



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Monogenic models of migraine : from clinical phenotypes to pathophysiological mechanisms**

Pelzer, N.

### **Citation**

Pelzer, N. (2018, November 28). *Monogenic models of migraine : from clinical phenotypes to pathophysiological mechanisms*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/67103>

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/1887/67103>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/67103> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Pelzer, N.

**Title:** Monogenic models of migraine : from clinical phenotypes to pathophysiological mechanisms

**Issue Date:** 2018-11-28

## List of abbreviations

AHC = alternating hemiplegia of childhood

AGS = Aicardi-Goutières Syndrome

Ang-2 = Angiopoietin-2

ATP = adenosine tri-phosphate

ATP1A2 = ATPase, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting, alpha 2 polypeptide

BFIS = benign familial infantile seizures

CACNA1A = calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit

CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CGRP = calcitonin gene-related peptide

CRV = cerebroretinal vasculopathy

CSD = cortical spreading depression

CSF = cerebrospinal fluid

DNA = deoxyribonucleic acid

EA2 = episodic ataxia type 2

EAAT1 = excitatory amino acid transporter 1

EEG = electroencephalography

FCL = familial chilblain lupus

FHM = familial hemiplegic migraine

GEFS+ = generalised epilepsy with febrile seizures +

GWAs = genome-wide association studies

HaNDL = headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis

HERNS = hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and stroke

HSA = hereditary systemic angiopathy

HM = hemiplegic migraine

HVR = hereditary vascular retinopathy

ICHD = international classification of headache disorders

IHS = international headache society

IQR = interquartile range

LUMINA = Leiden university medical center migraine neuro-analysis programme

MA = migraine with aura

MELAS = mitochondrial myopathy with encephalopathy, lactic acidosis, and stroke

MO = migraine without aura



MRI = magnetic resonance imaging

NGS = next-generation sequencing

OR = odds ratio

PRRT2 = proline-rich transmembrane protein 2

RVCL-S = retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations

SCA6 = spinocerebellar ataxia type 6

SCN1A = sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit

SD = standard deviation

SHM = sporadic hemiplegic migraine

SLE = systemic lupus erythematosus

SMEI = severe myoclonic epilepsy of infancy

SNP = single nucleotide polymorphism

TREX1 = three prime repair exonuclease 1

VWF = von Willebrand factor

VWF:Ag = von Willebrand factor antigen

