arvelig. I denne artikkelen refereres vår kunnskap om genetikk ved migrene. Den er basert på søk i Medline- og PubMed-databasene (kodeord «migraine and genetics»).

## Risiko for migrene

Hva betyr egentlig arv for migrene? En måte å besvare dette spørsmålet på er å sammenlikne risikoen for hodepine mellom slektninger med risikoen i den generelle populasjonen. I en amerikansk studie fant man at førstegradsslektninger av migrenepasienter hadde 50 % høyere risiko for migrene enn kontrollpersonene (5). Forskjellen var enda tydeligere i en dansk studie, der man fant at førstegradsslektninger til pasienter med migrene uten aura hadde en doblet risiko for slik migrene sammenliknet med den generelle populasjon (6). Når det gjelder migrene med aura, betyr trolig genetiske faktorer enda mer, fordi førstegradsslektninger til pasienter med migrene med aura hadde fire ganger så høy risiko for denne typen migrene som den generelle populasjon (6).

Ut fra tvillingstudier er antakelsen om at migrene er en arvelig lidelse styrket, fordi forekomsten av migrene hos begge er hyppigere for eneggede tvillinger enn hos toegge-

de (7–9). Slik sameksistens uttrykkes i konkordansrate, og for migrene uten aura, var konkordansraten 28 % blant eneggede tvillinger, mot 18 % blant toeggede (7). Når det gjelder migrene med aura, var konkordansraten 34 % blant eneggede tvillinger, mot 12 % hos toeggede (8). Disse ratene er likevel godt under 100 %, noe som understreker at andre faktorer enn arv kan ha avgjørende betydning.

## Arvegangsanalyser

Det er viktig å avklare hvordan migrene arves for å finne den underliggende genetiske årsak. Så langt er ikke arvegangen endelig avklart, men flere gode studier har tilført ny kunnskap på dette feltet. En dansk studie der man analyserte arvemønsteret i migrenefamilier, konkluderte med at arvemønsteret var best forenlig med en såkalt multifaktoriell modell. Dette gjelder både migrene med aura og migrene uten aura (10). Ingen av de modellene som inkluderte ett hovedgen, forklarte det observerte arvemønsteret bedre. En slik arvegangsanalyse kan ikke påvise genetisk heterogenitet (det vil si at tilstanden bestemmes av gener på ulike loci), så resultatet kan således ikke utelukke at noen familier kan ha mendelsk arvegang. Tilsvarende viste også analyser av danske en- og toeggede tvillinger at migrene både med og uten aura mest sannsynlig er en multifaktoriell sykdom der den genetiske komponenten utgjøres av en additiv effekt av flere gener, og hvor miljøfaktorer også er av vesentlig betydning (11, 12).

## Kandidatgenanalyser

Til hjelp for å lokalisere migrenegen(er) benytter man genetiske DNA-markører, og utnytter det faktum at dersom sykdomsgen og markør ligger nær hverandre på samme kromosom, vil de nedarves samlet (koblet).

Klassiske koblingsstudier i familier er nyttig ved sykdommer med en klar mendelsk arvegang, slik tilfellet er ved familiær



## Hovedbudskap

- Migrene er en genetisk heterogen tilstand
- Familiær hemiplegisk migrene er knyttet til mutasjon i kalsiumkanalgenet
- Ved vanlige migreneformer er ennå ingen entydige genfunn påvist

**Tabell 1** Eksempler på arvelige nevrologiske sykdommer som skyldes gendefekter som påvirker ionekanaler. Alle sykdommene er autosomt dominant arvelige unntatt Beckers myotonia congenita, som har autosomt recessiv arvegang

Sykdom	Ionekanalgen	Kromosomlokalisasjon
Hyperkalemisk periodisk paralyses	SCNA4 (skjelettmuskelnatriumkanal)	17q23-25
Paramyotonia congenita	SCNA4 (skjelettmuskelnatriumkanal)	17q23-25
Generalisert epilepsi med febrile anfall (GEFS+)	SCN1A (nevronal natriumkanal)	19q13
	SCN1B (nevronal natriumkanal)	2q21-33
Hyperkalemisk periodisk paralyses	CACNA1S (skjelettmuskelkalsiumkanal)	1q31-32
Malign hypertermi type 2	CACNA1S (skjelettmuskelkalsiumkanal)	1q31-32
Familiær hemiplegisk migrene	CACNA1A (nevronal kalsiumkanal)	19p13
Episodisk ataksi type 2	CACNA1A (nevronal kalsiumkanal)	19p13
Spinocerebellar ataksi type 6	CACNA1A (nevronal kalsiumkanal)	19p13
Episodisk ataksi type 1	KCNA-1 (nevronal kaliumkanal)	12p14
Malign hypertermi type 1	RYR1 (ryanodinreseptorkalsiumkanal)	19q13.1
Autosomt dominant nattlig frontallappsepilepsi	CHRNA4 (nevronal nikotinacetylkinolinreseptor)	20q13.2-q13.3
Myotonia congenita (Thomsens sykdom)	CLCN1 (skjelettmuskelklorokanal)	7q35
Beckers myotonia congenita	CLCN1 (skjelettmuskelklorokanal)	7q35

