



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Structural brain changes in migraine and cluster headache

Arkink, E.B.

Citation

Arkink, E. B. (2021, October 5). *Structural brain changes in migraine and cluster headache*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3214592>

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/1887/3214592>

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

11

Samenvatting, discussie en conclusies

Samenvatting

Het hoofddoel van dit proefschrift was om te onderzoeken op welke wijze de hersenen structureel verschillen in clusterhoofdpijn en migraine, om zo verdere kennis te vergaren over symptomatologie, onderliggende pathofysiologie en mogelijk schadelijke effecten van deze aandoeningen. Hiertoe gebruikten we naast conventionele ook geavanceerde MRI-technieken met moderne hedendaagse beeldverwerkingstechnieken om zowel macrostructurele als microstructurele veranderingen in de beide hoofdpijnaandoeningen op te sporen.

In **Hoofdstuk 2** presenteerden wij een vroeg 18e-eeuwse beschrijving van een patiënt die vermoedelijk leed aan clusterhoofdpijn. Het illustreert de algemene zin om oog te hebben voor historische onderzoeksgegevens. Allereerst, in dit specifieke geval, gaf de casus informatie over het bestaan en het karakter van zogenaamde trigeminale autonome cefalalgieën in vroegere tijden. Ideeën over de etiologie van primaire hoofdpijnsyndromen hebben zich in de loop der tijden ontwikkeld. Thans bestaat soms de noodzaak terug te grijpen op originele theorieën van tientallen jaren oud of van zelfs langer geleden.¹ Ten tweede kunnen eerder genegeerde waarnemingen en theorieën over pathologische processen ons soms helpen om de onderzoeksresultaten van heden ten dage te begrijpen en kunnen zij zo de basis vormen voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.² Ten derde kan een herbeoordeling van historische bevindingen soms de oorsprong van onjuiste hypothesen verklaren. De theorie dat een primair probleem met de hersenbloedvaten verantwoordelijk zou zijn voor migraine bleek bijvoorbeeld gebaseerd op inconsistente onderzoeksresultaten van Harold Wolff en zijn collega's.¹

In **Hoofdstuk 3** beoordeelden we de structuur van de hersenen van patiënten met clusterhoofdpijn door voxel-gebaseerde morfometrie (“voxel-based morphometry”, VBM) toe te passen op hoge resolutie anatomische T1-gewogen MRI-beelden. Op verschillende manieren waren wij niet in staat om de bevinding uit een eerder veelvuldig geciteerd onderzoek, waarbij gevonden werd dat het inferoposterieure gedeelte van de hypothalamus een groter volume had, te reproduceren. In plaats daarvan ontdekten wij veranderingen in een ander gedeelte van de hypothalamus. Door het toepassen van een VBM-analyse in een gebied van interesse en een aanvullende handmatige segmentatie van de hypothalamus vonden wij een beiderzijdse toename in het volume van de hypothalamus. Deze volumetoename was hoofdzakelijk gelokaliseerd in het voorste gedeelte van

de hypothalamus. Hypothalamuskernen die verantwoordelijk kunnen zijn voor deze volumetoename zijn de nucleus suprachiasmaticus en de nucleus paraventricularis. De nucleus suprachiasmaticus wordt beschouwd als de innerlijke biologische klok en is gelieerd aan circadiaanse en jaarlijkse ritmes die clusterhoofdpijnaanvallen en –perioden karakteriseren. De nucleus paraventricularis wordt gezien als de mogelijke initiator of modulator van hoofdpijnaanvallen vanwege zijn rol in de regulatie van nociceptieve en autonome input.³ Desalniettemin kunnen uit deze studie geen definitieve conclusies worden getrokken ten aanzien van de aard van de volumetoename in de hypothalamus. Het nauwkeurig bepalen van hersenstructuur middels MRI is sterk afhankelijk van T1-signaalintensiteitsveranderingen en deze kunnen bijvoorbeeld worden veroorzaakt door veranderingen in het aantal of de grootte van neuronen, verschuivingen van vloeistof tussen de intra- en extracellulaire ruimte en gliose. Onderscheid tussen de verschillende processen die het signaal kunnen beïnvloeden is niet mogelijk door middel van alleen T1-gewogen MRI. Voor een beter begrip van deze processen moeten we weten wat er gebeurt op moleculair niveau. Daarvoor zijn multimodale moleculaire beeldvormende technieken noodzakelijk, die bijvoorbeeld MRI en positronemissietomografie (PET) combineren. Een andere zorg die door onze resultaten wordt gebaard is dat VBM er niet in slaagde de meer globale structurele veranderingen in het kleine gebied van de hypothalamus vast te stellen. Mogelijkerwijs verklaart dit waarom vorige studies er niet in slaagden om morfometrische veranderingen in dit hersengebied te detecteren. VBM lijkt dus minder sensitief voor de analyse van kleinere structuren, wat kan leiden tot foutnegatieve resultaten.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten wij of clusterhoofdpijn geassocieerd is met een aangeboren of verworven nauwere sinus cavernosus. Eerder werd gesuggereerd dat dit zou predisponeren voor dit type hoofdpijn. We gebruikten MRI met hogeresolutiebeelden om het gebied van de sinus cavernosus te onderzoeken, maar we vonden noch aanwijzingen voor structurele afwijkingen in dit gebied, noch voor kleinere afmetingen van de sinus cavernosus. Daarentegen vonden we dat patiënten met clusterhoofdpijn en chronische paroxysmale hemicranie bredere schedels hadden dan hoofdpijnvrije controleproefpersonen, hetgeen in overeenstemming zou kunnen zijn met observaties van zogenaamde leeuwengezichtstrekken die enkele decennia geleden in clusterhoofdpijnpatiënten werden beschreven.

