

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/26993> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Stam, Anine

Title: Genetics of migraine and related syndromes

Issue Date: 2014-06-26

A D D E N D U M

SUMMARY

NEDERLANDSE SAMENVATTING

LIST OF ABBREVIATIONS

LIST OF PUBLICATIONS

CURRICULUM VITAE

SUMMARY

In this thesis genetic aspects of migraine and related migraine syndromes were investigated. The research can be divided in three parts: the study of syndromes associated with Familial Hemiplegic Migraine (FHM), a monogenic variant of migraine (**Part I**); the study of a migraine-associated syndrome termed Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy (RVCL; later renamed CHARIOT) (**Part II**); and the study of migraine and comorbidity in a Dutch genetic isolate (**Part III**).

In *part one*, clinical genetic studies on FHM are described. FHM can present as pure FHM (only hemiplegic migraine attacks), or be accompanied by additional clinical features. Further insight in the associated clinical symptoms of FHM1 (caused by mutations in the *CACNA1A* gene) came from a study of four families with the R1347Q mutation (**Chapter 2**). The study reinforces the wide clinical spectrum of FHM1 including (trauma-triggered) hemiplegic migraine with and without ataxia, loss of consciousness and epilepsy. A direct implication of the study is that genetic screening in hemiplegic migraine patients should focus on screening for recurrent mutations, such as R1347Q, first.

In **Chapter 3** a monozygotic twin is described with clinical features of AHC (alternating hemiplegia of childhood) and FHM, which lead to difficulties in the differential diagnosis. By identifying a novel *de novo* mutation it became evident that FHM and *atypical* AHC may share pathophysiological mechanism that involves calcium channel dysfunction. It builds on a previous observation that a family with atypical AHC was shown to have an FHM2 (i.e., *ATP1A2*) mutation. Recently it was shown that the majority of AHC patients have *de novo* missense mutations in the related *ATP1A3* gene.

The clinical consequences of the S218L mutation in the *CACNA1A* gene were investigated in **Chapter 4**. *CACNA1A* S218L mutation can cause “early seizures and cerebral edema after trivial head trauma” (ESCEATHHT), at least in three of thirteen mutation carriers. These clinical features are at the extreme severe end of the FHM disease spectrum. Cerebellar ataxic symptoms and hemiplegia, the latter often being triggered by trivial head trauma, were present in the far majority of cases; seizures were reported in seven patients. The importance of the study is that *all* S218L mutation carriers are at *risk* for developing ESCEATHHT with its devastating consequences. In knock-in mice the S218L mutation increases the propensity for CSD and increases the risk of epilepsy and mild head trauma-triggered edema. This indicates that the same pathway, i.e., increased susceptibility for CSD, may cause the ESCEATHHT phenotype in humans.

In **Chapter 5** an *ATP1A2* mutation is described that causes FHM2 associated with febrile seizures. This study strengthens the concept of shared molecular pathways in migraine and epilepsy. Additional support for this link comes from the study described in **Chapter 6**. In the well-known “epilepsy gene” *SCN1A*, a third FHM3 mutation (i.e., L263V) was found in a Portuguese family, in which three out of five mutation carriers exhibited generalized epilepsy, in addition to FHM. The findings support the association of a wide continuum of episodic brain disorders with this gene.



In **chapter 7** the role of the *SCLIA3* gene, encoding the glutamate transporter EAAT1, in episodic ataxia (EA) families without a *CACNA1A* gene mutation, is explored. The EAAT1 protein is responsible for removal of glutamate from the synaptic cleft and herewith is involved in the same pathway as the *FHM1-3* genes. Reason to perform this study was given by publication of a sporadic patient with a P290R mutation in *SCLIA3* with severe episodic and progressive ataxia, seizures, alternating hemiplegia and migraine headache. A missense C186S mutation was identified in one of 20 tested EA probands. This mutation segregated in three affected family members. Clinical symptoms in these patients were much milder compared to the previously reported sporadic patient. This milder phenotype could be explained by functional analysis of the mutation, which showed only a modest dysfunctional glutamate transporter compared to the P290R mutation.

