



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Migraine and brain changes**

Meinders, I.H.

### **Citation**

Meinders, I. H. (2018, February 15). *Migraine and brain changes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/61147>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/61147>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:  
<http://hdl.handle.net/1887/61147>

**Author:** Meinders, I.H.

**Title:** Migraine and brain change

**Issue Date:** 2018-02-15

# Chapter 8

## Nederlandse samenvatting en conclusies

Het doel van dit proefschrift was het onderzoeken van de prevalentie en progressie van veranderingen in de hersenen van migrainepatiënten uit de algemene bevolking in de longitudinale CAMERA-2 studie (Cerebral Abnormalities in Migraine an Epidemiological Risk Analysis-study). Daarnaast is gekeken naar mogelijke oorzaken en consequenties van deze veranderingen. In het kader van mogelijke consequenties is het cognitief en cerebellair functioneren van de migrainepatiënten en controles in kaart gebracht.

Hoofdstuk 2 beschrijft de prevalentie en progressie van hersenlesies, vastgesteld door middel van MRI, en de relatie met cognitief functioneren. We hebben aangetoond dat, na 9 jaar follow-up, er bij mannen geen verband is tussen migraine en aanwezigheid noch progressie van diverse typen hersenlesies. Bij vrouwen met migraine is er echter een grotere incidentie van diepe witte stof afwijkingen. Migraine ernstmaten – aantal aanvallen, de duur, de frequentie ervan – houden geen verband met de mate van progressie. Progressie van witte stof afwijkingen werd vooral gezien als nieuwe lesies, minder vaak waren het groter wordende reeds bestaande lesies. Voor wat betreft de periventriculair gelegen witte stof afwijkingen: hierin was geen verschil tussen migraine en controle deelnemers. Ook infratentoriële hyperintensiteiten zagen we vaker bij vrouwen met migraine dan controles. Er werd echter ook hier geen relatie aangetoond met migraine aura of migraine-ernst. Tijdens de follow-up periode bleken tien mensen met migraine en geen enkele controle proefpersoon nieuwe infarcten ontwikkeld te hebben in het posterieure stroomgebied. We concluderen dat het hebben van migraine een risicofactor is voor de aanwezigheid en progressie van deze typen hersenlesies bij vrouwen in de algemene bevolking.

Het verband tussen ijzer en het brein in het algemeen en ijzer in migraine-hersenen in het bijzonder wordt beschreven in hoofdstuk 3. Het lijkt alsof (de pijn van) herhaaldelijk optredende migraineaanvallen geassocieerd is met een hogere ijzerconcentratie in verschillende structuren van de hersenen die betrokken zijn bij centrale pijnverwerking en migrainepathologie. Het precieze mechanisme is niet duidelijk. In hoofdstuk 4 is gekeken naar de aanwezigheid van ijzer en ijzerstapeling in de basale ganglia van de CAMERA-deelnemers door middel van metingen van de T2-waarden op MRI tijdens baseline en follow-up. Migrainepatiënten onder de 50 jaar hadden namelijk op baseline afgenomen T2-waarden, suggestief voor op een verhoogde ijzerdepositie, in diverse diepe hersenkernen. Na 9 jaar bleken T2-waarden van de meeste van die kernen echter toegenomen te zijn – in plaats van de verwachte verdere afname. Daarbij werd er bij follow-up geen verschil meer gevonden tussen migrainepatiënten en controles, in min of meer dezelfde groep deelnemers. Verschillende mogelijke verklaringen voor deze bevindingen worden besproken in dit hoofdstuk. Eén mogelijkheid is dat de verouderingsgebonden toename van signaal de ijzergelateerde afname van het signaal tegenwerkt of verbloemt.

Hoofdstuk 5 beschrijft de structurele hersenveranderingen in het CAMERA-cohort gemeten door middel van voxel-based-morphometry. Region-of-interest analyses – gebaseerd op eerder werk in dit veld – lieten in de visuele gebieden V3 en V5 van de

rechter occipitale cortex kleinere grijze stof volumes zien in migrainepatiënten vergeleken met controles. Dit hoofdstuk beschrijft mogelijke verklaringen voor deze bevindingen, zoals dat deze hersenveranderingen veroorzaakt kunnen zijn door aanpassingen als reactie op chronische pijn, hyperexcitabiliteit, verstoorde metabole homeostase in de hersenen en veranderingen in lokale neurotransmittersamenstelling.

