

Migrän: patofysiologi, genetik och behandlingsaspekter

Kunskapsläget sammanfattat



HEIDI ORMSTAD, dr scient, forskningsledare, Ringerike sykehus, Hønefoss; første amanuens, avdeling for helsefag, Høgskolen i Buskerud, Drammen
heidi.ormstad@ringerike-sykehus.no

KARL-FRIEDRICH AMTHOR, med dr, överläkare, nevrologisk avdeling, Sykehuset Buskerud, Drammen, Norge

Migrän delas in i två huvudtyper, migrän utan aura och migrän med aura. Endast omkring 30 procent av migränpatienterna upplever en aurafas i början av smärtanfallet. Med aura menas övergående neurologiska störningar i hjärnan, vilka oftast upplevs som synförändringar [1].

Diagnostiseringen av migrän har sedan år 1988 baserats på kriterier utarbetade av International Headache Society (IHS) [2] (Fakta 1). Det finns i dag inga kliniska test för diagnostisering, vilket innebär att en migrändiagnos helt och hållet baseras på symtomrapportering. Detta betyder att det ofta är svårt att ställa en korrekt diagnos. Trots den höga förekomsten antas migrän vara ett underdiagnostiserat tillstånd [3].

Kostnadskrävande sjukdom

I en översiktsartikel från år 2006 anges att ettårsprevalensen av migrän utifrån IHS-kriterierna är 6–9 procent för män och 15–17 procent för kvinnor [5]. Uppskattningsvis har ca 5 procent av världens befolkning migrän minst 18 dagar om året, och minst 1 procent har migrän minst en dag i veckan [1]. Migrän påverkar livskvaliteten i hög grad, och patienterna och deras anhöriga drabbas av sociala och psykosociala kostnader. Förutom att vara en belastning för patienter och anhöriga är migrän ett stort samhällsekonomiskt problem.

WHO placerar migrän bland världens 20 mest kostnadskrävande sjukdomar [1]. I en artikel från år 2005 uppskattas att migrän kostar USA upp emot 17 miljarder dollar per år [6]. Det mesta utgörs av direkta kostnader för behandling, som mediciner, läkarbesök, sjukhusinläggningar osv, men även indirekta kostnader som förlorad arbetsinkomst bidrar starkt. En omfattande europeisk studie visar att migrän är ett stort problem även i Skandinavien med betydande samhällsekonomiska aspekter. Studien baseras på de enskilda ländernas statistik och på ekonomiska och epidemiologiska data [7]. Forskarna har undersökt kostnader förknippade med de tolv vanligaste psykiska och somatiska hjärnsjukdomarna. Ångestsjukdomar, migrän, depression och drogberoende är de fyra sjukdomar som drabbar flest och kostar mest.

Migrän och arv

Migrän är en ärftlig sjukdom, vilket i högre grad gäller migrän med aura än migrän utan aura [8]. Migrän uppfattas som en multifaktoriell sjukdom, där både miljöfaktorer och många olika gener är inblandade. Ett flertal stora associationsstudier har på senare år påvisat flera olika lokus kopplade till migrän: på kromosom 11q24 för migrän med aura, på 14q21.2–q22.3 för

migrän utan aura. Lokus på 4q24, 6p12.2–p21.1, 1q31, Xq24–28 och 19p13 har kopplats till migrän både med och utan aura [9, 10]. År 2002 hittades en association med kromosom 4q24 hos finska patienter som led av migrän med aura. Intressant nog fann en isländsk grupp året efter en association med nästan samma område på samma kromosom 4, nämligen 4q21 [11]. Detta fynd gällde emellertid patienter med migrän utan aura.

Trots att många genområden på många kromosomer efter hand har utpekats som intressanta områden för migrän har man hittills inte lyckats förstå vilka gener på dessa kromosomer som är involverade. Ett ständigt växande antal genetiska markörer är nu kommersiellt tillgängliga, och antalet genetiska associationsstudier för migrän ökar på motsvarande sätt. Studiernas kvalitet varierar betydligt, något som försvårar tolkningen av fynden. Förhoppningsvis kan utarbetande av praktiska riktlinjer för associationsstudier i framtiden ge bättre studier med mer lättolkade resultat [12].

