



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The onset of the migraine attack

Oosterhout, W.P.J. van

Citation

Oosterhout, W. P. J. van. (2020, September 30). *The onset of the migraine attack*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137096>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137096>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137096> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Oosterhout, W.P.J. van

Title: The onset of the migraine attack

Issue Date: 2020-09-30

Chapter 12.

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift worden verschillende aspecten onderzocht die gerelateerd zijn aan de gevoeligheid voor het krijgen van migraineaanvallen in het algemeen danwel het uitlokken van een specifieke migraineaanval. Het onderzoek werd toegespitst op het begin van een migraineaanval en dan met name op de prodromale (in het Engels *premonitory*) fase¹. Dat is de periode waarin een patiënt al wel specifieke klachten ervaart maar de hoofdpijnfase van de migraineaanval nog niet is gestart. De onderzoeken zijn ingedeeld naar drie onderzoeksstrategieën: 1) klinische verschillen en veranderingen, 2) (systemische) biochemische veranderingen en 3) lokale veranderingen gemeten met MRI in de hypothalamus, een diep in de hersenen gelegen structuur, die o.a. op basis van klinische verschijnselen bij migrainepatiënten al werd verondersteld een rol te spelen.

Inleiding over migraine (hoofdstuk 1)

In het eerste hoofdstuk worden de klinische verschijnselen van migraine besproken, evenals de onderliggende pathofysiologische mechanismen voor zover deze bekend zijn. Migraine is een neurologische aandoening waarbij hoofdpijn in aanvallen van 4-72 uur optreedt. De hoofdpijn is meestal eenzijdig, bonzend van karakter, neemt toe in ernst bij fysieke inspanning en belemmert de patiënt in zijn dagelijkse activiteiten. Als bijkomende verschijnselen kunnen misselijkheid, braken en overgevoeligheid voor licht, geluid en geuren optreden. De aanvalsfrequentie varieert van minder dan één aanval per jaar tot meerdere aanvallen per maand. Eén op de drie migrainepatiënten ervaart voorafgaand aan de hoofdpijn tijdelijk neurologische uitvals- of prikkelingsverschijnselen gedurende 5-60 minuten, die worden aangeduid met de term *aura*. Deze symptomen kunnen bestaan uit visuele symptomen, parethesieën (onprettig gevoel zoals tintelingen of prikkelingen) aan een ledemaat en/of gelaat, moeite met spreken en, in uitzonderlijke gevallen, een verlamming van één zijde van het lichaam. Aanvullend rapporteren veel patiënten in de uren tot dagen voorafgaand aan de *aura*- en hoofdpijnfase specifieke klachten. Deze klachten bestaan uit onder andere vermoeidheid, concentratieproblemen, gapen, trek in specifieke voedingsmiddelen, het vasthouden van vocht (oedemen) en vaker/meer plassen. Deze symptomen worden prodromale verschijnselen genoemd. Er wordt gesuggereerd dat deze verschijnselen een weergave zijn van tijdelijk disfunctie van de hypothalamus, een diep in de hersenen gelegen kern die als belangrijkste functie heeft het in evenwicht houden van het milieu intérieur (de zogenaamde homeostasis).

Het is nog onduidelijk hoe een migraineaanval precies begint. Een huidige hypothese is dat de gevoeligheid voor het krijgen van een migraineaanval wordt bepaald door een combinatie van genetische factoren en modulerende factoren die de zogenaamde aanvalsdrempel kunnen verlagen. Modulerende factoren zijn mogelijk stress en hormoonconcentraties in het bloed. Daarnaast worden in de literatuur uitlokkende factoren beschreven, die het optreden van een nieuwe migraineaanval kunnen triggeren. Specifieke voedingsmiddelen,