In *part two*, genetic and clinical studies on *TREX1*, the gene for Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy (RVCL) are described. The original three published RVCL families were known under different names: CerebroRetinal Vasculopathy (CRV), Hereditary Vascular Retinopathy (HVR), and Hereditary Endotheliopathy, Retinopathy, Nephropathy and Stroke (HERNS). The identification of *TREX1* mutations in all of them, indicated that the original names were reflections of the broad clinical spectrum of the RVCL syndrome (**Chapter 8**). RVCL mutations in the *TREX1* gene, encoding a 3'-5'-exonuclease, result in C-terminal truncated proteins that retain their exonuclease activity, but lose their normal perinuclear localization. The clinical spectrum of 78 mutation carriers of eleven RVCL families carrying five different *TREX1* mutations is presented in **Chapter 9**. RVCL was renamed CHARIOT (Cerebral Hereditary Angiopathy with vascular Retinopathy and Impaired Organ Function caused by *TREX1* Mutations) because this acronym better reflects the clinical spectrum of the disease and because leukodystrophy (indicated by the "L" in RVCL) is not the right term for the radiological and pathological cerebral abnormalities seen in this syndrome. It was demonstrated that the CHARIOT syndrome consisted of a broad range of clinical manifestations, without an apparent genotype-phenotype correlation, that include vascular retinopathy, focal neurological symptoms, cognitive and psychiatric complaints, migraine (mainly without aura) and systemic symptoms (renal and liver impairment, Raynaud's phenomenon). Neuroradiological abnormalities include punctate white matter lesions, contrast-enhancing intracerebral mass lesions and calcifications. Histopathology revealed a stenotic vasculopathy mainly in the brain and retina. In addition basement membrane abnormalities in the small vessels of the cerebral white matter and other organs were found, however the significance of this finding is unclear. How mutated truncated *TREX1* causes disease is unknown. In **chapter 10**, we investigated vascular properties and endothelial function in CHARIOT, compared to controls and patients with a second neurovascular migraine syndrome CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). The latter syndrome is pathologically characterized by degeneration of arteriolar vascular smooth muscle cells, which in CHARIOT is only marginally present. From the study it became clear that CHARIOT patients have endothelial function in conduit arteries, in contrast to CADASIL where vascular impairment seems to be due to defect in smooth muscle cell functioning in resistance arteries. Because of the overlapping clinical features, CHARIOT may serve a model for various common neurovascular disorders, such as vascular dementia and migraine.

The *third part* investigates comorbidity of common migraine with other diseases and describes how comorbidity may be helpful for genetic studies of migraine. **Chapter 11** describes the identification of migraine cases in a genetically isolated Dutch population; the Erasmus Rucphen Family (ERF) study. Genetic isolates may help to identify new genes because of reduced genetic and clinical heterogeneity. The use of endophenotypes may further reduce heterogeneity as it will result in more robust phenotypes.

In **Chapter 11** the co-occurrence of migraine and depression in ERF was investigated. There is a bidirectional association between migraine and depression which suggest a common etiology. Therefore it was also assessed whether shared genetic factors may underlie both diseases. In total, 360 migraine cases were ascertained: 209 of them had migraine without aura (MO), 151 had migraine with aura (MA). Odds ratios (OR) for depression in migraine patients were significantly increased, in particular for migraine with aura. Heritability estimates in migraine (subtypes) were significant and decreased after adjustment for symptoms of depression or use of antidepressant medication, in particular for MA. This confirms migraine to be a highly genetic disorder and indirectly that the bidirectional association between depression and migraine (and particularly in MA), at least in part, can be explained by shared genetic factors.

Migraine patients have an increased risk for ischemic stroke en possible also for other major cardiovascular diseases. This could be explained by a predisposition to atherosclerosis caused by an unfavorable cardiovascular risk profile. Therefore, in **chapter 12** various markers for atherosclerosis (i.e., Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness, and Ankle Brachial Index) were assessed in migraine patients and controls from the ERF study. It was concluded that migraineurs have no increased risk for central or peripheral atherosclerosis, making it an unlikely explanation for the relation between migraine and ischemic cardiovascular events. Other suggested mechanisms, such as a general endothelial dysfunction, increased susceptibility to CSD or a shared genetic susceptibility, should be considered.