VWFpp = von Willebrand factor propeptide

WES = whole exome sequencing

WGS = whole genome sequencing

WT = wild-type

## List of publications

### Peer-reviewed scientific papers:

1. **N. Pelzer\***, M.A. Louter\*, E.W. van Zwet, D.R. Nyholt, M.D. Ferrari, A.M.J.M. van den Maagdenberg, J. Haan, G.M. Terwindt, Linking migraine frequency with family history of migraine, *Cephalalgia* 2018 [Epub ahead of print].
2. **N. Pelzer\***, E.S. Hoogeveen\*, M.D. Ferrari, B.T. Poll-The, M.C. Kruit\*, G.M. Terwindt\*, Brain atrophy following hemiplegic migraine attacks, *Cephalalgia* 2018;38:1199–1202.
3. **N. Pelzer**, J. Haan, A.H. Stam, L.S. Vijfhuizen, S.C. Koelewijn, A. Smagge, B. de Vries, M.D. Ferrari\*, A.M.J.M. van den Maagdenberg\*, G.M. Terwindt MD PhD\*, The clinical spectrum of hemiplegic migraine and chances of finding a pathogenic mutation, *Neurology* 2018;90:e575–e582.
4. **N. Pelzer**, R. Bijkerk, M.E.J. Reinders, M.D. Ferrari, A.M.J.M. van den Maagdenberg, H.C.J. Eikenboom, G.M. Terwindt, Circulating endothelial markers in retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations, *Stroke* 2017;48:3301–3307.
5. E.H. Witvoet, **N. Pelzer**, G.M. Terwindt, G.J.E. Rinkel, M.H.M. Vlak, A. Algra, M.J.H. Wermer, Migraine prevalence in patients with unruptured intracranial aneurysms: a case control study, *Brain and Behavior* 2017;7:e00662.
6. M.P. Rodero, J. Decalf, V. Bondet, D. Hunt, G.I. Rice, S. Werneke, S.L. McGlasson, M.A. Alyanikian, B. Bader-Meunier, C. Barnerias, N. Bellon, A. Belot, C. Bodemer, T.A. Briggs, I. Desguerre, M.L. Frémond, M. Hully, A.M.J.M. van den Maagdenberg, I. Melki, I. Meyts, L. Musset, **N. Pelzer**, P. Quartier, G.M. Terwindt, J. Wardlaw, S. Wiseman, F. Rieux-Laucat, Y. Rose, B. Neven, C. Hertel, A. Hayday, M.L. Albert, F. Rozenberg, Y.J. Crow, D. Duffy, Ultra-sensitive detection of interferon alpha protein in human disease by digital ELISA. *J Exp Med* 2017; 214:1547–1555.
7. E. Eising, **N. Pelzer**, L.S. Vijfhuizen, B. de Vries, M.D. Ferrari, P.A.C. 't Hoen, G.M. Terwindt, A.M.J.M. van den Maagdenberg, Identifying a gene expression signature of cluster headache in blood, *Sci Rep* 2017;7:40218.
8. D. van der Willik, **N. Pelzer**, A. Algra, G.M. Terwindt, M.J.H. Wermer. Assessment of migraine history in patients with a TIA or stroke; validation of the Migraine Screener for Stroke (MISS), *Eur Neurol* 2017;77:16–22.
9. **N. Pelzer**, D.E. Blom, A.H. Stam, L.S. Vijfhuizen, A.T.M. Hageman, J.A. van Vliet, M.D. Ferrari, A.M.J.M. van den Maagdenberg, J. Haan, G.M. Terwindt, Recurrent Coma and Fever in Familial Hemiplegic Migraine Type 2. A Prospective 15-year Follow-up of a Large Family with a Novel *ATP1A2* Mutation, *Cephalalgia* 2017;37:737–755.



