

Генетические основы гемиплегической мигрени

Азимова Ю.Э.^{1,2}, Климов Е.А.³, Скоробогатых К.В.^{1,2},
Сергеев А.В.^{1,2}, Кокаева З.Г.³, Табеева Г.Р.^{1,2}

¹ — Лаборатория неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² — Университетская клиника головной боли, Москва, Россия

³ — Кафедра генетики биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Семейная гемиплегическая мигрень — единственный тип мигрени с хорошо изученным молекулярно-генетическим механизмом. Это достаточно редкое неврологическое заболевание человека, описанное всего в 200 семьях во всем мире и единично встречающееся в спорадических формах. Однако понимание молекулярных механизмов гемиплегической мигрени расширяют наши представления об этиологии классической мигрени. В настоящем обзоре представлена имеющаяся на сегодняшний день информация о генетической основе гемиплегической мигрени, её клинической картине, дан краткий обзор подходов к лечению.

Ключевые слова: гемиплегическая мигрень, семейная гемиплегическая мигрень, мутации

Введение

Мигрень характеризуется клинической и этиологической гетерогенностью. Семейная гемиплегическая мигрень (СГМ) — редкая, тяжёлая форма мигрени с аурой с моногенным типом наследования, характеризующаяся развитием мышечной слабости различной выраженности во время ауры. Обратимый моторный дефицит при мигрени впервые описан J.M. Clarke [10] в 1910 г., а современное название и детальное описание СГМ было дано в 1953 г. C.W.M. Whitty [55]. Последующий анализ клинических случаев показал, что в семьях с СГМ отмечается аутосомно-доминантный тип наследования заболевания [6, 21, 25]. Эти наблюдения послужили основой активного поиска молекулярно-генетических основ развития СГМ, и в 90-х годах был обнаружен ген СГМ I типа, расположенный на хромосоме 19 [28], а затем еще два гена, регулирующих ионный транспорт и ответственных за развитие второго и третьего типов СГМ [11, 16], в настоящий момент выделяют и СГМ IV. В Международной классификации головных болей-2 (МКГБ-2) [1] представлены критерии СГМ и спорадической гемиплегической мигрени (таблица). Основным отличием этих двух форм является наличие (в случае с СГМ) по крайней мере, одного родственника первой или второй степени родства с аналогичной аурой, включающую преходящую мышечную слабость, тогда как при спорадической гемиплегической мигрени семейный анамнез отрицательный. В МКГБ-2 типы СГМ не выделены.

Распространённость СГМ чрезвычайно низка. Около 200 семей во всем мире страдают СГМ, и в литературе имеются данные еще около 200 пациентов со спорадической гемиплегической мигренью. Единственное популяционное исследование СГМ, проведённое в Дании, показало распространённость семейных форм, равную 0,003%, и спорадических форм, составляющую 0,002% [45, 47].

Клиническая картина

СГМ характеризуется развитием мышечной слабости (пареза) во время ауры. Продолжительность моторного дефицита может варьировать от нескольких минут до нескольких часов и даже дней. Большинство больных СГМ испытывает также приступы обычной мигрени [12, 23, 27, 41, 47, 49, 50]. Частота атак при СГМ чрезвычайно вариабельна и может колебаться от одного приступа в сутки до пяти за всю жизнь при первом типе. Двигательные симптомы всегда сопровождаются хотя бы одним симптомом ауры, наиболее часто — это чувствительные нарушения. Различные симптомы ауры развиваются медленно, в течение 20—30 мин, и возникают последовательно, как правило, в следующем порядке: зрительные — чувствительные — двигательные — речевые — базиллярные [41, 47, 48]. В отличие от МА при гемиплегической мигрени чаще вовлекается лицо, язык, стопа, нога и туловище [41, 47]. Согласно критериям МКГБ-2 продолжительность двигательных нарушений не должна превышать 24 ч, однако у 20% пациентов с СГМ I и II типов слабость может сохраняться в течение 2—3 суток, и существуют описания случаев, когда симптомы сохранялись на протяжении 4 недель [43]. Головная боль присутствует в каждом приступе у большинства пациентов (95%) [47]. Характеристики головной боли соответствуют типичному приступу мигрени без ауры. У пациентов с гемиплегической мигренью могут отмечаться и другие неврологические нарушения — как пароксизмальные, так и перманентные: тяжёлые приступы с развитием нарушения сознания, лихорадки, менингеальных симптомов, эпилептические приступы, галлюцинации, нарушения координации, задержка умственного развития [17, 19, 24, 35, 41, 54].