Chapter 13 places clinical and genetic findings from the previous chapters in a broader perspective. Pathophysiological mechanisms for the various migraine syndromes and its value as a model for common migraine are discussed, as well as the potential for comorbidity of common migraine (endophenotypes) in the identification of novel migraine genes and pathways.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift onderzoekt genetische aspecten van migraine en gerelateerde migraine syndromen. Het onderzoek is opgedeeld in drie delen: onderzoek naar syndromen geassocieerd met Familiäre Hemiplegische Migraine (FHM), een monogenetische migraine variant (**deel 1**); onderzoek naar een syndroom gepaard gaande met migraine genaamd Retinale Vasculopathie met Cerebrale Leukodystrofie (RVCL, later genoemd CHARLOTTE) (**deel 2**); en onderzoek naar migraine en comorbiditeit in een Nederlands genetische isolaat (**deel 3**).

Deel 1 behandelt klinisch genetisch onderzoek naar FHM. FHM kan zich uiten als puur FHM (alleen aanvallen van hemiplegische migraine) of kan gepaard gaan met bijkomende klinische verschijnselen. Meer inzicht in de klinische symptomen die samengaan met FHM1 (veroorzaakt door mutaties in het *CACNA1A*-gen) werd verkregen door bestudering van vier families met de mutatie R1347Q (**hoofdstuk 2**). De studie benadrukt het brede klinisch spectrum van FHM1, inclusief (door hoofdtrauma uitgelokte) aanvallen van hemiplegische migraine met of zonder ataxie, stoornis in het bewustzijn en epilepsie. Een directe implicatie van deze studie is dat bij genetische screening van hemiplegische migraine patiënten eerst gescreend moet worden op terugkerende, zogenoemde *recurrent* mutaties, zoals R1347Q, alvorens het gehele gen te screenen.

In **hoofdstuk 3** wordt een monozygote tweeling beschreven met een combinatie van klinische verschijnselen van AHC (alternerende hemiplegie op de kinderleeftijd) en FHM, waardoor de differentiële diagnostiek lastig was. Door identificatie van een nieuwe *de novo*-mutatie werd duidelijk dat FHM en deze atypische AHC een gedeeld pathofysiologisch mechanisme lijken te hebben waarbij disfunctie van calciumkanalen een rol speelt. Het onderzoek borduurt voort op voorgaand onderzoek waarbij een familie met atypische AHC een FHM2- (*ATPIA2*-)mutatie bleek te hebben. Recent werd aangetoond dat de meerderheid van AHC patiënten mutaties in het, aan *ATPIA2* verwante, *ATPIA3*-gen hebben.

De klinische consequenties van de S218L-mutatie in het *CACNA1A*-gen worden onderzocht in **hoofdstuk 4**. De *CACNA1A*-S218L-mutatie veroorzaakte in tenminste 3 van de 13 mutatiedragers “vroege convulsies en cerebraal oedeem na triviaal hoofd trauma” (ESCEATHHT). Deze klinische kenmerken vormen de meest ernstige variant van van het FHM-ziektespectrum. In de meerderheid van de gevallen was cerebellaire ataxie en hemiplegie aanwezig, dit laatste vaak uitgelokt door triviaal hoofdtrauma; in zeven patiënten bleken convulsies voor te komen. Het belang van de studie is dat alle S218L-mutatie dragers risico hebben op de ontwikkeling van ESCEATHHT met uitermate ernstige consequenties. *cacna1a*-S218L-knock-in-muizen hebben een verhoogde gevoeligheid voor CSD (cortical spreading depression) en een verhoogd risico op epilepsie en cerebraal oedeem uitgelokt door hoofdtrauma. Dit duidt erop dat eenzelfde mechanisme, nl. een verhoogde gevoeligheid voor CSD, ESCEATHHT kan veroorzaken in mensen.

Hoofdstuk 5 spits zich toe op een *ATPIA2*-mutatie die FHM2 en koortsconvulsies veroorzaakt. Dit onderzoek draagt bewijs aan voor het concept van gedeelde moleculaire mechanismen tussen migraine en epilepsie. In **hoofdstuk 6** wordt de link tussen migraine en epilepsie verder bekrachtigd. In het *SCN1A* ‘epilepsie’ gen werd een derde FHM3 mutatie

(i.e., L283V) gevonden in een Portugese familie, waarin 3 van de 5 mutatie dragers, naast FHM ook generaliseerde epilepsie aanvallen hadden. De bevindingen bevestigen dat een breed continuüm van episodische aandoeningen met dit gen geassocieerd zijn.