10. A.H. Stam, P.H. Kothari, A. Shaikh, A. Gschwendter, J.C. Jen, S. Hodgkinson, T.A. Hardy, M. Hayes, P.A. Kempster, K.E. Kotschet, I.M. Bajema, S.G. van Duinen, M.L.C. Maat-Schieman, P.T.V.M. de Jong, M.D. de Smet, D. de Wolff-Rouendaal, G. Dijkman, **N. Pelzer**, G.R. Kolar, R.E. Schmidt, J.A. Lacey, D. Joseph, D.R. Fintak, M.G. Grand, E.M. Brunt, H. Liapis, R.A. Hajj-Ali, M.C. Kruit, M.A. van Buchem, M. Dichgans, R.R. Frants, A.M.J.M. van den Maagdenberg, J. Haan, R.W. Baloh, J.P. Atkinson, G.M. Terwindt, M.D. Ferrari, Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic Manifestations, *Brain* 2016;139:2909–2922.
11. M.A. Louter\*, **N. Pelzer\***, I. de Boer, B.C. Kuijvenhoven, W.P.J. van Oosterhout, E. van Zwet, M.D. Ferrari, G.M. Terwindt, Prevalence of Lifetime Depression in a Large Hemiplegic Migraine Cohort, *Neurology* 2016;87:2370–2374.
12. **N. Pelzer\***, J. Vandersteene\*, T.J. Bekooij, G.G. Schoonman, P.W. Wirtz, L.J. Vanopdenbosch, H. Koppen. Are atraumatic spinal needles as efficient as traumatic needles for lumbar puncture?, *Neurol Sci* 2014;35:1997–1999.
13. C.M. Weller\*, **N. Pelzer\***, B. de Vries, J. Pascual, O. De Fàbregues, M.A. Ramos Arroyo, M. Artigas López, A.H. Stam, S.C. Koelewijn, J. Haan, M.D. Ferrari, G.M. Terwindt, A.M.J.M. van den Maagdenberg, Two novel *SCN1A* mutations identified in families with familial hemiplegic migraine, *Cephalalgia* 2014;34:1062–1069.
14. **N. Pelzer**, B. de Vries, J.T. Kamphorst, L.S. Vijfhuizen, M.D. Ferrari, J. Haan, A.M.J.M. van den Maagdenberg, G.M. Terwindt, *PRRT2* and hemiplegic migraine – a complex association, *Neurology* 2014;83:288–290.
15. **N. Pelzer**, A.H. Stam, J.A. Carpay, B. de Vries, A.M.J.M. van den Maagdenberg, M.D. Ferrari, J. Haan, G.M. Terwindt, Familial Hemiplegic Migraine treated by sodium valproate and lamotrigine, *Cephalalgia* 2014;34:708–711.
16. **N. Pelzer**, B. de Vries, E.M.J. Boon, M.C. Kruit, J. Haan, M.D. Ferrari, A.M.J.M. van den Maagdenberg, G.M. Terwindt, Heterozygous *TREX1* mutations in early-onset cerebrovascular disease, *J Neurol* 2013;260:2188–2190.
17. V. Anttila, B.S. Winsvold, P. Gormley, T. Kurth, F. Bettella, G. McMahon, M. Kallela, R. Malik, B. de Vries, G.M. Terwindt, S.E. Medland, U. Todt, W.L. McArdle, L. Quaye, M. Koironen, M.A. Ikram, T. Lehtimäki, A.H. Stam, L. Ligthart, J. Wedenoja, I. Dunham, B.M. Neale, P. Palta, E. Hamalainen, M. Schurks, L.M. Rose, J.E. Buring, P.M. Ridker, S. Steinberg, H. Stefansson, F. Jakobsson, D.A. Lawlor, D.M. Evans, S.M. Ring, M. Farkkila, V. Artto, M.A. Kaunisto, T. Freilinger, J. Schoenen, R.R. Frants, **N. Pelzer**, C.M. Weller, R. Zielman, A.C. Heath, P.A. Madden, G.W. Montgomery, N.G. Martin, G. Borck, H. Gobel, A. Heinze, K. Heinze-Kuhn, F.M. Williams, A.L. Hartikainen, A. Pouta, J. van den Ende, A.G. Uitterlinden, A. Hofman, N. Amin, J.J. Hottenga, J.M.

- Vink, K. Heikkila, M. Alexander, B. Muller-Myhsok, S. Schreiber, T. Meitinger, H.E. Wichmann, A. Aromaa, J.G. Eriksson, B.J. Traynor, D. Trabzuni, E. Rossin, K. Lage, S.B. Jacobs, J.R. Gibbs, E. Birney, J. Kaprio, B.W. Penninx, D.I. Boomsma, C. van Duijn, O. Raitakari, M.R. Jarvelin, J. Anker Zwart, L. Cherkas, D.P. Strachan, C. Kubisch, M.D. Ferrari, A.M.J.M. van den Maagdenberg, M. Dichgans, M. Wessman, G.D. Smith, K. Stefansson, M.J. Daly, D.R. Nyholt, D.I. Chasman, A. Palotie. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013;45:912–917.
18. **N. Pelzer**, A.H. Stam, J. Haan, M.D. Ferrari, G.M. Terwindt. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:13–27.
19. **N. Pelzer**, G.G. Schoonman, H. Koppen, P.W. Wirtz. Tijd voor een betere lumbaalnaald. Een pleidooi voor de atraumatische 22G-naald. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie* 2012;113:108–114.