Гемиплегическая мигрень является противопоказанием к назначению специфических средств для купирования мигрени — триптанов, препаратов эрготамина и дигидроэрготамина [4, 41]. Все препараты для профи-

лактики распространённых форм мигрени могут быть использованы при гемиплегической мигрени. Обсуждается эффективность таких препаратов, как верапамил, ламотриджин, ацетазолamid [5, 26, 30, 34, 41].

Генетика семейной гемиплегической мигрени

В основе развития СГМ лежат мутации кодирующие ионные транспортеры генов *CACNA1A*, *ATP1A2* и *SCN1A*, что отражает генетическую гетерогенность СГМ.

Ген *CACNA1A* кодирует основную субъединицу высокопороговых вольтаж-зависимых нейрональных кальциевых каналов (Cav2.1), и его мутации вызывают развитие СГМ I типа (ОМIM: 141500). Основной функцией Cav2.1 является модуляция выхода преимущественно возбуждающих нейротрансмиттеров, как в нервно-мышечном синапсе, так и в центральных синапсах, в основном в мозжечке, стволе и коре мозга [9]. В настоящее время выявлено более 60 мутаций этого гена, которые могут проявляться различными фенотипическими вариантами — чистыми формами СГМ, сочетанием СГМ с мозжечковой атаксией различной степени выраженности или фатальной комой, связанной с тяжёлым отёком мозга [12, 39]. Мутации гена *CACNA1A* вызывают также развитие заболеваний, не связанных с СГМ — эпизодической атаксии 2-го типа [37], прогрессирующей атаксии [57], спиноцеребеллярной атаксии 6-го типа [58] и различных форм эпилепсии [29]. Развитие СГМ I типа обусловлено в основном миссенс-мутациями гена *CACNA1A* (50—75% семей) [13]. У 40% семей с СГМ I типа выявляется мутация, приводящая к аминокислотной замене Thr666Met (далее будут указываться положения замены в аминокислотной последовательности) [16]. Мутация Arg192Gln вызывает развитие «чистой» гемиплегической мигрени, а Ser218Leu — злокачественной формы с возникновением приступов ге-

миплегической мигрени в ответ на минимальную травму головы, которые часто осложняются глубокой комой [38]. Если гомозиготы Arg192Gln могут быть клинически здоровы, то гомозиготы Ser218Leu характеризуются наличием атаксии и у них высок риск внезапной смерти, обусловленной тяжёлыми эпилептическими приступами и отеком мозга [38, 53].

На клеточных моделях было показано, что различные мутации в гене *CACNA1A* вызывают разные варианты каналопатии: нарушение проводимости ионного канала, изменение его кинетики или структуры [8], что приводит к усилению тока ионов кальция через вольтажзависимые каналы. Изменённые кальциевые каналы открываются под воздействием меньшего уровня электрического напряжения по сравнению с диким типом, и ток ионов внутрь клетки происходит после меньшей степени деполяризации [38]. Более того, такие каналы дольше остаются открытыми по сравнению с диким типом. Наибольшая выраженность этих изменений отмечается при мутации Ser218Leu, характеризующейся наиболее тяжёлым клиническим фенотипом и является фактором риска развития тяжёлых атак с нарушением сознания [44]. Эти патофизиологические изменения и лежат в основе развития распространяющейся корковой депрессии (РКД), предположительно основного механизма инициации мигренозного приступа. В эксперименте с трансгенными мышами, несущими ген *CACNA1A* человека с мутацией Arg192Gln, было показано снижение порога развития РКД, а также повышение выделения глутамата при сохранности ингибирующего влияния ГАМК, что может обуславливать гипервозбудимость нейронов, возникновение и распространение РКД [53]. Предполагается, что вызванное триггерами повышение уровня калия, на пресинаптическом уровне приводит к деполяризации мембраны и активации Cav2.1 каналов, что ведет к деполяризации постсинаптической мембраны и снижает блокаду NMDA-рецепто-