In **hoofdstuk 7** wordt de rol onderzocht van het *SCLIA3*-gen bij episodische ataxie (EA) families die geen mutatie hebben in het *CACNA1A*-gen. Het *SCLIA3*-gen codeert voor de glutamaat transporter EAAT1. Dit EAAT1-eiwit is verantwoordelijk voor de verwijdering van glutamaat uit de synaptische spleet en past daarmee in eenzelfde mechanisme als de drie FHM-genen. Aanleiding tot de studie was publicatie van een sporadische patiënt met een P290R mutatie in *SCLIA3* met ernstige episodische en progressieve ataxie, convulsies, alternerende hemiplegie en migraineuse hoofdpijn. Een missense C186S mutatie werd geïdentificeerd in 1 van de 20 geteste episodische ataxie patiënten. Deze segregeerde in drie familieleden met EA. De klinische symptomen in deze patiënten zijn veel milder dan die van de eerder gerapporteerde sporadische patiënt. Functionele analyse van de P290R mutatie liet een beperktere dysfunctie van de glutamaattransporter zien, dan de eerder beschreven P290R-mutatie, correlerend met de mildere klinische verschijnselen.

Deel 2 behandelt genetisch en klinisch onderzoek naar *TREX1*, het gen voor retinale vasculopathie met cerebrale leukodystrofie. Eerder gepubliceerde RVCL families waren bekend onder verschillende ziekte namen: CerebroRetinale Vasculopathie (CRV), Hereditaire Vasculaire Retinopathie (HVR) en Hereditaire endotheliopathie, Retinopathie, Nefropathie en Beroerte (HERNS). De identificatie van *TREX1* mutaties in deze drie families liet zien dat de originele ziekte namen het brede klinische spectrum geassocieerd met het RVCL syndroom reflecteerden (**hoofdstuk 8**). RVCL-mutaties in het *TREX*-gen, coderend voor het 3'-5' exonuclease, resulteren in C-terminaal getrunceerde eiwitten die hun exonuclease activiteit behouden, maar hun normale perinucleaire lokalisatie verliezen. In **hoofdstuk 9** wordt het klinisch spectrum van 78 mutatiedragers uit 11 RVCL families onderzocht. RVCL werd CHARIOT (cerebrale erfelijke angiopathie met vasculaire retinopathie en disfunctionerende andere organen veroorzaakt door *TREX1* gen mutaties) genoemd omdat dit acronym een betere reflectie geeft van het klinisch spectrum van deze aandoening en omdat leukodystrofie (de "L" in RVCL) niet de juiste beschrijving geeft van de afwijkingen die gezien worden bij beeldvorming en pathologische anatomisch onderzoek van de hersenen. Er werd aangetoond dat het RVCL syndroom bestaat uit een breed spectrum van klinische manifestaties, zonder een duidelijke genotype phenotype correlatie, namelijk vasculaire retinopathie, focaal neurologische symptomen, cognitieve en psychiatrische klachten, migraine (grotendeels zonder aura) en systemische symptomen (nierfunctie stoornissen, verhoging van leverenzymen, het fenomeen van Raynaud). Neuroradiologische afwijkingen bestaan onder andere uit witte stof laesies, intracerebrale ruimte innemende aankleurende processen en calcificaties. Histopathologisch onderzoek laat een stenoserende vasculopathie zien, met name in de hersenen en retina. Tevens wordt een afwijkende basaal membraan in vaten in het brein maar ook in andere organen (waaronder de nier) gevonden, echter de betekenis hiervan is onduidelijk. In **hoofdstuk 10** werd onderzoek gedaan naar vasculaire eigenschappen en endotheel functie van CHARIOT patiënten en vergeleken met gezonde controles en een tweede neurovasculair migraine syndroom, namelijk CADASIL (cerebrale autosomaal dominante arteriopathie

met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie). Het laatst genoemde syndroom wordt pathologisch ondermeer gekarakteriseerd door degeneratie van gladde spiercellen van arteriolen, dit in tegenstelling tot CHARIOT waar dit maar marginaal aanwezig is. Uit de studie werd duidelijk dat CHARIOT patiënten endotheliale dysfunctie van grote vaten hebben, in tegenstelling tot CADASIL patiënten waarbij de stoornis in vasculaire functie lijkt te worden veroorzaakt door een defect in functioneren van gladde spiercellen in kleine vaten. Vanwege overlappende klinische symptomen, zou CHARIOT een model kunnen vormen voor meer voorkomende neurovasculaire ziekten zoals vasculaire dementie en migraine.