hemiplegisk migrene (FHM). Dette er en sjelden form for migrene med aura, med autosomt dominant arvegang. Frem til midten av 1990-årene ble det spekulert i om familiær hemiplegisk migrene kunne ha samme genetiske årsak som den autosomt dominant arvelige hjerneinfarktsykdommen kalt CADASIL (cerebral autosomt dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati), der om lag en tredel av pasientene har migrene med aura (13). Koblingsstudier knyttet nemlig både FHM og CADASIL til samme området på kromosom 19 (14).

Videre kandidatgenanalyser viste imidlertid at CADASIL skyldtes forandringer på Notch3-genet (15), mens familiær hemiplegisk migrene hos 50 % av pasientene var forårsaket av en mutasjon i et gen kalt CACNA1A, som koder for selve poren (alfa-underenheten) av en hjernespesifikk spenningsregulert kalsiumkanal i cellemembraner (16). Hos omtrent 20 % av familiene med hemiplegisk migrene forekommer også progredierende cerebellar ataksi, og alle med denne kombinasjonen har skader i dette kalsiumkanalgenet. Etter hvert er det beskrevet flere ulike typer mutasjoner i CACNA1A. T666M-mutasjonen er spesielt hyppig og finnes hos 50 % av familiene med hemiplegisk migrene og ataksi (17). Familiær hemiplegisk migrene er likevel genetisk heterogen, og nylig er det også funnet kobling til kromosom 1 (18). Interessant nok, det andre FHM-locus på kromosom 1 er nær et annet kalsiumkanalgen (CACNA1E) (18, 19). Mutasjonsanalyser vil vise om dette genet er involvert i kromosom 1-koblede familier. De gjenstående familiene er ikke blitt koblet til verken kromosom 19 eller 1, noe som indikerer at minst ett gen til må være involvert i familiær hemiplegisk migrene.

**Sammenheng mellom**

**CACNA1A og vanlige migreneformer?**

Inspirert av de genetiske funn hos pasienter med familiær hemiplegisk migrene ble det

raskt stilt spørsmål om disse genene også var involvert i de vanligste formene for migrene. For å avklare dette nærmere benyttet man såkalte assosiasjonsstudier, der migrenepasienter ble sammenliknet med kontrollpersoner. Assosiasjonsstudier trenger ikke noen hypotese om arvegang, og slike studier er derfor anvendelige for sykdommer som ikke skyldes enkeltgener. I noen assosiasjonsstudier ble det funnet holdepunkter for at CACNA1A-genet også er involvert ved de vanlige formene av migrene med og uten aura, kanskje spesielt migrene med aura (20, 21), mens andre har kommet med motstridende resultater (22). De sprikende funnene illustrerer at migrene er en genetisk heterogen sykdom.

Genfunnet ved familiær hemiplegisk migrene antyder at migrene kan være en ionekanal sykdom. Migrene med og uten aura har mange kjennetegn til felles med andre etablerte «kanalopatier» (tab 1) som har periodevis presentasjon av symptomer. Kalsiumkanalgenet er interessant, ikke minst med tanke på eventuelle terapeutiske muligheter (23). Flere kalsiumkanalblokkere har forebyggende effekt mot migrene (24). Foreløpig er det ikke utviklet anfallskuperende migrenemedisin basert på teorien om at migrene er en «kalsiumkanalforstyrrelse». Kanskje kan dette utvikles i fremtiden. For tiden pågår det studier på mus som har liknende mutasjoner i CACNA1A-genet.