*Book chapters:*

1. M.D. Ferrari, **N. Pelzer**, L.A. Wilbrink. *Aanvalsbehandeling van migraine en clusterhoofdpijn*. Biemond cursusboek 'Pijn en hoofdpijn' 2013, ISBN 978-90-76756-27-1, p. 13–28.
2. I. de Boer, J.A. Pijpers, **N. Pelzer**, G.M. Terwindt. *Bijzondere vormen van migraine*. Biemond cursusboek 'Pijn en hoofdpijn' 2018, ISBN 978-90-76756-37-0, p. 19-36.



## Dankwoord

Allereerst wil ik alle patiënten, familieleden en gezonde vrijwilligers bedanken voor hun deelname, zonder hen had dit proefschrift niet tot stand kunnen komen. In het bijzonder wil ik alle families met FHM en RVCL-S bedanken voor hun jarenlange medewerking aan het onderzoek. Ik heb grote waardering en bewondering voor hun onvermoeibare inzet voor het wetenschappelijk onderzoek naar de ziekte die hen verbindt, maar ook zoveel leed bezorgt. Ik hoop dat wij een positieve bijdrage aan hun leven hebben kunnen geven, en zullen blijven geven.

Uiteraard wil ik graag mijn dank uitspreken aan mijn promotoren prof. dr. Michel Ferrari en prof. dr. Arn van den Maagdenberg en mijn co-promotor dr. Gisela Terwindt. Michel, dank voor de kansen die je mij hebt geboden om de reeds jarenlang lopende onderzoekslijnen te mogen voortzetten, voor je kritische blik op manuscripten, en je aanstekelijke enthousiasme voor het migraineonderzoek. Arn, dank voor het mij wegwijs maken in de wondere wereld van de genetica, de vele leerzame uren samen schrijven aan manuscripten, je vermogen om alle (potentiële) beren op de weg te identificeren, je stimulerende steun en 24/7 toewijding om mijn promotieonderzoek tot een mooi proefschrift te laten leiden en voor de gezelligheid tijdens Sinterklaasavonden en congressen. Gisela, bedankt voor de fijne samenwerking, de altijd nuttige en plezierige wekelijkse overlegmomenten, je toegankelijkheid en positivisme, je vertrouwen in mij om veel zelfstandig aan de slag te gaan, en je inzet om te zorgen voor een prettig samenwerkende onderzoeksgroep. Op deze plaats zou ik ook graag dr. Joost Haan willen bedanken, mijn officiële tweede co-promotor, voor je vele hulp bij het schrijven van manuscripten waarop ik altijd op zeer korte termijn kon rekenen en waarbij ik dankbaar gebruik heb mogen maken van je jarenlange onderzoekservaring en talent voor taal en stijl.

Het was ontzettend fijn om tijdens mijn promotietijd deel uit te maken van een groot onderzoeksteam. Veel dank aan mijn 'klinische' mede-promovendi van het hoofdpijnonderzoek Ron van Oosterhout, Anine Stam, Ronald Zielman, Mark Louter, Evelien Hoogeveen, Dennis Kies, Poldi Wilbrink, Ilse de Coo, Judith Pijpers, Thijs Perenboom, Gerrit Onderwater en Katie Linstra, medewerkers van de hoofdpijnpolikliniek, in het bijzonder Jennifer Trouerbach-Kraan, mijn 'lab' collega's van de Humane Genetica Boukje de Vries, Claudia Weller, Else Eising, Stephany Koelewijn, Lisanne Vijfhuizen, Roselin van der Torren-Klever en Jessica Kamphorst, en ook de collega's van 'Team Bob' en de vele student-assistenten en stagiaires Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen. Bedankt voor de prettige samenwerking, de onvergetelijke LUMINA en Genetica



WB's, het delen van het leed dat promoveren heet, en de gezelligheid tijdens koffiemomentjes, LUMINA-uitjes, onderzoekersweekenden en congressen.