Deel 3 onderzoekt comorbiditeit van migraine met andere ziekten en beschrijft hoe comorbiditeit behulpzaam kan zijn bij genetisch onderzoek naar migraine. **Hoofdstuk 11** beschrijft de identificatie van migraine patiënten in een Nederlands genetisch isolaat, het Erasmus Rucphen familieonderzoek (ERF). Genetische geïsoleerde populaties zouden kunnen helpen bij de identificatie van genen omdat zowel de heterogeniteit van genen als omgevingsfactoren kleiner is. Het gebruik van endophenotypen kan de heterogeniteit verder kunnen reduceren omdat het resulteert in meer robuustere fenotypen.

Hoofdstuk 11 gaat over de comorbiditeit van migraine en depressie in ERF. Er is een bidirectionale relatie tussen migraine en depressie, wat een gedeelde etiologie suggereert. Daarom werd onderzocht of er gedeelde genetische risicofactoren zijn tussen beide ziekten. In totaal werden er 360 migraine patiënten geïdentificeerd: 209 hadden migraine zonder aura, 151 migraine met aura. De odds ratios (OR) voor depressie in migraine patiënten was significant verhoogd, in het bijzonder voor migraine met aura. Heritabiliteits-schattingen voor migraine (subtypen) waren significant en verminderden na correctie voor depressieve symptomen of gebruik van antidepressiva, in het bijzonder voor migraine met aura. Dit bevestigt dat migraine een grote genetische component heeft en indirect dat de bidirectionele associatie tussen depressie en migraine (in het bijzonder MA), tenminste ten dele, kan worden verklaard door gedeelde genetische factoren.

Migraine patiënten hebben ook een verhoogd risico op het krijgen van een herseninfarct en mogelijk op andere cardiovasculaire aandoeningen. Een predispositie voor het ontwikkelen van atherosclerose door een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel zou een mogelijke verklaring kunnen zijn. Daarom werden in **hoofdstuk 12** diverse markers voor atherosclerose (pulse wave velocity (PWV), Intima Media dikte (IMT) en Enkel arm index (ABI)) onderzocht in migraine patiënten en controles uit ERF. Hieruit bleek dat migraineurs geen verhoogd risico hebben op centrale of perifere atherosclerose, waardoor het een onwaarschijnlijk verklaring wordt voor de relatie tussen migraine en ischemisch cardiovasculaire ziekten. Andere mechanismen, zoals endotheel dysfunctie, verhoogde gevoeligheid voor CSD of een gedeelde genetische gevoeligheid moeten worden overwogen.

Hoofdstuk 13 ten slotte plaatst de klinische en genetische bevindingen uit voorgaande hoofdstukken in een breder perspectief. Pathofysiologische mechanismen voor de verschillen migraine syndromen en de waarde als model voor het veel voorkomende migraine met en zonder aura worden besproken, evenals het potentieel voor de comorbiditeit van complex genetische migraine (endophenotypen) bij de identificatie van nieuwe migraine genen en mechanismen.