¹ De terminologie in het Nederlands wijkt enigszins af van de Engelse. Wanneer het Engels woord *premonitory* gebruikt wordt in de context van migraine, duidt dit de periode voorafgaand aan de hoofdpijnfase van een migraineaanval. Hierbij wordt dan in de terminologie geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die dan wel al specifieke klachten hebben en patiënten die helemaal geen klachten hebben. In dit proefschrift heb ik ervoor gekozen om in het Nederlands het woord *pre-ictaal* (vóór de ictus, i.e. de hoofdpijnfase) te gebruiken om de *premonitory* periode aan te duiden. Het Nederlandse woord prodromaal gebruik ik vervolgens wanneer er in deze periode ook daadwerkelijk klachten of symptomen zijn.

weersveranderingen en ook stress worden vaak genoemd maar hard bewijs hiervoor ontbreekt tot nu toe. Meer is bekend over de onderliggende mechanismen van het migraineaura en de hoofdpijn. Op basis van dieronderzoek wordt gedacht dat een golf van depolarisatie van neuronen die zich langzaam over de hersenschors verspreidt (*cortical spreading depression*; CSD) het biologisch correlaat is van de aurasymptomen. Tijdens de hoofdpijnfase is het trigeminocervicale complex, de zenuw en hersenkern van de vijfde hersenzenuw (nervus trigeminus), geactiveerd. Verschillende andere zenuwbanen, zowel vanuit de hersenstam als vanuit de hersenschors, hebben hierop invloed.

Deel I: Klinische symptomen

Een nieuwe gevalideerde vragenlijst om de diagnose migraine in grote groepen individuen te stellen (hoofdstuk 2)

Om kwalitatief goed epidemiologisch en genetisch onderzoek te verrichten en daarmee de precieze pathofysiologische mechanismen bij migraine te doorgronden, zijn grote aantallen (tienduizenden) patiënten nodig. Het is derhalve om logistieke en financiële redenen belangrijk dat de diagnose migraine (en dan met name mét of zonder aura) redelijk betrouwbaar kan worden gesteld, gebruikmakend van een (online) vragenlijst als instrument. We hebben daarom in een populatie van 1.067 migrainepatiënten een nieuw ontwikkelde online vragenlijst gevalideerd, die gebaseerd was op de criteria van de internationale hoofdpijn vereniging (*International Classification of Headache Disorders* van de *International Headache Society*). De uitgebreide vragenlijst hebben we gevalideerd door bij deze groep eveneens een diagnose te stellen op basis van een semigestructureerd telefonisch interview. Het bleek dat de online vragenlijst nauwkeurig en precies de diagnose migraine met of zonder aura kon stellen in vergelijking met de interview diagnose als 'gouden standaard'. Tevens bleek dat het algoritme op basis van een selectie van 7 vragen uit deze lijst even goed was in diagnosestellen als het algoritme dat gebaseerd is op de complete internationale criteria. Deze vragenlijst wordt nu ook gebruikt bij het rekruteren van nieuwe migrainepatiënten in het migraineonderzoek van het LUMC.

Migrainepatiënten hebben een andere instelling van de biologische klok (hoofdstuk 3)

Bij veel patiënten hebben de migraineaanvallen een circadiaan (dag-nacht) of seizoensritme, wat suggereert dat de interne biologische klok, die een onderdeel vormt van de hypothalamus, anders afgesteld is dan bij individuen zonder migraine. Hoe de biologische klok ingesteld is en synchroniseert met opgelegde veranderingen in het bioritme, zoals bijvoorbeeld door een jetlag of de dagelijkse aanpassing naar de 24-uurs dag, wordt chronotype genoemd. Chronotypes variëren van extreme ochtendmensen tot extreme avondmensen. De extreme chronotypen zijn geassocieerd met het hebben van epilepsie, een depressie of bipolaire stoornis. De chronotypeverdeling binnen een groep migrainepatiënten was nooit eerder goed onderzocht. Uit het vragenlijstonderzoek onder 2.875 migrainepatiënten en 200 individuen zonder hoofdpijn bleek dat patiënten minder vaak een gemiddeld chronotype hadden maar juist vaker een ochtend- (odds ratio 2,42) of avondmens (odds ratio 1,69) waren, zonder verschillen tussen migrainepatiënten mét en