Patofysiologi

Trots att vi fortfarande saknar fullständiga kunskaper om patofysiologin och neurobiologin bakom migrän tror man i dag att migrän uppstår till följd av en primär defekt i hjärnan, som leder till aktivering och sensitisering av det trigeminovaskulära systemet [1]. De milstolpar inom forskningen [13–21] som ligger till grund för denna uppfattning sammanfattas i Tabell I.

På senare år har flera hypoteser lagts fram om mekanismerna bakom migrän [22]. Den så kallade vaskulära hypotesen hade länge bred acceptans. Enligt denna orsakas aurafasen av en övergående ischemi, inducerad av vasokonstriktion, och som

SAMMANFATTAT

Migrän är en invalidiserande, episodisk typ av huvudvärk som drabbar drygt 10 procent av världens befolkning. Sjukdomen har en komplex neurovaskulär patofysiologi.

I denna översikt sammanfattas några viktiga faktorer som ligger till grund för vad man i dag menar är de patofysiologiska mekanismerna bakom migrän. Dessutom beskrivs gener som kan vara inblandade.

Migrän anses numera bero på central neuronal överkänslighet i hjärnan, som leder till aktivering och sensitisering av det trigeminovaskulära systemet.

Cortical spreading depression (CSD) anses vara en central

händelse under aurafasen i ett migränanfall.

Stora screeningstudier har påvisat flera olika lokus kopplade till migrän på åtskilliga kromosomer.

Fel i hjärnspecifika jonkanaler kan vara en potentiell mekanism för neuronal överkänslighet; en defekt hos dessa kan bidra till spänningsrubbingar i hjärnans neuron och därmed till CSD.

Vid familjär hemiplegisk migrän har två sådana jonkanalgener identifierats.

Framtida forskning kommer förhoppningsvis att peka ut delaktiga gener som kan användas för både diagnostisering av migrän och utveckling av läkemedel.

»WHO placerar migrän bland världens 20 mest kostnadskrävande sjukdomar ...«

ett »svar« på detta kom smärtfasen, med en efterföljande onormal vasodilatation av intrakraniella artärer, och därmed en mekanisk aktivering av perivaskulära sensoriska nervfibrer [23]. I dag ses denna hypotes som mycket förenklad och delvis felaktig, då studier har visat att huvudvärksfasen inleds medan blodkärlen fortfarande är sammandragna [24]. Diskussionen om en primär vaskulär etiologi är emellertid inte helt avslutad, då en studie nyligen fann ett öppetstående foramen ovale hos nästan 50 procent av patienterna med migrän med aura, mot bara 16 procent hos kontrollpersonerna. Man har därför spekulerat i om shuntning av perifert venöst blod direkt upp till huvudet kan leda till utlösning av anfall [25, 26].

I skallen är smärtsensibiliteten primärt lokaliserad till meningeala blodkärl, som i hög grad innerveras av nociceptiva sensoriska afferenta fibrer från den första trigeminusgrenen (Figur 1). Man antar numera att migränsmärtan är associerad med aktivering av dessa nervfibrer [1, 27]. En central punkt i neurobiologin bakom migrän är därför den mekanism som leder till sensitisering och aktivering av det trigeminovaskulära systemet. Migrän kan uppstå till följd av en primär defekt i hjärnan som ger central neuronal överkänslighet. Ljud- och ljusskygghet under migränanfall kan tolkas som uttryck för en sådan överkänslighet. Ett annat exempel är allodyni, en upplevelse av smärta vid hudstimulering som normalt inte upplevs som smärtsam. En studie visar att hela 79 procent av alla patienter med migrän har allodyni under och eventuellt efter migränanfall [20].