LIST OF ABBREVIATIONS

AIx	augmentation Index
AHC	alternating hemiplegia of childhood
AGS	Aicardi-Goutière syndrome
ATP	adenosine tri-phosphate
BFIC	benign familial infantile convulsions
CADASIL	cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CGRP	calcitonin-gene related peptide
DNA	deoxyribonucleic acid
CNS	central nervous system
CRV	cerebrovascular retinopathy
CSD	cortical spreading depression
CHARIOT	cerebral hereditary angiopathy with vascular retinopathy and impaired organ function caused by <i>TREX1</i> mutations
DBF	dermal blood flow
EA	episodic ataxia
EAAT1	excitatory amino acid transporter 1
EEG	electroencephalogram
ERF	Erasmus Rucphen Family (study)
ESCEATH	early seizures and cerebral edema after trivial head trauma
FMD	flow-mediated dilatation
FHM	familial hemiplegic migraine
FP	fluorescent protein
GEFS+	generalized epilepsy with febrile seizures plus
GWAS	genome-wide association study
HERNS	hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and stroke
HVR	hereditary vascular retinopathy
IHS	International Headache Society
ICHD	international classification of headache disorders
KI	knock-in
LDPI	laser doppler perfusion imaging
LD	linkage disequilibrium
LOD	logarithm of odds
MA	migraine with aura
MO	migraine without aura
MRI	magnetic resonance imaging
NTG	nitroglycerin
NO	nitric oxide
PCR	polymerase chain reaction
PWA	pulse wave analysis

PWV	pulse wave velocity
RVCL	retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy
SCA6	spinocerebellar ataxia type 6
SHM	sporadic hemiplegic migraine
SMEI	severe myoclonic epilepsy of infancy
SNP	single nucleotide polymorphism
TGVS	trigeminal vascular system
TREX1	three prime repair exonuclease 1
TNC	trigeminal nucleus caudalis
TRPV1	transient receptor potential vanilloid type I receptor
VSMCs	vascular smooth muscle cells
WMH	white matter hyperintensities
WT	wild type

LIST OF PUBLICATIONS

1. Weller CM, Pelzer N, de Vries B, López MA, De Fàbregues O, Pascual J, Arroyo MA, Koelewijn SC, [Stam AH](#), Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. Two novel SCN1A mutations identified in families with familial hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2014 Apr 4. [Epub ahead of print, PMID 24707016]
2. Pelzer N, [Stam AH](#), Carpay JA, de Vries B, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Haan J, Terwindt GM. Efficacy of sodium valproate and lamotrigine in Familial Hemiplegic Migraine type 2. *Cephalalgia* 2014 Jan 17. [Epub ahead of print, PMID:24443394]
3. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, Kallela M, Malik R, de Vries B, Terwindt G, Medland SE, Todt U, McArdle WL, Quaye L, Koiranen M, Ikram MA, Lehtimäki T, [Stam AH](#), Ligthart L, Wedenoja J, Dunham I, Neale BM, Palta P, Hamalainen E, Schürks M, Rose LM, Buring JE, Ridker PM, Steinberg S, Stefansson H, Jakobsson F, Lawlor DA, Evans DM, Ring SM, Färkkilä M, Artto V, Kaunisto MA, Freilinger T, Schoenen J, Frants RR, Pelzer N, Weller CM, Zielman R, Heath AC, Madden PA, Montgomery GW, Martin NG, Borck G, Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Williams FM, Hartikainen AL, Pouta A, van den Ende J, Uitterlinden AG, Hofman A, Amin N, Hottenga JJ, Vink JM, Heikkilä K, Alexander M, Muller-Myhsok B, Schreiber S, Meitinger T, Wichmann HE, Aromaa A, Eriksson JG, Traynor BJ, Trabzuni D, Rossin E, Lage K, Jacobs SB, Gibbs JR, Birney E, Kaprio J, Penninx BW, Boomsma DI, van Duijn C, Raitakari O, Jarvelin MR, Zwart JA, Cherkas L, Strachan DP, Kubisch C, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Dichgans M, Wessman M, Smith GD, Stefansson K, Daly MJ, Nyholt DR, Chasman DI, Palotie A; North American Brain Expression Consortium; UK Brain Expression Consortium; International Headache Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics* 2013;45:912-7.
4. Pelzer N, [Stam AH](#), Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis and treatment. *Current Treatment Options in Neurology* 2013;15:13-28.
5. [Stam AH](#), Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, van Duijn CM, Terwindt GM. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia* 2013;33:228-35.
6. van Oosterhout WP, Weller CM, [Stam AH](#), Bakels F, Stijnen T, Ferrari MD, Terwindt GM. Validation of the web-based LUMINA questionnaire for recruiting large cohorts of migraineurs. *Cephalalgia* 2011;31:359-67.
7. Geerlings RP, Koehler PJ, Haane DY, [Stam AH](#), de Vries B, Boon EM, Haan J. Head tremor related to CACNA1A mutations. *Cephalalgia* 2011;31:1315-9.
8. [Stam AH](#), Louter MA, Haan J, de Vries B, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD, Terwindt GM. A long-term follow-up study of 18 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2011;31:199-205.
9. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, Nyholt DR, Dimas AS, Freilinger T, Müller-Myhsok B, Artto V, Inouye M, Alakurtti K, Kaunisto MA, Hämäläinen E, de Vries B, [Stam AH](#), Weller CM, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Goebel I, Borck G, Göbel H, Steinberg S, Wolf C, Björnsson A, Gudmundsson G, Kirchmann M, Hauge A,