In **Hoofdstuk 5** ontdekten we met behulp van VBM structurele veranderingen, vooral in de V3 en V5 visuele gebieden van de occipitale corticale grijze stof, bij migrainepatiënten uit de gewone populatie afkomstig uit het “Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis (CAMERA)”-cohort. Vergelijkbare veranderingen waren aanwezig bij zowel migraine met als zonder aura en veranderingen in het V3 visuele gebied waren aanwezig onafhankelijk van ziekte-activiteit of aanvalsfrequentie. Enkele van deze veranderingen waren nog steeds aanwezig terwijl patiënten al meerdere jaren geen aanvallen meer hadden ervaren. Dit suggereert dat deze veranderingen onherstelbaar zijn of dat ze gedurende het gehele leven hebben bestaan. Neuroplasticiteitsveranderingen (dat wil zeggen veranderingen in de structuur en organisatie van de hersenen als gevolg van hun capaciteit om zich aan te passen aan uitwendige stimuli, zoals herhaaldelijke episodes van pijn ten gevolge van terugkerende migraineaanvallen) lijken daar een minder waarschijnlijke verklaring. Verder toonden we aan dat ook subcorticale grijze stof (het corpus geniculatum laterale) en wittestofbanen anders in samenstelling zijn bij migrainepatiënten in vergelijking met controleproefpersonen. De meerderheid van deze corticale en subcorticale gebieden lijken te zijn betrokken bij de verwerking van visuele prikkels. Door gebruik te maken van deze proefpersonen, afkomstig uit de algemene populatie, wisten wij mogelijke oorzaken van statistieke vertekening (bias), zoals comorbiditeit en overgebruik van geneesmiddelen, te minimaliseren. Deze oorzaken van bias hebben vermoedelijk de resultaten van eerdere VBM-studies beïnvloed, aangezien veel eerdere studies werden uitgevoerd in gespecialiseerde hoofdpijncentra met migrainepatiënten met ernstiger klachten in vergelijking met de door ons bestudeerde gemiddelde migrainepatiënt uit de algemene bevolking..

In **Hoofdstuk 6** beschreven we de resultaten van onze studie met magnetisatie-transfer- beeldvorming om de integriteit van witte stof in migrainepatiënten uit de CAMERA-studie te beoordelen. Wij vonden geen wijdverspreide microstructurele wittestofveranderingen in migraine. We onderzochten echter ook de integriteit van witte stof in gebieden die in een tijdsbestek van 9 jaar van normaal uitzijende witte stof veranderden in op T2-gewogen MRI-beelden zichtbare, hyperintense wittestoflaesies. We stelden vast dat de magnetisatie-transfer-ratio (MTR)-waarden in deze wittestofgebieden waren verlaagd, wat duidt op microstructurele veranderingen ter plaatse, terwijl deze gebieden op conventionele MRI nog als normale witte stof oogden. Dit suggereert dat structurele hersenveranderingen aanwezig zijn alvorens zij zichtbaar worden als wittestofhyperintens-

teiten op T2-gewogen MRI. Dit zou kunnen betekenen dat een chronische systeemziekte verantwoordelijk is voor het optreden van deze hersenlaesies.

Cerebrale microbloedingen, een karakteristieke eigenschap van cerebrale microangiopathie (dat wil zeggen een aandoening van de kleinste hersenvaten), zijn nooit eerder onderzocht in migraine. In **Hoofdstuk 7** onderzochten we de prevalentie van cerebrale microbloedingen in de oudere deelnemers aan de “PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)”-studie. Migraine, voornamelijk migraine zonder aura, was een onafhankelijke risicofactor voor infratentoriële microbloedingen. Samen met eerdere bevindingen van een verhoogd risico op cerebellaire infarcten bij migraine wijst dit opnieuw op mogelijke fragiliteit van de kleine hersenvaten in de fossa posterior.^{4,5} Cerebrale microbloedingen en infarcten komen ook vaker voor bij migrainepatiënten dan bij controleproefpersonen, wat verder bewijs vormt voor een mogelijke rol voor microangiopathie bij in ieder geval een subpopulatie van migrainepatiënten voor wat betreft de ontstaanswijze van aan migraine gerelateerde cerebrovasculaire schade.

Voor **Hoofdstuk 8** onderzochten we de prevalentie en ernst van infratentoriële hyperintensiteiten, dat wil zeggen T2-hyperintense laesies in de pons en cerebellaire witte stof. We onderzochten hun associaties met cardiovasculaire risicofactoren en andere soorten cerebrovasculaire schade. In het cohort van de eerder genoemde PROSPER-studie bleken hogere leeftijd, roken en een lagere body mass index te correleren met het vaker voorkomen van en een grotere ernst aan infratentoriële hyperintensiteiten. Mannelijke migrainepatiënten hadden in deze populatie een verhoogd risico op dit specifieke type cerebrovasculaire schade. Dit is opmerkelijk, aangezien in eerder onderzochte populaties alleen vrouwelijke migrainepatiënten een verhoogd risico op supratentoriële wittestoflaesies hadden. De aanwezigheid van infratentoriële hyperintensiteiten bleek ook geassocieerd met de prevalentie van lacunaire en infratentoriële infarcten en de hoeveelheid supratentoriële wittestofschade. Dit lijkt erop te wijzen dat ook infratentoriële hyperintensiteiten een kenmerk van ischemische cerebrale microangiopathische schade vormen. Verder ontdekten we in deze oudere populatie dat personen met ernstige, confluërende infratentoriële hyperintensiteiten een twee keer zo hoge kansverhouding hadden om in de follow-upperiode te overlijden dan diegenen zonder hyperintensiteiten in de fossa posterior. Hoewel we door een gebrek aan data niet in staat waren dit verhoogde mortaliteitsrisico aan specifieke doodsoorzaken te relateren, ligt het voor de hand dat deze verhoogde *hazard ratio* samenhangt met cardiovasculaire doodsoorzaken

(en mogelijkwijs, meer specifiek, beroerte). Toekomstige studies moeten deze aannames proberen te bevestigen en als dit inderdaad het geval is, zouden diegenen met infratentoriële hyperintensiteiten baat kunnen hebben bij rigoureuze cardiovasculaire monitoring en interventie, waardoor het herkennen van deze infratentoriële hyperintensiteiten op MRI klinisch relevant wordt.