Aurafasen och cortical spreading depression

Den allmänna uppfattningen i dag är att aurafasen orsakas av ett fenomen som kallas cortical spreading depression (CSD) [1, 27]. CSD karakteriseras av en (2–6 mm/min) våg av kraftig neuronal depolarisering, som genererar en övergående intensiv aktivitet vartefter som den förflyttas i vävnaden. Depolariseringsfasen följs av en långvarigt reducerad neuronal aktivitet [28]. Depolariseringsfasen associeras med ökat regionalt cerebralt blodflöde och fasen med reducerad neuronal aktivitet med reducerat cerebralt blodflöde [28].

Olesen och medarbetare visade 1981 att migränauran var associerad med en initial fas med ökat cerebralt blodflöde, följt av reducerat cerebralt blodflöde, och att denna förflyttade sig över kortax med en hastighet av 2–3 mm/min [17]. Likheten mellan CSD och detta fenomen i migränauran ledde fram till hypotesen att det är CSD som är mekanismen bakom migrän-aura [28]. Denna hypotes är numera övertygande styrkt genom många olika studier på djur och människa [1, 27].

Många djurförsök stöder teorin om att CSD kan aktivera det trigeminovaskulära systemet och därmed initiera ett migränanfall [23, 29, 30]. Den exakta mekanismen för vad som kopplar CSD i hjärnbarken till aktivering av nociceptorer i hjärnhinnan är inte klarlagd. Studier har emellertid visat att själva CSD-händelsen leder till flera molekylära förändringar som kan vara av betydelse. Ett exempel är förändrad sammansättning av extracellulärvätskan (inklusive kraftig ökning av koncentrationen av glutamat, K⁺-joner, H⁺-joner, NO och arakidonsyra) [1]. Det finns dessutom studier som visar att CSD påverkar uttrycket av flera olika gener.

Nyligen har man hos mus funnit att CSD aktiverar och uppreglerar den gen som bildar MMP-9, ett neuronalt proteas [31]. MMP är en genfamilj som kodar för neutrala proteaser som är

FAKTA 1. Kriterier för migrän [2, 4]

Migrän utan aura

- A. Minst fem anfall som uppfyller kraven i B–D
- B. Huvudvärksanfall som varar 4–72 timmar (barn yngre än 15 år: 30 minuter–48 timmar)
- C. Huvudvärken har minst två av följande karakteristika:
 - ensidig lokalisering (barn: en- eller tvåsidig)
 - pulserande kvalitet
 - måttlig eller stark intensitet (hämmar/förhindrar dagliga aktiviteter)
 - försämring vid vanlig fysisk aktivitet (exempelvis trappgång)
- D. Huvudvärken åtföljs av minst ett av följande:
 - illamående och/eller kräkningar
 - ljus- och ljudskygghet
- E. Annan orsak till huvudvärken har uteslutits.

Migrän med aura

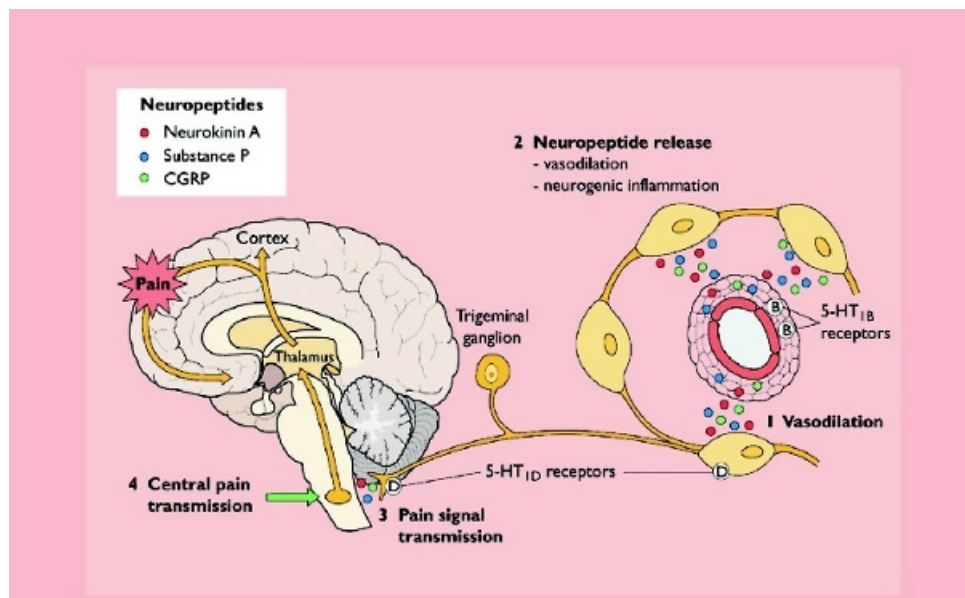
- A. Minst två anfall som uppfyller kraven i B
- B. Anfallet har minst tre av följande karakteristika:
 - ett eller flera aurasymtom som är fullt reversibla och som indikerar funktionsförändringar fokalt i hjärnan och/eller i övre delen av hjärnstammen
 - minst ett aurasymtom som utvecklas gradvis under mer än 4 minuter, eller minst två påföljande symtom
 - inga aurasymtom som varar mer än 60 minuter
 - huvudvärk som uppträder inom 60 minuter efter att aurafasen är avslutad
- C. Annan orsak till huvudvärken har uteslutits.