zonder aurasymptomen. Verder toonden we aan dat de patiënten meer vermoeid waren na veranderingen in het slaap-waakpatroon en ook meer rigide waren in het omgaan met deze veranderingen, vooral in geval van een hogere aanvalsfrequentie. Migraineaanvallen leken het vaakst in de vroege ochtend te beginnen bij de ochtendmensen en juist vaker later op de dag bij de avondmensen. Deze bevindingen wijzen op een andere instelling van de biologische klok bij migrainepatiënten.

Het rusteloze benen syndroom komt vaker voor en is ernstiger bij migrainepatiënten (hoofdstuk 4)

Het rusteloze benen syndroom (*restless legs syndrome; RLS*) kenmerkt zich door een urgent gevoel de benen te moeten bewegen in rust, vaak in combinatie met pijn of krampen, waarbij de klachten zich volgens een circadiaan ritme voordoen en afnemen bij daadwerkelijk bewegen. Eerder epidemiologisch onderzoek toonde dat RLS ongeveer twee maal zo vaak voorkomt in populaties van migrainepatiënten (11,4-17,7%) in vergelijking met de gehele Westerse populatie (5-10%). In case-control onderzoek werd eerder een viervoudig verhoogde prevalentie van RLS onder migrainepatiënten gerapporteerd. Uit ons vragenlijstonderzoek onder 2,875 migrainepatiënten en 347 gezonde personen zonder hoofdpijn bleek dat migrainepatiënten een grotere kans hadden op het hebben van RLS (odds ratio 1,83; gecorrigeerd voor vertekende variabelen), waarbij patiënten met migraine mét aura een grotere kans hadden (odds ratio 1,99) dan patiënten met migraine zonder aura (odds ratio 1,74). Voorts bleek dat de ernst van RLS in de migrainegroep groter was dan in de controlegroep. De ernst van de RLS in de migrainegroep was positief geassocieerd met het aantal prodromale symptomen dat wordt verondersteld samen te hangen met disbalans in dopamine. De slaapkwaliteit en depressieve symptomen bleken slechter bij zowel het hebben van migraine als het hebben van RLS. Pathofysiologisch wordt RLS geassocieerd met dopaminerge disfunctie, met mogelijk een rol voor de hypothalamus. Behandeling van RLS bestaat uit dopaminerge medicatie, waarbij er enig bewijs is dat de migraine daarmee ook in frequentie en ernst leef af te nemen, mogelijk indirect veroorzaakt door verbetering van de dopaminerge functie of van de slaapkwaliteit. Of andersom de behandeling van migraine ook een positief effect heeft op eventueel bijkomend RLS is onbekend. Aanvullend onderzoek zou zich hierop kunnen richten, aangezien het waarschijnlijk is dat eenzelfde mechanisme bij beide ziekten een rol spelen.

Migrainepatiënten zijn niet gevoeliger voor het krijgen van hoofdpijn na een ruggenprik (post-punctionele hoofdpijn), terwijl stress mogelijk een beschermende werking biedt (hoofdstuk 5)

Wanneer om diagnostische of therapeutische redenen een ruggenprik (lumbaalpunctie) wordt verricht, is de kans op het krijgen van hoofdpijn na een ruggenprik, de zogenaamde post-punctionele hoofdpijn, 10-40%. Deze hoofdpijn kenmerkt zich door toename bij overeind komen, en verbetering bij gaan liggen. Pathofysiologisch wordt de hoofdpijn veroorzaakt door lekkage van hersenvocht uit de nog niet gedichte opening in het harde hersenvlies. Niet iedereen krijgt post-punctionele hoofdpijn. Naast technische factoren (naalddiameter, vorm van de naaldpunt, manier van prikken) bepalen ook persoonskarakteristieken (leeftijd, BMI, geslacht) de kans hierop. In de literatuur werd gesuggereerd dat migrainepatiënten een grote kans hadden op deze hoofdpijn maar