Hoofdstuk 9 beschreef een andere studie gebaseerd op het PROSPER-cohort. Voor deze studie onderzochten we op welke wijze migrainepatiënten verschilden van hoofdpijnvrije controleproefpersonen met betrekking tot endotheliale *shear stress*. Deze shear stress garandeert endotheliale homeostase door met behulp van een viskeuze bloedstroom een tangentiële kracht op het endotheel uit te oefenen. Een verlaagde endotheliale shear stress heeft negatieve uitwerkingen op de structuur en functie van het endotheel, hetgeen kan predisponeren voor cerebrovasculaire schade. In deze studie ontdekten wij dat de endotheliale shear stress in de halslagaderen was verlaagd in migrainepatiënten in vergelijking met controleproefpersonen, wat ondersteuning biedt aan de wijdverbreide hypothese dat migraine is geassocieerd met endotheliale disfunctie. Verder correleerde een lagere endotheliale shear stress in de halslagaderen met hogere totale wittestofschade en diepewittestofschade bij migrainepatiënten, vooral bij vrouwen met deze aandoening, maar niet bij hoofdpijnvrije controleproefpersonen. Dit suggereert dat endotheliale shear stress een rol speelt in de ontwikkeling van wittestoflaesies.

Algemene discussie

Structurele en functionele hersenveranderingen in primaire hoofdpijnsyndromen

Complexiteit van de aandoeningen

De complexe aard van primaire hoofdpijnsyndromen maakt het lastig de onderliggende etiologie te ontrafelen. In de afgelopen twee decennia zijn ontelbare studies met structurele en functionele beeldvorming van de hersenen uitgevoerd in personen met primaire hoofdpijnsyndromen. De meeste van deze studies onderzochten migraine,¹ maar ook clusterhoofdpijn is uitgebreid onderzocht met beeldvorming van de hersenen.⁶ Al deze studies tezamen hebben bijgedragen aan een verbeterd begrip van de biologische concepten die ten grondslag liggen aan migraine en clusterhoofdpijn. Desalniettemin is het ondanks dit grote aantal studies zeer uitdagend om een grondig overzicht te krijgen van de grote hoeveelheid structurele en functionele hersenveranderingen die

zijn toegeschreven aan deze aandoeningen. Structurele en functionele beeldvorming van de hersenen identificeerde tot dusverre een aanzienlijk aantal anatomische (sub)structuren van de hersenen die betrokken zouden zijn in de pathofysiologie van migraine en clusterhoofdpijn. Het klinische beeld van migraine omvat onder andere een veranderde verwerking van verschillende soorten sensorische stimuli. Structurele veranderingen zijn toegeschreven aan allerlei symptomen, veroorzaakt door dysfunctie van trigeminale nociceptieve, visuele, auditieve, olfactorische en vestibulaire systemen.

Interpretatie van voxel-gebaseerde morfometrieresultaten

Een van de belangrijke doelen van dit proefschrift was om verder onderzoek te doen naar structurele hersenveranderingen in twee verschillende primaire hoofdpijnsyndromen (migraine en clusterhoofdpijn) om zo ons begrip van deze aandoeningen met betrekking tot de etiologie, de symptomen en de effecten op het hersenweefsel te vergroten. Wij zijn ten dele geslaagd in onze missie. VBM-analyses identificeerden “structurele veranderingen” in de hersenen van zowel patiënten met migraine als patiënten met clusterhoofdpijn die kunnen worden gelinkt aan pathofysiologische concepten in deze beide aandoeningen. De exacte aard en rol van deze veranderingen in die pathofysiologische processen moeten echter nog worden opgehelderd. VBM is sterk afhankelijk van signaalintensiteitsveranderingen op T1-gewogen beelden. De signaalintensiteit wordt beïnvloed door verschillende, zowel anatomische als fysiologische, factoren en processen op microscopisch niveau. VBM-verschillen in grijze en witte stof kunnen dus het gevolg zijn van verschillende (patho)fysiologische en metabole processen die bijvoorbeeld leiden tot veranderde samenstellingen in intra- en extracellulaire ruimte, homeostatisch evenwicht en perfusie. Derhalve vormen de resultaten van onze studies vooral een startpunt voor verder beeldvormend wetenschappelijk onderzoek.

De hypothalamus en de hersenstam: structuren met hernieuwde aandacht in primaire hoofdpijnsyndromen

Een van de structuren die recentelijk hernieuwde interesse heeft gewekt in zowel structurele als functionele beeldvormende onderzoeken is de hypothalamus. Deze structuur is in het verleden aangewezen als de belangrijkste modulator of wellicht zelfs initiator van aanvallen van cluster-