Таблица

Диагностические критерии СГМ

A.	По меньшей мере два приступа, отвечающие критериям B и C
B.	Аура включает полностью обратимую мышечную слабость и по меньшей мере один из перечисленных ниже симптомов: 1. Полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна и полосы) и/или негативные (выпадение полей зрения) 2. Полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение) 3. Полностью обратимые нарушения речи
C.	По меньшей мере два симптома из нижеперечисленных: 1. Как минимум один симптом ауры постепенно развивается на протяжении пяти и более минут и/или различные симптомы ауры возникают последовательно на протяжении пяти минут и более 2. Каждый симптом имеет продолжительность пять и более минут, но не больше 60 мин 3. Головная боль, соответствующая критериям B-D мигрени без ауры (1.1), начинается во время ауры или в течение 60 мин после её начала
D.	По меньшей мере у одного родственника первой или второй степени родства имеются приступы, соответствующие критериям СГМ A-E
E.	Не связана с другими причинами

ров ионами магния. Выделение глутамата приводит к еще большей деполяризации постсинаптической мембраны и еще большему повышению ионов калия в межклеточном пространстве и таким образом возникает порочный круг. В норме существуют механизмы, позволяющие регулировать уровень межклеточного калия, в частности поглощение ионов K^+ клетками глии, тогда как при СГМ I типа отмечается недостаточность этого механизма. Также существуют доказательства, что Cav2.1 каналы играют также немаловажную роль в развитии центральной сенситизации [32]. Этот тип каналов обнаружен в нейронах околосинаптического серого вещества и вентромедиальных отделах продолговатого мозга, регулирующих проведение болевого импульса по тригеминальному пути [52]. Более того, было показано, что Cav2.1 каналы участвуют в регуляции выхода нейротрансмиттеров в периваскулярных окончаниях менингеальных афферентов [2].

Ген *ATPIA2* кодирует $\alpha 2$ субъединицу глиальной и нейрональной K^+/Na^+ -АТФазы, и мутации в этом гене приводят к развитию СГМ II типа (OMIM: 602481). Сейчас описано более 60 мутаций данного гена, в основном делеции и сдвиг рамки считывания. Мутации гена *ATPIA2* также обнаружены в семьях с базилярной мигренью и в двух семьях с мигренью без ауры [3, 51]. Снижение активности K^+/Na^+ -АТФазы приводит к нарушению обратного захвата клетками глии ионов калия и глутамата из синаптической щели, что приводит к медленному восстановлению нейрональной активности после возбуждения. Наиболее тяжёлый клинический фенотип отмечаются при мутациях Leu764Pro, Trp887Arg, Gly615Arg, характеризующихся полным исключением активности K^+/Na^+ -АТФазы [11]. При мутации Thr345Ala, вызывающей частичное снижение активности K^+/Na^+ -АТФазы, отмечается уменьшение аффинитета к межклеточному калию, более медленному току ионов K^+ из межклеточного пространства и более медленному восстановлению нейрона после возбуждения [42]. При мутациях Met731Thr и Arg689Gln снижается каталитический оборот, что также приводит к накоплению калия в межклеточном пространстве [38]. Получены мыши с нокаутом по гену *Atp1a2*, для которых показаны другие неврологические нарушения, включая тревогу, страх, нарушения обучения и двигательных функций [22].

Ген *SCN1A*, мутации в котором приводят к развитию СГМ III типа, кодирует структуру $\alpha 1$ -субъединицы формирующей пору вольтажзависимых натриевых каналов (Nav1.1) (OMIM: 609634). Этот тип ионных каналов представлен преимущественно в теле и проксимальной части дендритов ингибирующих вставочных нейронов [56]. Подобное специфическое расположение Nav1.1-каналов играет ключевую роль в развитии гипервозбудимости дендритов, важнейшего компонента синаптической передачи. На сегодняшний день обнаружено 5 мутаций этого гена в пяти семьях [41]. Мутация

Gln1489Lys приводит к ускорению восстановления после быстрой блокады Nav1.1-каналов, что вызывает повышение нейрональной возбудимости [15].

СГМ тип IV (OMIM: 607516). В ходе выявления групп сцепления, ассоциированных с СГМ, выявлен локус 1q31 [31]. Практически в той же группе сцепления (1q23.2) находится ген *ATPIA2* — СГМ II. Между тем в районе 1q25-q31 картирован ген *CACNA1E*, кодирующий основную субъединицу промежуточнопороговых вольтажзависимых нейрональных кальциевых каналов (Cav2.3). Данный тип каналов обнаружен в ганглийных клетках мозжечка и других нейронах. Его функции идентичны функции Cav2.1 — СГМ I. Пока остаётся неясным — обнаружена 1 группа сцепления (тогда речь должна идти о гене *ATPIA2*) или это 2 группы сцепления (*ATPIA2* и *CACNA1E*). Ответ на этот вопрос может дать либо более детальное картирование СГМ с неясной генетической причиной, либо молекулярно-генетический анализ гена *CACNA1E* у таких пациентов.