**Funn i assosiasjonsstudier**

Feil i minst tre ulike gener kan forårsake familiær hemiplegisk migrene, og trolig er mange ulike genloci også involvert ved de vanlige formene for migrene. I tillegg til CACNA1A er migrene til nå knyttet til en rekke andre gener, og listen vokser stadig. Resultater fra assosiasjonsstudier er imidlertid vanskelige å tolke, og ved publisering blir ofte studier med positive assosiasjonsfunn foretrukket fremfor negative studier (25).

I det følgende gis en summarisk oversikt

over noen assosiasjonsstudier utført ved migrene. Mange av disse gjenspeiler de patofysiologiske faktorer som for tiden oppfattes som sentrale ved sykdommen. En slik sentral faktor er serotonin (5-hydroksytryptamin, 5-HT), og migrene kan behandles med både agonister og antagonist til serotoninreseptorer. Det er ikke funnet holdepunkter for at migrenepasienter har endringer i genet som koder for 5-HT2-reseptorene i forhold til kontrollpersoner (26–29). De relativt nye migrenemedisinene triptanene er selektive for 5-HT1B- og 5-HT1D-reseptorer. Om genene for disse reseptorene er assosiert med migrene, er foreløpig lite studert. En gruppe fant at den arvelige tendensen ved migrene kan være assosiert med et locus ved eller nær serotonintransportgenet (30), men dette er foreløpig ikke bekreftet av andre.

Også signalomforming via nitrogenoksid står sentralt ved patofysiologien ved migrene. I en australsk studie fant man ingen assosiasjon mellom migrene og en polymorfisme i genet som koder for enzymet endotelialt nitrogenoksid syntetase (eNOS) (31). Betydning av andre NOS-gener er foreløpig ikke avklart.

Migrene er en kvinne-dominert lidelse. Dette åpner for en X-bundet dominant arvegang, og for noen migrenefamilier kan funn i assosiasjonsstudier tyde på at X-kromosomet er involvert (32–34). I en studie av to store australske familier ble nylig migrene knyttet til et genområde lokalisert til Xq24–28, men funnet er foreløpig ikke bekreftet i andre studier.

Aktivering av type A-reseptor av endotelin 1 gir vasokonstriksjon samt en inhiberende virkning på nitrogenoksid syntesen, og denne reseptoren har trolig en viktig rolle ved migreneanfallet. Det er derfor interessant at man i en ny studie har påvist assosiasjon mellom migrene og ulike alleler av denne reseptoren. Høyest forekomst av migrene fant man hos dem med AA-genotypen, mens GG-genotypen gav lavest forekomst (35). Igjen mangler bekreftende funn i andre studier.

Dopaminreseptorer er også av interesse ved migrene. I en amerikansk studie fant man at pasienter med migrene med aura, hadde økt forekomst av dopaminreseptor D<sub>2</sub> (DRD2)-Nco1 C-allelet sammenliknet med kontrollpersoner og personer med migrene uten aura (36). Dette kan tale for at dopamin D<sub>2</sub>-reseptoren spiller en modifierende rolle i patofysiologien av migrene med aura. Funnet ble imidlertid ikke bekreftet av en annen forskningsgruppe (37).

Mitokondrielt DNA overføres kun fra mor til barn. Fordi maternell arvegang synes viktigere enn paternell arv i mange migrenefamilier, er det postulert at migrene forårsakes av en mitokondriell dysfunksjon. Til støtte for en slik hypotese er det blitt trukket frem funn hos migrenepasienter som for eksempel nedsatt nivå av høyenergetiske fosfater både i hjernevev og muskler samt nedsatt mitokondriell enzymaktivitet i blodplater (38). Ikke i noen studier så langt har man imidlertid klart å dokumentere at mutasjoner i mitokondrielt DNA har betydning for migrene (39–41).

En assosiasjon til kromosom 4q24 ble funnet i finsk studie der man benyttet hele 350 markører (42). De undersøkte bare pasienter som led av migrene med aura, og valgte ut 50 familier med antatt autosomt dominant arvegang. Generaliserbarheten av funnet er derfor noe usikker. Hvilke gener på kromosom 4q24 som er involvert, er ennå ikke publisert.