hoofdpijn en soortgelijke trigeminale autonome cefalalgieën.⁷⁻¹¹ Recente studies die gebruik maakten van $H_2^{15}O$ -PET toonden echter ook verhoogde hypothalamische activiteit aan bij met behulp van nitroglycerine geïnduceerde migraineaanvallen, zowel in de prodromale fase als gedurende de (spontane) hoofdpijnfase.^{12;13} In een recent gepubliceerd onderzoek werd een persoon met migraine dertig opeenvolgende dagen gescand met functionele MRI (fMRI).¹⁴ De onderzoekers demonstreerden veranderde activiteit in de hypothalamus in reactie op trigeminale pijnstimulatie in de 24 uur voorafgaand aan de migraineaanval, als ook veranderingen in de verbanden tussen hypothalamus, de spinale trigeminale nucleï (vooral in de pre-ictale fase) en het dorso-rostrale deel van de pons (gedurende de aanvalsfase).¹⁴ Daarom, hoewel de locatie van hypothalamische activatie eigenlijk wel meer naar posterieur gelegen is in trigeminale autonome cefalalgieën dan in migraine,^{7-9;11} lijkt betrokkenheid van de hypothalamus niet specifiek voor deze trigeminale autonome cefalalgieën, aangezien de hypothalamus ook verwickeld is in migraine. De hypothalamus bestaat uit een onderverdeling van kernen die verschillende functies hebben en die betrokken zijn in een aanzienlijk aantal autonome, metabole en endocriene regelprocessen en fysiologische gebeurtenissen omtrent honger, dorst, opwinding, slaapwaakritme en circadiaanse ritmen. De hypothalamus is zelfs betrokken in het verwerken van pijnstimuli.¹ Daarom zou de structuur kunnen dienen als een belangrijke mediator of trigger in een deel van de symptomatologie van zowel migraine als clusterhoofdpijn. Helaas zijn huidige beeldvormende onderzoeksmethoden niet in staat een duidelijk onderscheid te maken tussen verschillende hypothalamische nucleï, maar met technische vooruitgang die leidt tot betere signaalruisverhouding, spatiële en temporele resolutie wordt het in de nabije toekomst wellicht mogelijk om de betrokkenheid van verscheidene subsets van hypothalamische nucleï in de verschillende primaire hoofdpijnsyndromen aan te tonen.

Een betere beeldkwaliteit heeft wellicht ook een positieve invloed op het bestuderen van de hersenstam in migraine. Activiteit van deze structuur wordt geacht specifiek te zijn voor migrainepathofysiologie.¹⁵ Het dorso-rostrale gedeelte van de pons wordt traditioneel beschouwd als de generator van migraineaanvallen.¹⁴ Bij een patiënt, gebukt gaande onder zowel clusterhoofdpijn als migraine, werd activatie van de dorso-rostrale pons enkel gezien in migraineaanvallen.¹⁶ Deze activatie lijkt ipsilateraal aan de hoofdpijnzijde gelokaliseerd te zijn¹⁷ en is mogelijkterwijs al in de prodromale fase aanwezig.¹² In deze fase van een migraineaanval tonen spinale trigeminale nucleï in het mesencefalon verlaagde activiteit na trigeminale pijnstimulatie.¹⁸ Ook wordt activatie van

de area tementalis ventralis aan de onderzijde van de middenhersenen en in de periaqueductale grijze stof waargenomen.¹² Dit toont aan dat er talrijke kleine hersenstamstructuren betrokken zijn bij migraine (en waarschijnlijk ook bij andere primaire hoofdpijnsyndromen). Voor optimale lokalisatie van de betrokken structuren is een betere spatiale resolutie noodzakelijk. Verder is een hoge temporele resolutie nodig in studies met functionele beeldvorming om de rol van hersenstamonderdelen in de verschillende momenten in de aanvalscyclus van migraine (of andere hoofdpijnsyndromen) in kaart te brengen.

Confounding en patiëntselectie

Studies die tot dusverre met neurobeeldvorming primaire hoofdpijnsyndromen hebben onderzocht corrigeren in hun onderzoeksdesign vaak niet voor een belangrijke factor die deze aandoeningen met elkaar delen: hoofdpijn. Door slechts één type primaire hoofdpijn te onderzoeken blijft de specificiteit van bevindingen onduidelijk, omdat structurele en functionele veranderingen het gevolg kunnen zijn van herhaalde nociceptieve stimuli en autonome, endocriene, gedrags- en emotionele reacties op deze onaangename ervaring. Daardoor is het niet duidelijk welke resultaten van eerdere neurobeeldvormingsstudies als uiterst belangrijk moeten worden beschouwd in het ontrafelen van de biologische processen die ten grondslag liggen aan primaire hoofdpijnsyndromen. Door personen die lijden aan andere (primaire) hoofdpijnsyndromen toe te voegen, zoals wij deden in onze VBM-studie in clusterhoofdpijnpatiënten (Hoofdstuk 3), zou deze beperking kunnen worden omzeild.

Patiëntselectie bij neurobeeldvorming in primaire hoofdpijn kost eveneens heel wat hoofdbreken. Naast de reeds genoemde neuroplasticiteitsveranderingen ten gevolge van terugkerende pijn lijden personen met primaire hoofdpijn vaker aan (psychiatrische) comorbiditeit die hersenstructuur eveneens kan beïnvloeden. Verder is het effect van aanvals- en profylactische medicatie die hoofdpijnpatiënten gebruiken op de plasticiteit van de hersenen onbekend. Dergelijke factoren die van invloed zouden kunnen zijn worden uitgeschakeld door jongere, relatief medicatienaïeve personen zonder comorbiditeit te onderzoeken, korte tijd nadat bij hen de diagnose van een primair hoofdpijnsyndroom is vastgesteld. Over het algemeen hebben zij minder hoofdpijnaanvallen ervaren die de hersenstructuur zouden kunnen hebben beïnvloed en zijn eventueel aangetoond verschillen aannemelijker specifiek voor het hoofdpijnsyndroom zelf.