Эпилептические приступы описаны в 60 семьях пациентов с СГМ и со спорадическими случаями мутаций в генах *CACNA1A*, *ATPIA2* и *SCN1A* [41].

Существуют и другие генетические варианты СГМ пока не выделенные в отдельные типы:

- так, у мальчика с «чистой» гемиплегической мигренью была обнаружена мутация гена *SLC1A3*, кодирующего аминокислотную последовательность глиального переносчика глутамата *EAAT1* [20]. При мутации этого гена нарушается захват глутамата астроцитами;

- гомозиготная делеция гена *SLC4A4*, кодирующего котранспортер электрогенного бикарбоната натрия ($Na^+-HCO_3^-$) NBCe1 обнаружена у двух сестёр с гемиплегической мигренью, почечным тубулярным ацидозом и патологией глаз [14];

- мутации в гене *PRR2*, участвующего в регуляции активности белкового комплекса SNAP-25, также приводят к развитию гемиплегической мигрени, а также других пароксизмальных расстройств — пароксизмальной дискинезии, инфантильные судороги, пароксизмальный тортиколиз, эпизодическая атака [33]. Функция белкового комплекса SNAP-25 заключается в транспорте везикул с медиатором (например, с глутаматом, кальцитонин ген-родственным пептидом и др.) к синаптической щели, а предположительный механизм противомигренозного действия препаратов ботулинического токсина связан с блокадой белка SNAP-25.

Спорадическая гемиплегическая мигрень вызвана мутациями *de novo* или наследованием патологических аллелей от родителя с асимптомной СГМ [40], однако идентифицировать мутацию удастся менее чем у 20% пациентов [13]. Большинство спорадических случаев с мутациями *CACNA1A* и *ATPIA2* характеризуется тяжёлым течением и наличием других неврологических симптомов. 76% пациентов с мутацией *ATPIA2 de novo* характеризуются ранним началом заболевания.

Заключение

Генетическое тестирование в наибольшей степени показано пациентам с ранним началом спорадической гемиплегической мигрени. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических сообществ [7] генетическое тестирование на выявление наиболее часто встречающихся мутаций гена *CACNA1A* может использоваться для дифференциальной диагностики СГМ, но не является обязательным методом.

Список литературы

1. Международная классификация головных болей. 2-е изд-е (полная русскоязычная версия). — 2006. — 380 с.
2. Akerman S., Williamson D.J., Goadsby P.J. Voltage-dependent calcium channels are involved in neurogenic dural vasodilatation via a presynaptic transmitter release mechanism // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 140. — P. 558–566.
3. Ambrosini A., D’Onofrio M., Grieco G.S. et al. Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene // *Neurology.* — 2005. — Vol. 65. — P. 1826–1828.
4. Arto V., Nissila M., Wessman M. et al. Treatment of hemiplegic migraine with triptans // *Eur. J. Neurol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 1053–1056.
5. Athwal B.S., Lennox G.G. Acetazolamide responsiveness in familial hemiplegic migraine // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 40. — P. 820–821.
6. Bradshaw P., Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study // *Q. J. Med.* — 1965. — Vol. 34. — P. 65–85.
7. Burgundera J.-M., Finstererb J., Szolnoki Z. et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias // *European Journal of Neurology.* — 2010. — Vol. 17. — P. 641–648.
8. Cao Y.Q., Piedras-Renteria E.S., Smith G.B. et al. Presynaptic Ca²⁺ channels compete for channel type-preferring slots in altered neurotransmission arising from Ca²⁺ channelopathy // *Neuron.* — 2004. — Vol. 43. — P. 387–400.
9. Catterall W.A. Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release // *Cell Calcium.* — 1998. — Vol. 24. — P. 307–323.
10. Clarke J.M. On recurrent motor paralysis in migraine. With report of a family in which recurrent hemiplegia accompanied the attacks // *BMJ.* — 1910. — Vol. 1. — P. 1534–1538.
11. De Fusco M., Marconi R., Silvestri L. et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2 // *Nat. Genet.* — 2003. — Vol. 33. — P. 192–196.
12. de Vries B., Freilinger T., Vanmolkot K.R. et al. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine // *Neurology.* — 2007. — Vol. 69. — P. 2170–2176.
13. de Vries B., Haan J., Frants R.R. et al. Genetic biomarkers for migraine // *Headache.* — 2006. — Vol. 46. — P. 1059–1068.
14. de Vries B., Mamsa H., Stam A.H. et al. Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66. — P. 97–101.
15. Dichgans M., Freilinger T., Eckstein G. et al. Mutations in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine // *Lancet.* — 2005. — Vol. 336. — P. 371–377.
16. Ducros A., Diener C., Joutel A. et al. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — P. 89–98.