### Oppsummerende betraktninger

Ved familiær hemiplegisk migrene er det påvist mutasjon i et hjernespesifikt spenningsregulerende kalsiumkanalgen på kromosom 19. Minst to andre gener er involvert, slik at denne sjeldne migrenevarianten er genetisk heterogen. De vanligste formene for migrene forekommer hyppig, og dette er blitt brukt som argument for at den genetiske komponent ved migrene mer sannsynlig skyldes en normal genetisk variant på ett eller flere genloci (polymorfismer) enn en enkelt mutasjon (35). Så langt er ingen av studiene der man har funnet assosiasjon mellom migrene og visse allelvarianter blitt bekreftet av andre uavhengige forskningsgrupper. Først når funnene blir reproduisert av andre på en overbevisende måte, vil slike funn gi økt innsikt i migrenens patofysiologi og bane vei for utvikling av mer effektive medisiner. Utviklingen videre er spennende, også med tanke på mulig nytte av genetiske analyser som diagnostisk verktøy. De primære hodepinetilstander gir subjektive plager og rammer store grupper, og vi har til nå manglet laboratoriefunn som kan understøtte diagnostikk og behandling.

### Genanalyser – nyttig ved vurdering av respons på migrenemedisin?

Utviklingen de siste ti år har gitt håp om at de genetiske forhold ved vanlig migrene kan kartlegges i større detalj. Genetiske analyser

**Tabell 2** Genetiske funn ved migrene

	Migrene med aura	Migrene uten aura
Tvillingstudier		
Konkordansraten eneggede	34 %	28 %
Konkordansraten toeggede	12 %	18 %
Familiestudier		
Risiko hos førstegradsslektninger versus populasjonen	4x	2x
Risiko hos ektefelle versus populasjonen	1x	1,5x
Genfunn	Familiær hemiplegisk migrene: CACNA1A CADASIL <sup>1</sup> : Notch 3	
Mulig involverte gener ut fra assosiasjonsstudier	Kromosom X, 1, 4, 19 Dopamin D <sub>2</sub> -reseptorgen Serotonintransportorgen Endotelin type A-reseptorgen	
Arvegang	Multifaktoriell Genetisk heterogenitet? Noen familier: X-bundet eller mitokondriell arv (?)	

<sup>1</sup> Cerebral autosomt dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati

kan også bli aktuelt med tanke på å forutse terapieffekt av anfallskuperende og forebyggende migrenemedisin. Nylig har man i en studie i Trondheim dokumentert en anfallsreducerende effekt ved bruk av angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmeren lisinopril ved migrene (43). Det er flere ulike normale alleler av det gen som koder for dette angiotensinkonverterende enzymet. Tidligere er det påvist en assosiasjon mellom D-allelet for ACE-genet og cerebrovaskulær sykdom, og en italiensk gruppe har relativt nylig funnet høyere forekomst av ACE-DD-genotypen hos pasienter med migrene uten aura enn hos en kontrollgruppe (44). Kanskje er det slik at ACE-allelgenotyping kan være en diagnostisk markør for hvem som har nytte av å bruke ACE-hemmende medikasjon? I en pågående studie i Trondheim forsøker man å avklare dette spørsmålet.

### Konklusjon

I tabell 2 oppsummeres genetiske hovedfunn ved migrene. Med stor sannsynlighet er migrene en multifaktoriell sykdom der både miljø og genetiske faktorer spiller inn, og der multiple gener er involvert. Påvisning av mutasjoner i det hjernespesifikke spenningsregulerende kalsiumkanalgenet har reist spørsmålet om migrene er en ionekanalsykdom. Det er håp om at det i de nærmeste årene vil komme frem økt kunnskap om de molekylærgenetiske mekanismer også ved de vanlige migreneformene. Dette vil kunne gi et rasjonelt grunnlag for fremtidig farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling.

*Jeg takker Gunnar Houge, Lars Jacob Stovner, Gunnar Bovim og John-Anker Zwart for gode råd under utarbeiding av manuskriptet.*

### Litteratur

- Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache – head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia* 2000; 20: 900–6.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (suppl 7): 19–28.
- Willis T. *Opera omnia*. Amstelredami, Henricum Wetstenium, 1682: 92–111.
- Vahlquist B. Migraine in children. *Int Arch Allergy* 1955; 7: 348–55.
- Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997; 41: 166–72.
- Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995; 311: 541–4.
- Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999; 46: 606–11.
- 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* 1999; 45: 242–6.
- Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 1995; 35: 70–8.
- Russell MB, Iselius L, Olesen J. Investigation of the inheritance of migraine by complex segregation analysis. *Hum Genet* 1995; 96: 726–30.
- Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999; 53: 995–9.
- Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. The inheritance of migraine with aura estimated by means of a structural equation modelling. *J Med Genet* 1999; 36: 225–7.
- Hagen K, Bovim G. Autosomal dominant arvelig hjerneinfarktsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2483–5.
- Joutel A, Boussier MG, Bioussé V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5: 40–5.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton D et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 24: 707–10.