Multi-gefaseerde en sequentiële beeldvorming

Naast de eerder genoemde beperkende factoren is het misschien nog wel belangrijker om op te merken dat migraine een heterogene, multifactoriële aandoening is, met grote interindividuele verschillen in cyclisch karakter en bijkomende symptomen. Zo wordt migraine gekarakteriseerd door verschillende aanvalsfasen (prodromale, aura-, hoofdpijn-, postdromale en interictale fase) die elkaar ook nog eens overlappen. Het moet helder zijn op welk moment in de migrainecyclus onderzoeksdeelnemers worden onderzocht. Zo varieerden in één studie de functionele bloedzuurstofniveau-afhankelijke (“functional blood oxygen level dependent”, BOLD) MRI-signalen in de nucleus spinalis van de nervus trigeminus na het geven van pijnstimulatie met de verschillende fasen van een migraineaanval.¹⁸ Het is goed mogelijk dat vergelijkbare fase-afhankelijke functionele (en derhalve ook structurele) signaalveranderingen elders in de hersenen op vergelijkbare wijze variëren ten gevolge van het cyclische karakter van aanvallen van primaire hoofdpijn. Aangezien veel recente studies met structurele en functionele beeldvorming onvoldoende rekening hebben gehouden met dit schommelende gedrag van signaalveranderingen, is men er mogelijk niet in geslaagd veranderingen te identificeren die de gevoeligheid van de hersenen om ten prooi te vallen aan nieuwe hoofdpijnaanvallen weerspiegelen. Het is daarom van doorslaggevend belang om beeldvorming in primaire hoofdpijnpatiënten op hetzelfde moment gedurende aanvalscycli te laten plaatsvinden. Daarnaast zouden onderzoeken naar primaire hoofdpijn met behulp van beeldvorming baat kunnen hebben bij opeenvolgende beeldvorming; eerder genoemde functionele of structurele signaalveranderingsschommelingen gerelateerd aan primaire hoofdpijnaanvallen zouden daarmee gemakkelijker kunnen worden opgemerkt. Sequentiële beeldvorming zou het ook eenvoudiger maken om de postdromale fase, de fase waarin patiënten herstellen van hun hoofdpijnaanval, in kaart te brengen. Voor deze fase is tot dusverre weinig aandacht geweest in studies die gebruik maakten van neurobeeldvorming.

Echter, zelfs wanneer deelnemers op dezelfde momenten binnen de aanvalscyclus worden onderzocht, moet men zich er ook van bewust zijn dat, naast de effecten van primaire hoofdpijnsyndromen, er bovendien een fysiologische circadiaanse schommeling bestaat in normale biologische processen (waaronder bijvoorbeeld slaap) die ook synaptische plasticiteit kunnen beïnvloeden.¹⁹⁻²² Om de zaken nog complexer te maken, oefenen primaire hoofdpijnsyndromen op zichzelf ook nog invloed uit op deze biologische circadiaanse ritmes.^{1,23} Daar het onmogelijk zal zijn om deze

fysiologische confounders volledig uit te schakelen wordt het belang om patiënten op hetzelfde moment in de aanvalscyclus te onderzoeken nog groter. Dit is wellicht in de eerste plaats relevant voor functionele studies die gebruiken maken van technieken met een beperkte mogelijkheid om herhaalde metingen te verrichten, zoals dynamische susceptibiliteitscontrast MRI.²⁴ Gezien er sprake is van een hoge inter- en intraindividuele variantie in cerebrale hemodynamica, kunnen nieuwe beeldvormende technieken zoals arteriële spin-labelling MRI ons wellicht de mogelijkheid geven om cerebrale bloedstroomveranderingen niet-invasief met voldoende spatiële en temporele resolutie te vervolgen.²⁴

Naast de verschillende aanvalsfasen in migraine bestaat bij migraine een grote variatie in type, ernst en duur van gerelateerde symptomen. Zo treden voorbijgaande focale neurologische verschijnselen (aura) bij slechts een derde van migrainepatiënten op. Grondige kennis van de geassocieerde symptomatologie moet worden verkregen in primaire hoofdpijnpatiënten die aan beeldvormende studies deelnemen. Door goed vooraf gedefinieerde subgroepen van migraine- en clusterhoofdpijnpatiënten te onderzoeken wordt men in staat gesteld om de neuronale mechanismen te ontdekken die personen gevoelig maken voor het ontwikkelen van een hoofdpijnaanval en gerelateerde symptomatologie. Zo is het nu nog onbekend waarom sommige migrainepatiënten hoofdpijn ontwikkelen zonder voorafgaand aura, anderen gedurende of direct na een aura, terwijl sommige migrainepatiënten typische aurasymptomen ervaren die niet worden vergezeld of opgevolgd door wat voor hoofdpijn dan ook. De hiervoor genoemde patiënten met “migraine sans migraine” laten geen activatie en sensibilisatie van hun trigeminovasculaire trajecten in de hersenstam en het diencefalon zien, maar de precieze wijze waarop deze hersenstructuren in migraine met hoofdpijn geactiveerd worden is niet bekend.^{25;26} Het vergelijken van verschillende groepen hoofdpijnpatiënten die slechts verschillen voor wat betreft één symptoom zou kunnen helpen in het vaststellen van hersenstructuren die deze symptomen mediëren of triggeren.

Multimodale beeldvorming in primaire hoofdpijn

Bij voorkeur maken toekomstige studies gebruik van multimodale beeldvormende technieken om de fysiologische en metabole processen bloot te leggen die ten grondslag liggen aan veranderingen in grijze en witte stof. Denkend aan multimodale beeldvorming kan men natuurlijk overwegen conventionele MRI-methoden, inclusief T1- en T2-gewogen sequenties, te combineren met func-