In hoofdstukken 2-5 zijn diverse migraine-gerelateerde hersenveranderingen beschreven. Een logische verklaring voor het optreden van deze schade lijkt ischemie tijdens de hoofdpijnaanvallen. Ischemie kan echter niet alle bevindingen verklaren en het lijkt erop dat er ook een meer chronische oorzaak is voor de veranderingen, zoals (i) een versterkte bloedplaatjesaggregatie of staat van ontsteking als gevolg van endotheeldysfunctie, of (ii) herhaaldelijk optreden van paradoxale (micro-)embolieën als gevolg van rechts-links-shunting.

Hoofdstuk 6 beschrijft de prevalentie van een rechts-links-shunt (RLS) en de relatie met ischemische hersenlesies en migraine persistence (=migraineaanvallen blijven houden bij het ouder worden). Bij de migrainepatiënten met aura werd er een hogere prevalentie van RLS gevonden en bovendien bleken spontane shunts geassocieerd te zijn met migraine persistence. Valsalva-geïnduceerde RLS, met name de grotere shunts, kwamen vaker voor bij migraineurs met aura dan bij controles of dan bij migraineurs zonder aura. Degenen die zowel migraine met aura als een spontane shunt hadden, bleken een groter risico te hebben op het houden van migraineaanvallen op oudere leeftijd. Los van het hebben van migraine bleken degenen met een RLS vaker een infratentorieel infarct te hebben dan degenen zonder RLS. Migraine met aura en RLS zijn comorbiditeiten, maar het onderliggende mechanisme is niet duidelijk. Cerebrale emboliën kunnen wellicht migrainesymptomen veroorzaken, hoewel dit zeldzaam is. Er is tot op heden geen overtuigend bewijs dat het sluiten van een RLS invloed heeft op de migraine aanvalsfrequentie.

Hebben de in migrainepatiënten aangetoonde hersenlesies functionele consequenties? Vanwege de hogere prevalentie van infarcten bij migraine specifiek in het cerebellum, hebben we in het CAMERA-cohort gekeken naar het cerebellair functioneren van de deelnemers door middel van een gedegen cerebellaire testbatterij (Koppen, Palm-Meinders et al. Cephalgia 2017). De domeinen van fijne motoriek (Purdue Pegboard), ruimtelijk inzicht (block-design test), motorisch leren (prisma adaptatie test), geconditioneerde respons leren en executieve functie (eyeblink conditioning test) en balans (body-sway test) zijn geanalyseerd. Migraineurs en controles bleken vergelijkbaar te scoren op de cerebellaire testen. Degenen met een infarct in het cerebellum scoren ook hetzelfde, behalve dat ze de assembly taak van het pegboard minder goed doen (deze test fijne motoriek). Migrainepatiënten uit de gewone populatie scoren dus niet slechter dan deelnemers zonder migraine, ondanks dat ze een hoger risico hebben op cerebellaire lesies.

Witte stof afwijkingen zijn in het algemeen geassocieerd met een verminderd cognitief functioneren. Daarnaast hebben veel migrainepatiënten subjectieve cognitieve

klachten tijdens en vlak na een migraineaanval. Om die reden is het cognitief functioneren in het CAMERA-cohort onderzocht tijdens baseline en na 9 jaar follow-up, zoals beschreven in hoofdstuk 2. Cognitief functioneren bleek vergelijkbaar te zijn voor migrainepatiënten en controles. Bij follow-up was de aanwezigheid van diepe witte stof afwijkingen niet geassocieerd met cognitief functioneren en de aanwezigheid van migraine had geen invloed hierop. Deelnemers met een hoge lesie load tijdens baseline hadden ook geen sterkere achteruitgang van het cognitief functioneren in de 9 jaar follow-up periode dan degene die geen hoge load hadden op baseline.

Concluderend kunnen we zeggen dat migraine bij vrouwen geassocieerd is met een groter risico op hersenveranderingen en een grotere progressie van hersenlesies. De precieze onderliggende mechanismen zijn niet duidelijk, maar het lijkt erop dat er zowel aanvalsgerelateerde alsook meer chronische oorzaken een rol spelen. Hoewel migraine een hoger risico op hersenlesies met zich meebrengt, lijkt de aanwezigheid van deze lesies geen consequenties te hebben voor de migrainepatiënt voor wat betreft het cognitief of cerebellair functioneren. Daarmee is de boodschap van de bevindingen, zoals beschreven in dit proefschrift, geruststellend voor migrainepatiënten en hun artsen.