17. Elliott M.A., Peroutka S.J., Welch S., May E.F. Familial hemiplegic migraine, nystagmus, and cerebellar atrophy // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 39. — P. 100–106.
18. Eriksen M.K., Thomsen L.L., Andersen I. et al. Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura // *Cephalalgia.* — 2004. — Vol. 24. — P. 564–575.
19. Fitzsimons R.B., Wolfenden W.H. Migraine coma. Meningitic migraine with cerebral oedema associated with a new form of autosomal dominant cerebellar ataxia // *Brain.* — 1985. — Vol. 108. — P. 555–577.
20. Freilinger T., Koch J., Dichgans M. et al. A novel mutation in SLC1A3 associated with pure hemiplegic migraine // *J. Headache Pain.* — 2010. — Vol. 11. — P. 90.
21. Glista G.G., Mellinger J.F., Rooke E.D. Familial hemiplegic migraine // *Mayo Clin. Proc.* — 1975. — Vol. 50. — P. 307–311.
22. Gritz S.M., Radcliffe R.A. Genetic effects of ATP1A2 in familial hemiplegic migraine type II and animal models // *Hum. Genomics.* — 2013 — 7(1). — 8.
23. Hansen J.M., Thomsen L.L., Olesen J., Ashina M. Coexisting typical migraine in familial hemiplegic migraine // *Neurology.* — 2010. — Vol. 74. — P. 594–600.
24. Hayashi R., Tachikawa H., Watanabe R. et al. Familial hemiplegic migraine with irreversible brain damage // *Intern. Med.* — 1998. — Vol. 37. — P. 166–168.
25. Heyck H. Varieties of hemiplegic migraine // *Headache.* — 1973. — Vol. 12. — P. 135–142.
26. Hsu D.A., Stafstrom C.E., Rowley H.A. et al. Hemiplegic migraine: hyperperfusion and abortive therapy with intravenous verapamil // *Brain Dev.* — 2008. — Vol. 30. — P. 86–90.
27. Jensen T.S., de Fine Olivarius B., Kraft M., Hansen H.J. Familial hemiplegic migraine — a reappraisal and a long-term follow-up study // *Cephalalgia.* — 1981. — Vol. 1. — P. 33–39.
28. Joutel A., Bousser M.G., Biousse V. et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19 // *Nat. Genet.* — 1993. — Vol. 5. — P. 40–45.
29. Jouvenceau A., Eunson L.H., Spauschus A. et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 801–807.
30. Lampl C., Katsarava Z., Diener H.C., Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 76. — P. 1730–1732.
31. Lea R.A., Shepherd A.G., Curtain R.P. et al. A typical migraine susceptibility region localizes to chromosome 1q31 // *Neurogenetics.* — 2002. — Vol. 4. — P. 17–22.
32. Luvisetto S., Marinelli S., Panasiti M.S. et al. Pain sensitivity in mice lacking the cav2.1a1 subunit of P/Q-type Ca²⁺ channels // *Neuroscience.* — 2006. — Vol. 142. — P. 823–832.
33. Meneret A., Gaubert C., Riant F. et al. PRRT2 mutations and paroxysmal disorders // *Eur. J. Neurol.* — 2013.
34. Mjaset C., Russell M.B. Intravenous nimodipine worsening prolonged attack of familial hemiplegic migraine // *J. Headache Pain.* — 2008. — Vol. 9. — P. 381–384.
35. Neligan P., Harriman D.G., Pearce J. Respiratory arrest in familial hemiplegic migraine: a clinical and neuropathological study // *Br. Med. J.* — 1977. — Vol. 2. — P. 732–734.
36. Olesen J., Friberg L., Olsen T.S. et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks // *Ann. Neurol.* — 1990. — Vol. 28. — P. 791–798.
37. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4 // *Cell.* — 1996. — Vol. 87. — P. 543–552.
38. Pietrobon D. Biological science of headache channels // *Handb. Clin. Neurol.* — 2010. — Vol. 97. — P. 79–83.