tionele MRI-methoden inclusief diffusiegewogen MRI, perfusiegewogen MRI, arteriële spinlabelling, functionele connectiviteitsstudies die de hersenen in ruststand onderzoeken (zogenaamde “resting-state fMRI”) en MR-spectroscopie, hetgeen reeds in de afgelopen jaren is gedaan.¹ De daaruit voortvloeiende combinatie van structurele en functionele gegevens zou – door subgroepen te vergelijken, hetzij met op een voxel-bij-voxel gebaseerde benadering dan wel middels een analyse met een gebied van interesse – aanwijzingen kunnen bevatten over de onderliggende neuronale, vasculaire en metabole mechanismen die plaatsvinden in verscheidene hersengebieden gedurende verschillende momenten in de aanvalscyclus van primaire hoofdpijnsyndromen. Nieuwe ontwikkelingen in MRI-technologie leiden tot afbeeldingen met een betere signaal-ruisverhouding en een hogere resolutie, wat afbeeldingen met onovertroffen anatomisch detail oplevert.²⁷ Deze hoge anatomische resolutie is cruciaal om onderscheid te kunnen maken tussen verschillende kleine hersenkernen en andere verfijnde hersengebieden om zo beter hun functie en hun rol in gerelateerde hersennetwerken in primaire hoofdpijnpatiënten te begrijpen. Recente technische vooruitgang geeft bovendien de mogelijkheid om hoge resolutie MRI te combineren met andere beeldvormingsmodaliteiten, zoals positronemissietomografie (PET). Waar deze laatstgenoemde modaliteit eerder voornamelijk werd gebruikt om het metabolisme en de perfusie in de migrainehersenen te onderzoeken, zijn andere nieuwe technische mogelijkheden, zoals het onderzoeken van de status van receptorbinding op het celmembraan van neuronen in de hersenen, nog nauwelijks toegepast in migraine en andere hoofdpijnsyndromen. Zo werd in een recente studie gebruik gemaakt van PET in combinatie met ¹¹C-flumazenil, een ligand die selectief bindt aan de gamma-aminoboterzuur (GABA)_A-receptoren, om zo de functie van deze receptor te onderzoeken in de hersenen van personen met familiale hemiplegische migraine type 1 (FHM1) en spinocerebellaire ataxie type 6 (SCA6) gerelateerd aan de CACNA1A-genmutatie.²⁸ De resultaten van deze studie toonden verminderde binding van ¹¹C-flumazenil in de kleine hersenen van zowel patiënten met FHM1 als SCA6 en in de temporale cortex van FHM1-patiënten. Men zou kunnen overwegen soortgelijke PET-liganden te gebruiken bij conventionele migraine. GABA_A-receptoren vormen daarbij slechts een subtype van receptoren die betrokken zijn in het complexe moduleringsproces van trigeminovasculaire nociceptieve transmissie bij migraine.¹ Het aantal radioliganden dat voor PET beschikbaar komt, is continu groeiende en momenteel zijn er ook liganden voor glutamaat,²⁹ serotonine³⁰ en orexinereceptoren^{31;32} beschikbaar. Het in kaart brengen van het

hersenenmetabolisme zal uitdagend worden vanwege het heterogene, multifactoriële karakter van primaire hoofdpijnsyndromen, vooral in migraine. Soortgelijke problemen openbaarden zich bij het gebruik van moleculaire beeldvorming in depressie,³³ een aandoening met nogal wat overeenkomsten en, niet te vergeten, een hoge comorbiditeit met migraine. Een andere uitdaging in neurobeeldvorming met gebruikmaking van PET in primaire hoofdpijn zal worden gevormd door de spatiële en temporele resolutie van deze techniek. Het eerstgenoemde probleem van spatiële resolutie verhindert precieze anatomische lokalisatie van veranderingen in metabolisme of receptorbinding. Dit probleem kan echter worden opgelost door gebruik te maken van hybride beeldvorming op een PET-MRI-systeem, die de onderzoeker in staat stelt gelijktijdig conventionele MRI-beelden met een hoge resolutie te verkrijgen voor het benodigde anatomische detail. Een dergelijk systeem maakt het ook mogelijk om gelijktijdig metabole beeldvorming met PET en MR-spectrografie te verrichten.³⁴ Het gebruik van deze verschillende modaliteiten zou een beter inzicht kunnen geven in de processen die verantwoordelijk zijn voor de toe- en afnamen in grijze- en witte stofvolume zoals waargenomen in voxel-gebaseerde (VBM) en op oppervlakte gebaseerde morfometrische (“surface-based morphometry”, SBM) methoden.

Migraine en cerebrovasculaire schade

Naast de hierboven bediscussieerde microstructurele veranderingen focuste een ander deel van dit proefschrift zich op visueel detecteerbare structurele veranderingen op MRI bij primaire hoofdpijnsyndromen, met een bijzondere interesse voor cerebrovasculaire schade in het migrainebrein.

Genexpressiedata: de volgende stap voor de associatie tussen migraine en cerebrovasculaire schade?

In de huidige thesis vonden wij bewijs dat migraine is gerelateerd aan verschillende gevolgen van microangiopathie, hoewel de associaties soms alleen werden gevonden bij subgroepen van migrainepatiënten. Mannelijke personen met migraine hadden bijvoorbeeld een verhoogd risico op het hebben van infratentoriële hyperintensiteiten. Eerdere studies vonden een verhoogd risico op supratentoriële witte stoflaesies in vrouwelijke, maar niet in mannelijke migrainepatiënten.³⁵ Dit suggereert dat de ontwikkeling van cerebrovasculaire schade bij migraine multifactorieel is en wordt beïnvloed door zowel geslacht, genetische factoren en omgevingsfactoren, zoals hormonale veranderingen. Onlangs werden genetische loci, die zijn gerelateerd aan migraine in genomebrede

associatiestudies, gekoppeld aan genexpressiedata van de normale volwassen hersenen van de Allen Human Brain Atlas, om zo mogelijke hersengebieden, celtypes en neuronale routes te ontdekken die in de migrainepathofysiologie zouden kunnen zijn betrokken.³⁶ De met migraine geassocieerde genen bleken te zijn verrijkt in modules die betrokkenheid toonden bij corticale neurotransmissie, metabolisme, mitochondriële functie en de werking van oligodendrocyten, wat suggereert dat deze een hoofdrol spelen bij de ontwikkeling van migraine. Op dezelfde manier kan het interessant zijn om te onderzoeken welke patronen van cerebrovasculaire schade in grijze en witte stof correleren met genexpressiedata, omdat dit mogelijk kan wijzen op specifieke mono- of oligogene aandoeningen die vasculopathieën veroorzaken die zowel de migrainesymptomatologie als hersenlaesies bij subgroepen van migrainepatiënten kunnen verklaren.