TABELL 1. Milstolpar för dagens neurobiologiska och patofysiologiska kunskaper om migrän.

Årtal	Författare	Fynd
1929	Wolff [13]	Påvisande av kranialkärlsförändringar under migränanfall
1940	Ray och Wolff [14]	Kartläggning av refererad smärta från stora intrakraniella kärl vid elektrisk stimulering under operationer på försöksdjur
1944	Leao [15]	Första beskrivningen av CSD
1961	Sicuteri et al [16]	Påvisande av ökad utsöndring i urinen av serotoninets huvudmetabolit (5-HIAA) under migränanfall
1981	Olesen et al [17]	Påvisande av förändrat blodflöde vid migränaura; påminner om CSD
1990		Internationell lansering av det första triptanpreparatet
1990	Goadsby et al [18]	CGRP-nivå mätt i venöst blod från huvudet under migränanfall
1995	Weiller et al [19]	Påvisande av ökad hjärnstamsaktivitet med PET under migränanfall
2000	Burstein et al [20]	Utveckling av central och perifer sensitisering vid migrän
2004	Olesen et al [21]	Första kliniska studien med CGRP-antagonist

viktiga för normal hjärnfunktion. Man fann i studien att uppregleringen av MMP-9 försvagar blod-hjärnbarriären och leder till vaskulärt läckage. Man har också upptäckt att CSD stimulerar produktionen av c-fos, TNF- α och interleukin-1 β [32], som alla binder till promotorn för MMP-9 [31].

Vidare har man, inte överraskande, funnit att faktorer som förknippas med inflammation och oxidativ stress är involverade vid migrän. I nyare studier har man t ex påvisat en uppre-



Figur 1. Migränsmärtn associeras med aktivering av nervfibrerna i n trigeminus. (Från Hargreaves R], Shepard SL. Can J Neurol Sci. 1999;26 Suppl 3:12-9. Med tillstånd.)

glering av generna för c-fos och cyklooxygenas 2 i trombocyter från patienter med migrän [33]. Dessutom vet man att serotonin och vissa serotoninreceptorer är delaktiga i migränpatologin (se nedan). Detta betyder att vissa gener som är delaktiga i serotoninets syntes, frisättning och/eller metabolism också kan vara uppreglerade eller nedreglerade under anfall.

Om det är så att CSD ligger bakom aurafasen och därmed den efterföljande smärtan, dyker med nödvändighet följande fråga upp: Hur kan då smärtan hos patienter som inte upplever aurafasen förklaras? Finns i dessa fall andra mekanismer som orsakar smärtan? Vissa menar att CSD äger rum också hos patienter med migrän utan aura men att det sker på ett »kliniskt lugnt ställe« i hjärnan, eller att dessa personer har en högre tröskel för att det ska kunna »upptäckas« rent kliniskt. Tydliga bevis saknas dock, och frågan är fortfarande omdiskuterad [23, 34, 35].

