



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

Stellingen behorende bij het proefschrift

Monogenic models of migraine: from clinical phenotypes to pathophysiological mechanisms

1. Bij recidiverende episoden met gedaald bewustzijn, koorts en focale neurologische symptomen moet de diagnose hemiplegische migraine overwogen worden. *(dit proefschrift)*
2. *PRRT2* is niet 'het vierde hemiplegische migraine gen', maar vermoedelijk wel een genetische cofactor die onder bepaalde omstandigheden bijdraagt aan het risico op hemiplegische migraine. *(dit proefschrift)*
3. De hogere beginleeftijd en het minder voorkomen van de ziekte bij familieleden van hemiplegische migraine patiënten zonder bevestigde mutatie in *CACNA1A*, *ATP1A2* of *SCN1A* suggereren dat voor deze subgroep de oorzaak gezocht moet worden in complex genetische mechanismen. *(dit proefschrift)*
4. Afwezigheid van mutaties in een gen in welke patiëntenpopulatie dan ook, kan betrokkenheid van het gen bij de ziekte nooit volledig uitsluiten. *(dit proefschrift)*
5. De bruikbaarheid van RVCL-S als monogenetisch model voor migraine wordt niet ondersteund door de resultaten in dit proefschrift, aangezien de prevalentie van migraine bij RVCL-S patiënten niet hoger was dan bij hun familieleden zonder *TREX1* mutatie. Het feit dat de in dit proefschrift onderzochte RVCL-S patiënten migraine hebben ontwikkeld op gemiddeld latere leeftijd dan in de algemene populatie, zou kunnen betekenen dat migraine optreedt als secundair effect van de vasculaire pathologie bij RVCL-S. *(dit proefschrift)*
6. Von Willebrand Factor en angiopoietine-2 zijn veelbelovende biomarkers om ziekteactiviteit en daarmee progressie van RVCL-S te monitoren. *(dit proefschrift)*
7. Genome-wide association studies (GWAS) hebben tot op heden relatief weinig bijgedragen aan het ophelderen van de pathofysiologie van migraine, met name niet voor migraine met aura (Gormley et al., *Nat Genet* 2016;48(8):856–866). Naast het streven steeds grotere cohorten te includeren in nieuwe GWAS, moet er daarom meer aandacht zijn voor correcte (endo)fenotypering.
8. Verdere toepassing van next-generation sequencing in de klinische praktijk zal niet zozeer bemoeilijkt worden door technische beperkingen, maar vooral door de uitdagingen in het interpreteren van bevindingen (Pulst, *Neurol Genet* 2015;1(2):e12). Net als bij diagnostiek middels CT, MRI, EEG en EMG moeten de neurologen van deze generatie de genetische informatie die beschikbaar komt uit next-generation sequencing bestuderen, begrijpen en helpen interpreteren (Reghan Foley et al., *Neurol Genet* 2015; 1(2):e13). De neuroloog blijft hiermee een onmisbaar onderdeel van het diagnostisch proces.
9. Er is steeds meer bewijs dat (cortical) spreading depolarizations niet alleen een rol spelen in het ontstaan van een migraine aura, maar ook in het verergeren van weefselschade bij hersenletsel door trauma, ischemie of hypoxie (Pietrobon & Moskowitz, *Nat Rev Neurosci* 2014;15(6):379–393). Er bestaat daarmee een breed belang binnen de neurologie om onderzoek te richten op de ontwikkeling van medicijnen die het ontstaan en de voortzetting van (cortical) spreading depolarizations effectief aangrijpen.
10. Human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) vormen een veelbelovend nieuw *in vitro* model om monogenetische ziekten als hemiplegische migraine en RVCL-S te onderzoeken, zowel gericht op

pathofysiologische mechanismen als op het testen van de effectiviteit en toxiciteit van (nieuwe) geneesmiddelen (Spitalieri et al., World J Stem Cells 2016;8(4):118-135).

11. 'Tussen walvissen en haaien is ook plaats voor een garnaal' (*'Moedertaal', Raymond van het Groenewoud*)

- Er moeten meer subsidiemogelijkheden komen voor wetenschappelijk onderzoek naar zeldzame ziekten, die door gebrek aan kennis onvoldoende (h)erkend worden.

12. 'Just 'cause you feel it doesn't mean it's there' (*'There, there', Radiohead*)

- Migraine wordt anno 2018 nog steeds onvoldoende erkend als ernstige, invaliderende aandoening. Hoewel het meetbaar maken van migraine een positieve bijdrage kan leveren aan de (h)erkenning van de ziekte, is dit zeker geen voorwaarde voor het opkomen voor persoonlijke en professionele belangen van patiënten.

*Nadine Pelzer
Leiden, 2018*