>>>

16. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNLIA4. *Cell* 1996; 87: 543–52.
17. Kors EE, Terwindt GM, Giffin NJ, Pazdera L, Schnitger C, Lennox GG et al. Expanding the phenotype spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation. *Cephalalgia* 2001; 21: 347.
18. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Cecillon M, Ferreira A, Bernard E et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997; 42: 885–90.
19. Gardner K, Barmada KM, Ptacek LJ. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997; 49: 1231–8.
20. Terwindt GM, Ophoff RA, van Eijk R, Vergouwe MN, Haan J, Frants RR et al. Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 2001; 56: 1028–32.
21. May A, Ophoff RA, Terwindt GM. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995; 96: 604–8.
22. Hovatta I, Kallela M, Farkkila M, Peltonen L. Familial migraine: exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine on 19p. *Genomics* 1994; 23: 707–9.
23. Woolf CJ. Ion channels as potential target for antimigraine drugs. *Cephalalgia* 2001; 21: 260.
24. Stovner LJ. Profylaktisk behandling av migrene. *Nytt om legemidler*. 1999; 22 (suppl 6): 38–41.
25. Bird T, Jarvik GP, Wood NW. Genetic association studies. *Genes in search of diseases*. *Neurology* 2001; 57: 1153–4.
26. Nyholt DR, Curtain RP, Gaffney PT, Brimage P, Goadsby PJ, Griffiths LR. Migraine association and linkage analyses of the human 5-hydroxytryptamine (5HT<sub>2A</sub>) receptor gene. *Cephalalgia* 1996; 16: 463–7.
27. Buchwalder A, Welch SK, Peroutka SJ. Exclusion of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor genes as candidate genes for migraine. *Headache* 1996; 36: 254–8.
28. Burnet PWJ, Harrion PJ, Goodwin GM, Battersby S, Ogilvie AD, Olesen J, Russell MB. Allelic variation in the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and migraine. *Neuroreport* 1997; 18: 2651–3.
29. Erdal EM, Herken H, Yilmaz M, Bayazit Y. Association of the T102C polymorphism of 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene with aura in migraine. *J Neurol Sci* 2001; 188: 99–101.
30. Ogilvie AD, Russell MB, Dhall P, Battersby S, Ulrich V, Smith CAD et al. Altered allelic distributions of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1998; 18: 23–6.
31. Griffiths LR, Nyholt DR, Curtain RP, Goadsby PJ, Brimage PJ. Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxidase synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology* 1997; 49: 614–7.
32. Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, Goadsby PJ, Nicholson GA, Griffiths LR. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 459–63.
33. Oterino A, Monton F, Cid C, Ruiz-Lavilla N, Gardner K, Barmada M et al. A new locus for migraine with aura on Xq13. *Cephalalgia* 2001; 21: 346.
34. Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24–28. *Hum Genet* 2000; 107: 18–23.
35. Tzourio C, Amrani ME, Poirier O, Nicaud V, Bousser MG, Alperovitch A. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA-231 A/G) gene polymorphism. *Neurology* 2001; 56: 1273–7.
36. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopaminergic D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997; 49: 201–6.
37. Dichgans M, Foerderreuther S, Deiterich M, Pfaffenrath V, Gasser T. The D2 receptor NcoI allele: absence of allelic association with migraine with aura. *Neurology* 1998; 51: 928.
38. Welch KMA, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995; 134: 9–14.
39. Russell MB, Diamant M, Nørby S. Genetic heterogeneity of migraine with and without aura in Danes cannot be explained by mutation in mtDNA nucleotide pair 11084. *Acta Neurol Scand* 1997; 896: 171–3.
40. Haan J, Terwindt GM, Maassen JA, Hart LM, Frants R, Ferrari MD. Search for mitochondrial DNA mutations in migraine subgroups. *Cephalalgia* 1999; 19: 20–2.
41. Takeshima T, Fukuhara Y, Adachi Y, Ischizaki K, Kusumi M, Kowa H et al. Leukocyte mitochondrial DNA A to G polymorphism at 11084 is not a risk factor for Japanese migraineurs. *Cephalalgia* 2001; 21: 987–9.
42. Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, Harrtiala J et al. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 652–62.
43. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001; 322: 19–22.
44. Paterna S, Pasquale PD, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 2000; 43: 133–6.