duidelijke cijfers ontbraken. Uit ons onderzoek onder 160 migrainepatiënten en 53 gezonde controles bleek echter dat de incidentie van deze hoofdpijn niet verschilde tussen beide groepen. Voorts vonden we geen relatie tussen de ruggenprik en het ontstaan van een nieuwe migraineaanval. Als nevenbevinding toonden we aan dat de ervaren stress voorafgaand aan de ingeplande ruggenprik juist een beschermend effect tegen het optreden van migraineaanvallen leek te hebben.

Migrainepatiënten hebben een afwijkende cardiovasculaire respons op intraveneuze toediening van nitroglycerine (hoofdstuk 6)

Resultaten uit eerdere onderzoeken suggereren dat bij migrainepatiënten de cardiovasculaire respons (de reactie van het vaatbed en de hartfunctie) op een vaatverwijdende trigger afwijkend is vergeleken met gezonde controlepersonen. Migraine en vasovagale syncope ('flauwvallen') komen namelijk regelmatig voor binnen dezelfde patiënten (zogenaamde co-morbiditeit). Ook kunnen zowel migraineaanvallen als syncope worden uitgelokt bij gevoelige individuen door toediening van nitroglycerine. In ons onderzoek werd nitroglycerine intraveneus toegediend aan zestien migrainepatiënten en tien migraine-vrije controlepersonen. Hieruit bleek dat met name hartslag, slagvolume en cardiac output verhoogd waren tijdens infusie van nitroglycerine bij de patiënten. Opvallend was dat deze respons tijdens de infusie groter bleek, wanneer de tijd tot een door nitroglycerine uitgelokte migraineaanval daarna korter was. Deze sterke systemische respons bij migrainepatiënten suggereert een verhoogde systemische gevoeligheid op deze vaatverwijder. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door insufficiënte compensatiemechanismen vanuit het autonome zenuwstelsel, die deels onder invloed staan van aansturing vanuit de hypothalamus.

Deel II: Neuro-imaging onderzoek

De hypothalamus bij migrainepatiënten lijkt onverzadigd tijdens de prodromale fase (hoofdstuk 7)

Met behulp van 3 Tesla functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) toonden we aan dat de hypothalamus in vroege, pre-ictale fase van zowel met nitroglycerine uitgelokte als spontane migraineaanvallen een afwijkende respons op een orale glucosetrigger liet zien. Bij de migrainepatiënten werd niet de normale, persisterende afname in perfusie als gevolg van de glucose-ingestie gezien (die wel werd aangetoond bij de controlegroep) maar juist een normalisatie. Dit zou kunnen passen bij een afwijkend setpoint van die hypothalamische glucosensitieve cellen die het hongergevoel reguleren, waarbij deze blijven 'vragen' om glucose. Klinisch zou dit bijvoorbeeld kunnen passen bij de door patiënten genoemde trek in specifieke voedingsmiddelen tijdens de prodromale fase.

Deel III: Biochemische veranderingen

Mannen met migraine hebben hogere oestradiolspiegels in het bloed (hoofdstuk 8)

Bij vrouwen met migraine was reeds bekend dat de oestrogeenconcentraties een modulerende rol hebben op migrainegevoeligheid en het ontstaan van nieuwe migraineaanvallen. Bij mannen met migraine echter waren concentraties van geslachtshormonen nooit eerder onderzocht. Middels prospectief onderzoek onder 17 mannelijke migrainepatiënten en 22 mannen zonder migraine toonden we een hogere serumconcentratie oestrogeen aan in de patiëntengroep tussen de migraineaanvallen door. Voorts bleek de testosteronconcentratie licht te stijgen tijdens de vroege, prodromale fase van de daaropvolgende spontane migraineaanval. We beschreven verder dat er, op basis van gevalideerde vragenlijsten, aanwijzingen zijn voor klinisch verminderde androgeenfunctie bij de mannen met migraine. De verhoogde oestrogeenconcentratie die we vonden in ons onderzoek verklaart wellicht de migrainegevoeligheid van mannelijke migrainepatiënten. De eventuele rol van oestrogeen bij ontstaan van nieuwe aanvallen verdient verder onderzoek.