Een speciaal woord van dank wil ik graag richten aan het 'RVCL-S team' binnen het LUMC dat de afgelopen jaren steeds meer vorm heeft gekregen. Veel dank aan de afdelingen Oogheelkunde, Interne geneeskunde, Nierziekten, Maag-, darm- en leverziekten, Radiologie en Neuropsychologie voor hun werk voor de RVCL-S patiënten, die dankzij dit team ervaren artsen en behandelaars mogen treffen ondanks de zeldzaamheid van hun ziekte. Veel dank ben ik daarnaast verschuldigd aan collega's van de afdelingen Pathologie, Humane Genetica en Moleculaire Celbiologie, in het bijzonder Ingrid Hegeman, dr. Sjoerd van Duinen en dr. Willeke van Roon-Mom, voor hun hulp en steun tot in de late avonduren op de zwartste dagen van mijn promotietijd, waarop obducties plaatsvonden bij geliefde RVCL-S patiënten.

Mijn lieve vriendinnen Debbie, Mirjam, Lysbert, Marise, Marjolein, Karlijn en Marinda wil ik graag bedanken voor onze vriendschap sinds onze studietijd, jullie gezelligheid en steun. Ik hoop dat we samen nog veel meer mooie momenten mogen gaan meemaken!

Binnen dit dankwoord hoort een ereplaats voor mijn familie, allereerst voor mijn ouders Henk en Marlene. Bedankt voor jullie genen en het warme nest; jullie rotsvaste vertrouwen in mij en onvoorwaardelijke steun is allesbepalend geweest om te komen waar ik nu ben. Extra dankbaar ben ik voor jullie fantastische talenknobbels, die mij erg geholpen hebben tijdens het schrijven van mijn proefschrift. Tot slot verdienen mijn beide paranimfen een ereplaats. Anouk, mijn grote zus en grote voorbeeld, grote steun en toeverlaat en als geen ander een kritische spiegel, ver weg in Keulen maar toch altijd dichtbij; met jou naast me durf ik die verdediging wel aan! Tom, mijn grote liefde en mijn alles, ik vind het heel bijzonder dat jij nu mijn paranimf bent, waar ik eerder de jouwe mocht zijn; als jij erbij bent, is alles goed.



## **Curriculum vitae**

Nadine Pelzer was born on March 26, 1986 in Brunssum, the Netherlands. She attended secondary school at the Romboutscollege in Brunssum, where she discovered her love of biology, resulting in reaching the national final (top 20) of the Dutch Biology Olympiad for high school students, and graduating cum laude.

In 2004 she moved to Leiden to study Medicine at Leiden University Medical Center. She passed her propaedeutic level examination in 2005 cum laude. During medical school she participated in several committees of the Medical Faculty Student Union of Leiden University (M.F.L.S), in master classes at the Department of Pathology of Leiden University Medical Center and the Honours Class 'Health Science and Technology', organised by the Leiden University Medical Center in collaboration with Technical University Delft. Throughout medical school she worked as a nursing assistant at the psychogeriatric department of a nursing home in Leiden, where she first encountered patients with severe neurological disease. Pursuing a career in Neurology, she completed a senior medical internship at the Department of Neurology at Haga Hospital in The Hague. In addition, she completed a research internship at the Department of Neurology at Leiden University Medical Center, on the methodological quality of non-invasive intracranial pressure measurements via distortion-product otoacoustic emissions, aimed at an application in migraine patients. In 2011 she obtained a Master's degree in Medicine and a Medical degree, both cum laude.

From 2011 to 2018 she worked as a PhD candidate at the Departments of Neurology and Human Genetics at Leiden University Medical Center. The results of this work are described in this thesis. As a PhD candidate she supervised many research internships of students in Medicine and Biomedical Sciences, and presented her work at multiple national and international conferences. She received the award for best presentation at the annual scientific meeting of the Department of Neurology at Leiden University Medical Center twice, in 2015 and 2017, and won an Investigator Award at the Congress of the European Academy of Neurology in Amsterdam in 2017. Throughout 2016 she worked as a resident in Neurology (ANIOS) at Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. From January 2017 she started her training to become a neurologist at Leiden University Medical Center.

Nadine lives in Oegstgeest with her partner Tom and their daughter Marin (2018).