39. Rajakulendran S., Kaski D., Hanna M.G. Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS // *Nat. Rev. Neurol.* — 2012. — Vol. 8. — P. 86–96.
40. Riant F., Ducros A., Ploton C. et al. De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine // *Neurology.* — 2010. — Vol. 75. — P. 967–972.
41. Russell M.B., Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis and management // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 457–470.
42. Segall L., Scanzano R., Kaunisto M.A. et al. Kinetic alterations due to a missense mutation in the Na,K-ATPase alpha2 subunit cause familial hemiplegic migraine type 2 // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 43692–43696.
43. Stam A.H., Luijckx G.J., Poll-The B.T. et al. Early seizures and cerebral oedema after trivial head trauma associated with the CACNA1A S218L mutation // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 80. — P. 1125–1129.
44. Stam A.H., Louter M.A., Haan J. et al. A long-term follow-up study of 18 patients with sporadic hemiplegic migraine // *Cephalalgia.* — 2011. — Vol. 31. — P. 199–205.
45. Terwindt G.M., Ophoff R.A., Haan J. et al. Familial hemiplegic migraine: a clinical comparison of families linked and unlinked to chromosome 19.DMG RG // *Cephalalgia.* — 1996. — Vol. 16. — P. 153–155.
46. Thomsen L.L., Ostergaard E., Romer S.F. et al. Sporadic hemiplegic migraine is an aetiologically heterogeneous disorder // *Cephalalgia.* — 2003. — Vol. 23. — P. 921–928.
47. Thomsen L.L., Eriksen M.K., Roemer S.F. et al. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria // *Brain.* — 2002. — Vol. 125. — P. 1379–1391.
48. Thomsen L.L., Olesen J. Sporadic hemiplegic migraine // *Cephalalgia.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1016–1023.
49. Thomsen L.L., Olesen J., Russell M.B. Increased risk of migraine with typical aura in probands with familial hemiplegic migraine and their relatives // *Eur. J. Neurol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 421–427.
50. Thomsen L.L., Ostergaard E., Olesen J., Russell M.B. Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine // *Neurology.* — 2003. — Vol. 60. — P. 595–601.
51. Todt U., Dichgans M., Jurkat-Rott K. et al. Rare missense variants in ATP1A2 in families with clustering of common forms of migraine // *Hum. Mutat.* — 2005. — Vol. 26. — P. 315–321.
52. Urban MO, Ren K, Sablad M et al. Medullary N-type and P/Q-type calci channels contribute to neuropathyinduced allodynia // *Neuroreport.* — 2005. — Vol. 16. — P. 563–566.
53. van Den Maagdenberg A, Terwindt G., Haas J. et al. Genetics of headaches // *Handb. Clin. Neurol.* — 2010. — Vol. 97. — P. 85–97.
54. Vanmolkot K.R., Stroink H., Koenderink J.B. et al. Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 ATP1A2 mutation // *Ann. Neurol.* — 2006. — Vol. 59. — P. 310–314.
55. Whitty C.W.M. Familial hemiplegic migraine // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1953. — Vol. 16. — P. 172–177.
56. Yu F.H., Mantegazza M., Westenbroek R.E. et al. Reduced sodium current in gabaergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy // *Nat. Neurosci.* — 2006. — Vol. 9. — P. 1142–1149.
57. Yue Q., Jen J.C., Nelson S.F. et al. Progressive ataxia due to a missense mutation in a calcium-channel gene // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 61. — P. 1078–1087.
58. Zhuchenko O., Bailey J., Donnay P. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the a1A-voltage-dependent calcium channel // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 15. — P. 62–69.

Hemiplegic migraine

Azimova J.E.^{1,2}, Klimov E.A.³, Skorobogatykh K.V.^{1,2},
Sergeev A.V.^{1,2}, Kokaeva Z.G.³, Tabeeva G.R.^{1,2}

¹ — Laboratory of Neurology and Clinical Neurophysiology, Department of Neuroscience, Scientific-Research Centre, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² — University headache clinic, Moscow, Russia

³ — Biological faculty of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Familial hemiplegic migraine is only one type of migraine with well-studied molecular genetic mechanism. This is a rare neurological disease of humans that is described only in 200 families worldwide and in sporadic forms. However, understanding of the molecular mechanisms of hemiplegic migraine expands our understanding of the etiology of classical migraine. In this review available to date information about the genetic basis of hemiplegic migraine, its clinical presentations and a brief overview of approaches to treatment are presented.

Key words: hemiplegic migraine, familial hemiplegic migraine, mutations