Rubbningar i det serotonerga systemet

Redan år 1961 fann Sicuteri ökad utsöndring av 5-HIAA, en stabil serotoninmetabolit, i urinen hos patienter med migrän under själva anfall [16]. Detta var den första upptäckt som förknippade serotonin med patofysiologin vid migrän, något som senare skulle leda till användning av antagonister mot serotoninreceptorer för behandling av migrän [36].

Det är svårt att studera serotoninmetabolismen i hjärnan. I många studier har emellertid trombocyter använts som modell för serotonerga nervändar för att styrka teorin om att serotoninnivån är av relevans under ett migränanfall [37]. Under ett migränanfall sjunker nivån av serotonin. Mellan anfällen är serotoninnivån förhöjd vid migrän med aura, medan den är oförändrad vid migrän utan aura [37]. Också vid s k menstruell migrän har det visats att nivån av serotonin i trombocyter är signifikant reducerad i jämförelse med kontroller [38].

Alla dessa observationer kring serotonin tyder på rubbningar i det serotonerga systemet vid migrän. Denna hypotes stöds också av en studie som visar att under ett migränanfall aktiveras serotonerga och noradrenerga områden i hjärnstammen [39]. Vidare stöds hypotesen av att triptaner, specifika serotoninantagonister, tillhör dagens effektivaste läkemedel mot migrän. Alla triptaner ger vasokonstriktion av stora cerebrala och durala konduktanskärl. Triptanerna har också direkta neuronala effekter, som förmedlas via bindning till 5-HT_{1D}-recepto-

rer i trigeminusnervens ändar [40]. En sådan bindning hämmar frisättningen av neuropeptider från trigeminusnerven, särskilt av CGRP (kalcitoninrelaterad peptid), som är den mest potenta vasodilatatorn i det cerebrala kretsloppet. Förutom reducerad dilatation blir nettoeffekten av denna bindning en reducerad impulstrafik i smärtledande trigeminusfibrer [41]. År 1990 påvisade man för första gången en höjning av CGRP-nivån i blodet under ett migränanfall [18]. En initial aktivering av meningeala nociceptorer antas frigöra CGRP (och substans P) från trigeminocervikala nervändar, vilket inducerar vasodilatation och neurogen inflammation [27]. 14 år senare utfördes den första kliniska studien av en CGRP-antagonist [21].

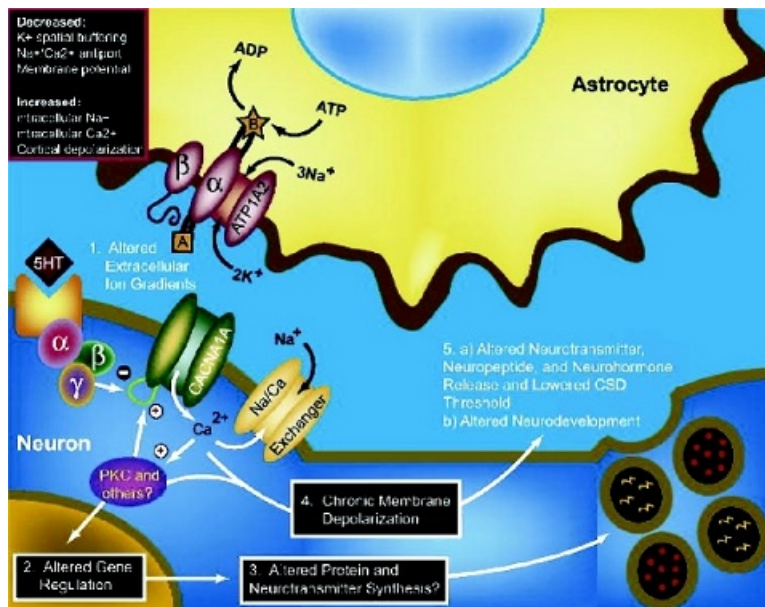
Neuronala kalciumkanaler medierar serotoninfrisättning (5-HT) i hjärnan. Det betyder att en defekt i dessa jonkanaler kan påverka serotoninfrisättningen, och detta kan vara kopplingen mellan defekta jonkanaler och rubbningar i serotoninnivån (se nedan). Flera studier under senare år tyder på att serotoninreceptorn 5-HT₇ spelar en roll i patofysiologin bakom migrän [34]. Studier visar att mRNA för 5-HT₇-receptorn uttrycks i vaskulära vävnader som är inblandade i migränanfall, som intra- och extrakraniella blodkärl och meningeal vävnad. Man vet dessutom att 5-HT₇-receptorn medierar vasodilatation i dessa blodkärl.