Het aantal zeldzame, erfelijke, cerebrale microangiopathische aandoeningen met migraine als een belangrijk symptoom, die dikwijls ook extracerebrale, systemische manifestaties hebben, is sterk gegroeid in de afgelopen periode. Zo is de aandoening die recentelijk is hernoemd tot “retinale vasculopathie met cerebrale leuko-encefalopathie en systemische manifestaties” of RVCL-S^{37;38} in de afgelopen jaren klinisch niet herkend en foutief gediagnosticeerd en heeft zij pas recentelijk erkenning gekregen. Het is waarschijnlijk dat soortgelijke ondergediagnosticeerde ziekten voorkomen in de populatie van personen die nu worden behandeld voor “algemene” migraine. Het associëren van cerebrovasculaire schade patronen met genexpressiegegevens zou kunnen verklaren waarom sommige migrainepatiënten, of waarom specifieke hersengebieden, zoals de fossa posterior, vatbaarder zijn om bepaalde typen van cerebrovasculaire schade te ontwikkelen. Anderzijds, voor het geval dat met migraine geassocieerde genen ook kunnen worden verbonden met hersenschade, kan hun expressieprofiel wellicht leiden tot de ontdekking van cerebrovasculaire schade die tot dusverre nog niet is gedetecteerd; als genen in specifieke gebieden worden geëxprimeerd, wordt men zich wellicht pas bewust van de cerebrovasculaire schade in deze gebieden.

Migraine: noodzaak voor ultrahoge magnetische veldsterkte?

Vanuit eerdergenoemd oogpunt wordt het ook belangrijk MRI-beelden te verkrijgen met hoge spatiale resolutie op een ultrahoge magnetische veldsterkte van 7T, wat eenvoudigere detectie van cerebrale microinfarcten, die tot dusverre waarschijnlijk te weinig zijn herkend in migrainepatiënten-

ten, mogelijk maakt.³⁷ Corticale microinfarcten zijn pas enkele jaren geleden voor het eerst vastgesteld bij patiënten met cerebrale, autosomaal dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leuko-encefalopathie (CADASIL), een ziekte die migraine met aura als een belangrijk symptoom heeft.⁴⁰ Deze microinfarcten zijn kenmerkend voor microangiopathie en zouden dus vaker kunnen voorkomen bij migrainepatiënten.

Vooraf de mogelijkheid van cerebellaire microinfarcten moet hierbij worden genoemd, omdat deze infarcten mogelijk niet het gevolg zijn van lage bloedstroom in arteriële waterscheidingsgebieden, maar meer het eindresultaat van occlusie van kleine eindarteriën in het cerebellum.⁴¹ MRI-beelden met een hoge resolutie van het cerebellum zouden kunnen tonen of deze cerebellaire microinfarcten ook met migraine zijn geassocieerd, evenals andere typen van microangiopathische schade in de fossa posterior die eerder in deze thesis werden beschreven. Naast een verbeterde detectie van corticale en cerebellaire microinfarcten zou beeldvorming op 7T ook de inzichten in andere aspecten van microangiopathie kunnen verbeteren, zoals van de anatomie van kleine arteriën op 3D time-of-flight MR-angiografie en van veneuze anatomie, hemosiderine en ijzerdeposities op T2*-gewogen sequenties.³⁹ Derhalve zou scannen op een hogere magnetische veldsterkte met dientengevolge beter anatomisch detail de gevolgen van microangiopathie bij migrainepatiënten beter kunnen tonen en zo kunnen helpen bij de identificatie van migrainepatiënten die een verhoogde kans hebben op het krijgen van deze typen van cerebrovasculaire schade.

Migraine en cerebrovasculaire reactiviteit

Microangiopathie tast de structuur van kleine bloedvaten aan, zoals arteriën, arteriolen, capillaren en soms venulen.⁴² Verschillende mechanismen kunnen bijdragen aan zowel de hemorrhagische als de ischemische gevolgen van microangiopathie. Hier kan bijvoorbeeld worden gedacht aan veranderingen in de functie van het endotheel, aan een opeenstapeling van trombocyten en aan inflammatoire reacties. Deze processen kunnen leiden tot verstoorde cerebrovasculaire reactiviteit, dat wil zeggen de reactie van cerebrale bloedvaten om te reageren op vasoactieve stimuli. Specifieke geavanceerde beeldvormingsmethoden kunnen bijdragen aan het begrip van de onderliggende pathofysiologie van microangiopathie bij migraine door deze cerebrovasculaire reactiviteit te meten. In de laatste jaren wordt MRI met BOLD en arteriële spin-labelling in toenemende mate gebruikt om cerebrovasculaire reactiviteit in reactie op een stimulus, zoals koolstofdioxide,

vast te stellen.⁴³ Het gebruik van dergelijke technieken bij migraine kan onze inzichten in de onderlinge relatie tussen migraine, microangiopathie en cerebrovasculaire schade vergroten.

Conclusie

Samenvattend zijn primaire hoofdpijnsyndromen geassocieerd met zowel macrostructurele als microstructurele hersenveranderingen. Sommige van deze veranderingen kunnen aangeboren zijn, sommige weerspiegelen mogelijk omkeerbare of onomkeerbare neuroplastische veranderingen als aanpassingsreactie van de hersenen op externe stimuli en andere moeten worden beschouwd als hersenschade gerelateerd aan deze primaire hoofdpijnsyndromen. Clusterhoofdpijnpatiënten hebben grotere volumes in het anterieure deel van de hypothalamus en bredere schedels, observaties die in strijd zijn met bevindingen van eerdere neurobeeldvormingsstudies en pathofysiologische theorieën. Migraine is geassocieerd met microstructurele veranderingen, hoofdzakelijk gelokaliseerd in visuele verwerkingsgebieden in zowel corticale als subcorticale grijze stof en in witte stofbanen die deze structuren met elkaar verbinden. Deze veranderingen kunnen ten dele onomkeerbaar zijn of hebben bestaan gedurende het hele leven. Sommige migrainepatiënten hebben ook een verhoogd risico op visueel detecteerbare veranderingen op MRI, zoals infratentoriële microbloedingen en, bij mannelijke migrainepatiënten, infratentoriële hyperintensiteiten. De onderliggende etiologie van deze typen van cerebrovasculaire schade blijft vooralsnog ongrijpbaar en is vermoedelijk het gevolg van een multifactorieel proces.