- Werge T, Schoenen J, Eriksson JG, Hagen K, Stovner L, Wichmann HE, Meitinger T, Alexander M, Moebus S, Schreiber S, Aulchenko YS, Breteler MM, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Tikka-Kleemola P, Vepsäläinen S, Lucae S, Tozzi F, Muglia P, Barrett J, Kaprio J, Färkkilä M, Peltonen L, Stefansson K, Zwart JA, Ferrari MD, Olesen J, Daly M, Wessman M, van den Maagdenberg AM, Dichgans M, Kubisch C, Dermitzakis ET, Frants RR, Palotie A; International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nature Genetics* 2010;42:869-73.
10. Stam AH, de Vries B, Janssens AC, Vanmolkot KR, Aulchenko YS, Henneman P, Oostra BA, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, van Duijn CM, Terwindt GM. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. *Neurology* 2010;74:288-94.
 11. de Vries B, Stam AH, Kirkpatrick M, Vanmolkot KR, Koenderink JB, van den Heuvel JJ, Stunnenberg B, Goudie D, Shetty J, Jain V, van Vark J, Terwindt GM, Frants RR, Haan J, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine is associated with febrile seizures in an FHM2 family with a novel de novo ATP1A2 mutation. *Epilepsia* 2009;50:2503-4.
 12. Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Terwindt GM. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia* 2009;29:1006-17.
 13. Stam AH*, Luijckx GJ*, Poll-Thé BT*, Ginjaar IB, Frants RR, Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. Early seizures and cerebral oedema after trivial head trauma associated with the CACNA1A S218L mutation. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2009;80:1125-9.
 14. Castro MJ, Stam AH, Lemos C, de Vries B, Vanmolkot KR, Barros J, Terwindt GM, Frants RR, Sequeiros J, Ferrari MD, Pereira-Monteiro JM, van den Maagdenberg AM. First mutation in the voltage-gated Nav1.1 subunit gene SCN1A with co-occurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2009;29:308-13.
 15. de Vries B*, Mamsa H*, Stam AH*, Wan J, Bakker SL, Vanmolkot KR, Haan J, Terwindt GM, Boon EM, Howard BD, Frants RR, Baloh RW, Ferrari MD, Jen JC, van den Maagdenberg AM. Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake. *Archives of Neurology* 2009;66:97-101.
 16. de Vries B*, Stam AH*, Beker F*, van den Maagdenberg AM, Vanmolkot KR, Laan L, Ginjaar IB, Frants RR, Lauffer H, Haan J, Haas JP, Terwindt GM, Ferrari MD. CACNA1A mutation linking hemiplegic migraine and alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia* 2008;28:887-91.
 17. Stam AH, van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Genetics of migraine: an update with special attention to genetic comorbidity. *Current Opinion in Neurology* 2008;21:288-93.
 18. Stam AH, Vanmolkot KR, Kremer HP, Gärtner J, Brown J, Leshinsky-Silver E, Gilad R, Kors EE, Frankhuizen WS, Ginjaar HB, Haan J, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Terwindt GM. CACNA1A R1347Q: a frequent recurrent mutation in hemiplegic migraine. *Clinical Genetics* 2008;74:481-5.