Det finns också bevis för att 5-HT₇-receptorn spelar en viss roll i det neurogena inflammationstillstånd som uppstår i migränanfallets smärtfas. Detta betyder alltså att denna serotoninreceptor antas spela en roll i både de vaskulära och de neurogena förändringar som äger rum vid migrän. Detta antagande leder till möjligheten att använda 5-HT₇-receptorselektiva antagonister för profylaktisk behandling av migrän [36].

Jonkanalsdefekter; gener vid familjär hemiplegisk migrän

Nyare studier har visat att defekter i jonkanaler kan vara en potentiell mekanism för neuronal överkänslighet [42]. Man har hittat mutationer i enskilda gener som kodar för jonkanaler hos patienter med familjär hemiplegisk migrän (FHM). Det är en sällsynt autosomal, dominant ärftlig subtyp av migrän med aura som skiljer sig från vanlig migrän genom att den associeras med hemipares.

Flera studier har visat att två bestämda gener är kopplade till FHM [43]. År 1996 fann man att mutationer i genen CACNA1A



Figur 2. Mutationer i generna CACNA1A och ATP1A2 kan ge flera möjliga effekter som är kopplade till patofysiologin bakom migrän. (Från Estevez M, Gardner KL. Hum Genet. 2004;114:225-35 [51]. Med tillstånd.)

på 19p13 är kopplade till FHM1 [44], och 2003 fann man att mutationer i ATP1A2 på 1q23 är kopplade till FHM2 [45]. CACNA1A kodar för den Ca_v2.1-porrbildande subenheten i kalciumkanaler av P/Q-typ. Sådana kanaler är rikt uttryckta i hjärnan, och deras huvudfunktion är att mediera frisättning av neurotransmittorsubstanser från synaptiska nervändar. En mutation i genen ger förändringar i kalciuminflödet och spänningen i neuron, vilket kan vara en bidragande faktor till CSD. Förändringar i den intracellulära kalciumkoncentrationen kan också påverka frisättningen av neurotransmittorer, bl a serotonin, och även andra cellulära funktioner.

Genen ATP1A2 kodar för den ena subenheten i en hjärnspecifik Na/K-pump. Mutationer i ATP1A2 antas leda till en onormal reglering av kaliumnivån på grund av fel i utbytet av Na/K, vilket ger ökad extracellulär koncentration av kalium. Detta ger en depolarisering, som återigen kan öka risken för CSD. Reducerad aktivitet i Na/K-pumpen kommer också att i nästa skede påverka utbytet av Na/Ca och därmed rubba kalciumnivån. En studie från 2005 visar dessutom att en mutation i genen SCN1A, som kodar för en neuronal spänningstyrd natriumkanal, är delaktig i FHM [46].

Huruvida generna CACNA1A, ATP1A2 och SCN1A är delaktiga även i »vanlig« migrän är ännu inte klarlagt, eftersom forskningsresultaten är tvetydiga [43]. Detta kommer därför även i fortsättningen att vara en omdiskuterad men viktig fråga [47]. År 2005 publicerade Mössner och medarbetare en studie där de postulerade att genen som kodar för kaliumkanalen KCNN3 kan vara en kandidatgen för vanlig migrän [48]. En annan forskningsgrupp fann emellertid ingen association mellan denna gen och migrän i sin studie [49]. Mutationerna i jonkanalgenerna kan dock berätta något för oss om mekanismen bakom auran. Mutationerna är en tydlig indikation på att aurasfasen orsakas av störningar i jonkanaler i hjärnan.