Referenties

1. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553-622
2. Cordell EF. The Importance of the Study of the History of Medicine. *Med Library Hist J* 1904;2:268-82
3. Robert C, Bourgeois L, Arreto CD, et al. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci* 2013; 33:8827-8840
4. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-434.
5. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009;301:2563-70
6. Naegel S, Holle D, Obermann M. Structural imaging in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:415
7. Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol* 2006;59:535-545
8. Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004;44:747-761

9. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352:275–278
10. May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nature Med* 1999;5:836–838
11. May A, Bahra A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Functional MRI in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 1999;46:791–793
12. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin triggered migraine attacks. *Brain* 2014;137:232–242
13. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Choller F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007;47:1418–1426
14. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139:1987–1993
15. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658–60
16. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001;357:1016–7
17. Afridi S, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005;128:932–939
18. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci* 2011;31:1937–43
19. Shannon BJ, Dosenbach RA, Su Y, Vlassenko AG, Larson-Prior LJ, Nolan TS, Snyder AZ, Raichle ME. Morning-evening variation in human brain metabolism and memory circuits. *J Neurophysiol* 2013;109:1444–56
20. Frank MG, Cantera R. Sleep, clocks, and synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2014;37:491–501
21. Frank MG. Circadian Regulation of Synaptic Plasticity. *Biology (Basel)* 2016;5(3).
22. Elvsåshagen T, Zak N, Norbom LB, Pedersen PØ, Quraishi SH, Bjørnerud A, Alnæs D, Doan NT, Malt UF, Groote IR, Westlye LT. Evidence for cortical structural plasticity in humans after a day of waking and sleep deprivation. *Neuroimage* 2017;156:214–223
23. Pringsheim T. Cluster headache: evidence for a disorder of circadian rhythm and hypothalamic function. *Can J Neurol Sci* 2002;29:33–40
24. Arkin EB, Bleeker EJ, Schmitz N, Schoonman GG, Wu O, Ferrari MD, van Buchem MA, van Osch MJ, Kruit MC. Cerebral perfusion changes in migraineurs: a voxelwise comparison of interictal dynamic susceptibility contrast MRI measurements. *Cephalalgia* 2012;32:279–88
25. Akerman S, Holland P, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Rev Neurosci* 2011;12:570–584
26. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol* 2012;8:89–99
27. Forstmann BU, Keuken MC, Schafer A, Bazin PL, Alkemade A, Turner R. Multi-modal ultra-high resolution structural 7-Tesla MRI data repository. *Sci Data* 2014;1:140050
28. Kono S, Terada T, Ouchi Y, Miyajima H. An altered GABA-A receptor function in spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine type 1 associated with the CACNA1A gene mutation. *BBA Clin.* 2014;2:56–61
29. Fuchigami T, Nakayama M, Yoshida S. Development of PET and SPECT probes for glutamate receptors. *ScientificWorldJournal* 2015;2015:716514
30. Kumar JS, Mann JJ. PET tracers for serotonin receptors and their applications. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2014;14:96–112
31. Gao M, Wang M, Zheng QH. Synthesis of [(11)C]MK-1064 as a new PET radioligand for imaging of orexin-2 receptor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26:3694–9

32. Oi N, Suzuki M, Terauchi T, Tokunaga M, Nakatani Y, Yamamoto N, Fukumura T, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. Synthesis and evaluation of novel radioligands for positron emission tomography imaging of the orexin-2 receptor. *J Med Chem.* 2013;56:6371-85
33. Lee TS, Quek SY, Krishnan KR. Molecular imaging for depressive disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:S44-54
34. Hansen AE, Andersen FL, Henriksen ST, Vignaud A, Ardenkjaer-Larsen JH, Højgaard L, Kjaer A, Klausen TL. Simultaneous PET/MRI with ¹³C magnetic resonance spectroscopic imaging (hyperPET): phantom-based evaluation of PET quantification. *EJNMMI Phys.* 2016;3:7
35. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 2012;308:1889-1897
36. Eising E, Huisman SM, Mafouz A, Vijfhuizen LS et al. Gene co-expression analysis identifies brain regions and cell types involved in migraine pathophysiology: a GWAS-based study using the Allen Human Brain Atlas. *Hum Genet.* 2016;135:425-39
37. Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, Gschwendter A, Jen JC, Hodgkinson S, Hardy TA et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain.* 2016;139:2909-2922
38. Pelzer N, Hoogeveen ES, Haan J, Bunnik R, Poot CC, van Zwet EW et al. Systemic features of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations: a monogenic small vessel disease. *J Intern Med.* 2019;285:317-332
39. Benjamin P, Viessmann O, MacKinnon AD, Jezzard P, Markus HS. 7 Tesla MRI in cerebral small vessel disease. *Int J Stroke.* 2015;10:659-64
40. Jouvent E, Poupon C, Gray F, Paquet C, Mangin JF, Le Bihan D, Chabriat H. Intracortical infarcts in small vessel disease: a combined 7-T postmortem MRI and neuropathological case study in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke.* 2011;42:e27-30
41. De Cockler LJ, van Veluw SJ, Fowkes M, Luijten PR, Mali WP, Hendrikse J. Very small cerebellar infarcts: integration of recent insights into a functional topographic classification. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:81-7
42. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701
43. Blair GW, Doubal FN, Thrippleton MJ, Marshall I, Wardlaw JM. Magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reactivity in cerebral small vessel disease: A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:833-41