Bij vrouwen met menstruele migraine is sprake van een verminderd trigeminale cycliciteit gedurende de menstruatiecycclus (hoofdstuk 9)

Aangezien veranderingen in de concentraties van oestrogenen bij vrouwen met menstruele migraine samenhangen met het optreden van migraineaanvallen, veronderstelden we dat de activiteit van het trigeminovasculaire systeem eveneens varieerde gedurende de menstruele cycclus. We toonden in een prospectief experimenteel onderzoek aan dat de normale cycliciteit van de doorbloedingsrespons van de huid op lokale toediening van capsaïcine verminderd was bij patiënten met menstruele migraine in vergelijking met de groep vrouwen zonder migraine en de groep post-menopauzale vrouwen. Tevens waren de oestradiolspiegels bij de patiënten lager. De doorbloedingsrespons op elektrostimulatie en de CGRP-concentraties in het speeksel verschilden niet tussen de groepen. Deze bevindingen tonen dat oestradiol het trigeminovasculaire systeem beïnvloedt en dat patiënten met menstruele migraine zowel een verminderde systemische als trigeminovasculaire cyclische activiteit hebben.

Capsaïcine-applicatie is een valide en betrouwbaar provocatiemodel om CGRP-secretie in het speeksel te meten (hoofdstuk 10)

Middels een experimenteel onderzoek bij gezonde vrijwilligers toonden we aan dat de lokale applicatie van een capsaïcine homogenaat (mengsel) op de tong leidt tot CGRP-secretie in het speeksel op een dosisafhankelijke manier. Omdat de speekselklieren worden geïnnerveerd door de vijfde hersenzenuw, konden we met speekselonderzoek aantonen dat de CGRP-concentratie in het speeksel na depletie met capsaïcine de activiteit van het trigeminale systeem weerspiegelt. Met dit experimentele model kan voor het eerst ook kwantitatief de CGRP-respons worden gemeten. Dit model zou van waarde kunnen zijn om pathofysiologische mechanismen op te helderen bij ziekten waarbij het trigeminale systeem aangedaan is.

Conclusies en aanbevelingen voor de toekomst

In de algemene discussie (hoofdstuk 11) worden onze bevindingen in een breder perspectief geplaatst. Onze onderzoeken tonen dat reeds tijdens de pre-ictale of prodromale fase klinische en biochemische veranderingen meetbaar zijn, die suggereren dat de migraineaanval meetbaar start voor de hoofdpijnfase. De resultaten in dit proefschrift wijzen er verder op dat de hypothalamus niet alleen vroeg in de migraineaanval een belangrijke rol speelt maar wellicht ook al interictaal een abnormale setting heeft.

Er zullen waarschijnlijk nog vele epidemiologische en experimentele onderzoeken volgen om de onderliggende pathofysiologische mechanismen bij migraine op te helderen. Zowel accurate diagnosestelling en de behoefte aan een objectieve en sensitieve biomarker (een in of aan het lichaam meetbare indicator) worden daarom steeds relevanter. Om een beter begrip te krijgen van deze complexe aandoening is een alomvattende aanpak in toekomstig onderzoek belangrijk. Bij voorkeur worden meerdere migraineaanvallen, van de prodromale fase via de hoofdpijnfase tot de hier niet besproken herstelfase, nauwkeurig onderzocht met observationele en experimentele methoden. Gezien de klinische heterogeniteit is een steekproef van homogene migrainepatiënten daarbij van belang. Meer inzicht in de pathofysiologie en het vinden van zogenaamde biomarkers zullen dan in de toekomst behulpzaam kunnen zijn bij het ontwikkelen van specifieke anti-migraine medicatie