Vid Leidenuniversitetet i Nederländerna och universitetet i Padova i Italien forskas det på FHM, och där har de lyckats konstruera en musmodell för migrän, en CACNA1A-knockout-mus [50]. Studier har visat att det räcker med ett svagare stimulus för att aktivera kalciumkanaler i hjärnorna hos dessa möss än hos normala möss. Detta ger därmed ett ökat inflöde av kalcium i neuronerna, vilket resulterar i ökad frisättning av excitatoriska neurotransmittorsubstanser och därmed ökad sannolikhet för CSD. I Figur 2 visas flera av de möjliga effekter som mutationer i generna CACNA1A och ATP1A2 kan leda till [51].

likhet för CSD. I Figur 2 visas flera av de möjliga effekter som mutationer i generna CACNA1A och ATP1A2 kan leda till [51].

Gener som kan vara delaktiga

Fyndet av delaktiga jonkanalgener kan säga något om mekanismen runt initieringen av migränanfallet; fynden tyder på att fel i hjärnspecifika jonkanaler leder till att CSD lättare uppstår. Dessa fynd kan ge stöd åt uppfattningen att migrän kan karakteriseras som en »channelopathy disorder« [10, 52]. Men än så länge har alltså dessa gener kunnat påvisas endast hos patienter med den sällsynta formen av migrän, familjär hemiplegisk migrän. Det kommer emellertid inte att bli någon överraskning om det i en nära framtid upptäcks att hjärnspecifika jonkanaler är delaktiga även i vanlig migrän.

Både hormonrelaterade och vaskulära gener har vidare knutits till patofysiologin bakom migrän [53]. När det gäller hormonrelaterade gener är det intressant att polymorfism i hormonrelaterade gener har associerats med ökad risk för migrän. Generna för östrogen- [54] och progesteronreceptorer [55] har båda kopplats till migrän; polymorfism i dessa gener har associerats med ökad risk för migrän, och vissa alleler av de två generna interagerar synergistiskt för ökad risk med en faktor på 3. För progesteronreceptorn upptäcktes att en PROGNIS-polymorfism (en Alu-insertion på 306 bp) ger ett fel i progesteronreceptorerna [55].

När det gäller vaskulära gener har enstaka studier visat att homocysteinrelaterad dysfunktion i vaskulärt endotel kan vara involverad i mekanismen bakom migrän genom att den leder till aktivering av trigeminala nervfibrer [53]. Den specifika genen i detta sammanhang är den som kodar för enzymet MTHFR. En dysfunktion i denna gen kan reducera den enzymatiska aktiviteten (i reaktionen där homocystein omvandlas till metionin) och därmed leda till hyperhomocysteinemi. Förhöjd plasmanivå av homocystein har i flera i studier relaterats

»Det kommer emellertid inte att bli någon överraskning om det i en nära framtid upptäcks att hjärnspecifika jonkanaler är delaktiga även i vanlig migrän.«

till hjärt-kärlsjukdomar och slaganfall, och detta antas vara kopplat till oxidativ arteriell skada då det bildas fria radikaler vid autooxidation av homocystein [53]. I detta sammanhang är det intressant att även notera att en polymorfism i denna gen tycks vara en riskfaktor för slaganfall och att många studier, inklusive en nyare metaanalys, associerar migrän med ökad risk för slaganfall [53].

Behandling av migrän – framtiden

I en översiktsartikel från 2006 diskuteras dagens och framtidens migränbehandling [56]. Här omnämns ett stort antal olika läkemedel inom både akut och preventiv behandling. Orexiner (hypokretin) är emellertid en intressant nykomling inom migränbehandlingen, som inte nämns i denna översikt. Nyare studier av djurmodeller har visat att neuropeptiden orexin A kan inhibera neurogen dural vasodilatation genom att inhibera frisättning av CGRP från trigeminala neuron [57, 58].