19. Haan J, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Stam AH, Ferrari MD. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2008;28:105-13.
20. de Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KR, Koenderink JB, Stam AH, Terwindt GM, Babini E, van den Boogerd EH, van den Heuvel JJ, Frants RR, Haan J, Pusch M, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Dichgans M. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology* 2007;69:2170-6.
21. Castro MJ, Stam AH, Lemos C, Barros J, Gouveia RG, Martins IP, Koenderink JB, Vanmolkot KR, Mendes AP, Frants RR, Ferrari MD, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, van den Maagdenberg AM. Recurrent ATP1A2 mutations in Portuguese families with familial hemiplegic migraine. *Journal of Human Genetics* 2007;52:990-8.
22. Richards A*, van den Maagdenberg AM*, Jen JC*, Kavanagh D*, Bertram P, Spitzer D, Liszewski MK, Barilla-Labarca ML, Terwindt GM, Kasai Y, McLellan M, Grand MG, Vanmolkot KR, de Vries B, Wan J, Kane MJ, Mamsa H, Schäfer R, Stam AH, Haan J, de Jong PT, Storimans CW, van Schooneveld MJ, Oosterhuis JA, Gschwendter A, Dichgans M, Kotschet KE, Hodgkinson S, Hardy TA, Delatycki MB, Hajj-Ali RA, Kothari PH, Nelson SF, Frants RR, Baloh RW, Ferrari MD, Atkinson JP. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nature Genetics* 2007;39:1068-70.
23. Vanmolkot KR*, Stam AH*, Raman A, Koenderink JB, de Vries B, van den Boogerd EH, van Vark J, van den Heuvel JJ, Bajaj N, Terwindt GM, Haan J, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. First case of compound heterozygosity in Na,K-ATPase gene ATP1A2 in familial hemiplegic migraine. *European Journal of Human Genetics* 2007;15:884-8.
24. Vanmolkot KR, Babini E, de Vries B, Stam AH, Freilinger T, Terwindt GM, Norris L, Haan J, Frants RR, Ramadan NM, Ferrari MD, Pusch M, van den Maagdenberg AM, Dichgans M. The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. Mutation in brief #957. *Human Mutation* 2007;28:522-30.
25. De Vries B, Haan J, Stam AH, Vanmolkot KR, Stroink H, Laan LA, Gill DS, Pascual J, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Alternating Hemiplegia of Childhood: no mutations in the glutamate transporter gene EAAT1. *Neuropediatrics* 2006;37:302-4.
26. Vanmolkot KR, Stroink H, Koenderink JB, Kors EE, van den Heuvel JJ, van den Boogerd EH, Stam AH, Haan J, de Vries BB, Terwindt GM, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 ATP1A2 mutation. *Annals of Neurology* 2006;59:310-4.
27. Di Rosa G, Spano M, Postorino G, Ferrari MD, Stam AH, Sgro DL, Mannarino E, Bonsignore M, Tortorella G. Alternating hemiplegia of childhood successfully treated with topiramate: 18 months of follow up. *Neurology* 2006;10:146.
28. Stam AH, Haan J, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Migraine: new treatment options from molecular biology. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2005;5: 653-61.

* Authors contributed equally.

CURRICULUM VITAE

Anine Henrike Stam was born on November 7, 1979 in Den Helder. She attended secondary school at “Scholengemeenschap Nieuwediep”. In 1998 she started to study Biomedical Sciences and she passed her propaedeutic level examination in 1999 cum laude. As part of the Leiden University “Program for Excellent Students”, she combined this study with a Medicine study since 2000. In 2002 she obtained her Master degree in Medicine, in 2004 her Medical degree (cum laude) and in 2005 her Master degree in Biomedical Sciences. As part of her studies she participated in a research project concerning the role of the thalamus in the trigeminovascular system in migraine at the Institute of Neurology, Queen Square, London, supervised by prof. P. J. Goadsby. During this project she also learned about the clinical aspects of headache disorders at the outpatient’s headache service of The National Hospital for Neurology and Neurosurgery. From 2005 to 2009 she worked as a research-physician at the departments of Neurology and Human Genetics of Leiden University Medical Center (LUMC). The results of this research are described in this thesis. During her PhD training she received an AGIKO-stipendium from the Netherland Organization for Scientific Research (NWO) entitled “TREX1 in migraine and other neurovascular disorders”. In 2009, she started as a resident in neurology at the department of Neurology of LUMC (Prof.dr. R.A.C. Roos). She hopes to qualify as a neurologist by April 2015.