Läkemedel som utvecklas i dag bör vara, och är i hög grad, mer målinriktade än tidigare. Läkemedelsutvecklingen kommer i framtiden med all sannolikhet att handla mer om »target-driven drug discovery«, där bl a gensuppression kommer att vara ett viktigt verktyg. För att utveckla mediciner/behandling inom terapeutisk gensuppression kommer de mest grundläggande svårigheterna att vara 1) att hitta genen/genprodukten som är delaktig i sjukdomens patologi och 2) att hitta bra metoder och verktyg för att påverka uttrycket av denna genprodukt.

Om sådan behandling ska kunna utvecklas för migrän måste man veta vilka gener/genprodukter som har betydelse för patofysiologin. Det bästa är troligen om man kan påverka de gener/genprodukter som är delaktiga i det som man i dag anser vara den mest sannolika initieringen av migränanfallet, nämligen

gen CSD-händelsen. Mycket tyder på att anfallet kan avvärjas om denna händelse kan förhindras. I inledningsskedet kan olika modulatorer användas för att hämma eller försvaga CSD-händelsen, och sådana är redan under utprovning, vissa finns till och med på marknaden. Dessa beskrivs i översiktsartikeln i en egen tabell [56].

När det gäller gener delaktiga i CSD är det alltså mycket som pekar i riktning mot gener som kodar för jonkanaler i hjärnan, som CACNA1A, ATP1A2, SCN1A. Men även andra gener kan, som nämnts, visa sig vara så centrala för migränanfallet att de i framtiden kan bli viktiga mål för molekylärbiologiska tekniker med vars hjälp genuttrycket kan påverkas.

Förhoppningsvis kommer man i framtida associationsstudier att kunna identifiera några av de omnämnda generna som centrala för eller påverkade av CSD-händelsen. Med hjälp av nyare molekylärbiologiska metoder som påverkar genuttrycket kan mer specifika behandlingsmetoder utvecklas. Med ökad kunskap om patofysiologiska mekanismer vid migrän, som inte minst är beroende av molekylärgenetisk forskning, finns därmed hopp om effektivare behandling av migrän i framtiden. Mer kunskap om involverade gener kommer också att kunna ge nya möjligheter för diagnostisering av migrän.

Vi hänvisar till flera läsvärda översiktsartiklar om huvudvärk i »Tema huvudvärk« i Läkartidningen 23/2007, och vi rekommenderar särskilt artikeln av Dahlöf och medarbetare [59].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Karl-Friedrich Amthor har mottagit resestipendier från MSD, Lundbeck AS, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline och Orion Pharma.*

■ *Översättning från norskan: Mia Ruthman Edström.*

REFERENSER

- Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist*. 2005;11:373-86.
- Linde M. Migraine: a review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:71-83.
- Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Recent findings in headache genetics. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:283-8.
- Wessman M, Kaunisto MA, Kallela M, Palotie A. The molecular genetics of migraine. *Ann Med*. 2004;36:462-73.
- Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headaches, pain sensitive structures of the head and their significance in headaches. *Arch Surg*. 1940;41:813-56.
- Leao AA. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-90.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981;9:344-52.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183-7.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt PJ, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350:1104-10.
- Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current concepts and emerging therapies. *Vascul Pharmacol*. 2005;43(3):176-87.
- Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:386-98.
- Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale and migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11:236-40.
- Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci*. 2006;27:86-90.
- Parsons AA. Cortical spreading depression: its role in migraine pathogenesis and possible therapeutic intervention strategies. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:410-6.
- Bussone G. Pathophysiology of migraine. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 3:S239-41.
- Haan J, Kors EE, Vanmolkot KR, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Migraine genetics: an update. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9:213-20.
- Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache*. 2005;45 Suppl 1:14-24.
- Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, Griffiths LR. The role of vascular and hormonal genes in migraine susceptibility. *Mol Genet Metab*. 2006;88:107-13.
- Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. Investigation of hormone receptor genes in migraine. *Neurogenetics*. 2005;6:17-23.
- Ramadan NM, Buchanan TM. New and future migraine therapy. *Pharmacol Ther*. 2006;112:199-212.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30,
och boka utrymme i Läkartidningen.

Utmanande saklig

Läkartidningen