



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Migraine biochemistry and visual snow**

Dongen, R.M. van

### **Citation**

Dongen, R. M. van. (2022, March 31). *Migraine biochemistry and visual snow*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3281284>

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/1887/3281284>

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

## Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift is onderverdeeld in twee delen. **Deel I** is gericht op biochemische studies naar migraine, een paroxysmale hersenaandoening waar visuele symptomen frequent onderdeel uitmaken van een aanval. **Deel II** beschrijft de klinische relatie tussen migraine en visual snow - een hersenaandoening waar visuele symptomen juist continu zijn - en die mogelijk geassocieerd is met migraine.

**Deel I** is primair gericht op migraine, een veelvorkomende hersenaandoening die getypeerd wordt door ernstige hoofdpijnaanvallen die vaak gepaard gaan met misselijkheid, braken, fotofobie en/of fonofobie ('migraine zonder aura'). De hoofdpijn wordt in 1/3 van de patiënten voorafgegaan worden door een aura, meestal een visueel aura. Deze aanvallen worden dan geclassificeerd als 'migraine met aura'. Veel voortgang is geboekt met het ophelderen van de pathofysiologische mechanismen van migraine, zoals het proces van 'cortical spreading depolarization' als de onderliggende verklaring van de aura en activatie van het trigeminovasculaire systeem als het waarschijnlijke mechanisme voor het ontstaan van de typerende hoofdpijn. Desondanks is nog onbekend hoe en waardoor aanvallen geïnitieerd worden. Het doel van deel I was om biochemische verschillen in personen met migraine te detecteren eveneens als mogelijk verstoorde biochemische pathways, gezien dit mogelijk belangrijke aanwijzingen zijn hoe en waarom migraineaanvallen optreden. De beschreven studies zijn gericht op patiënten buiten de aanval (interictaal) en het hersenvocht (CSF), gezien CSF zich dichterbij de hersenen bevindt dan bijvoorbeeld bloed. De biochemische analyses zijn voornamelijk gericht op neurotransmitters en hun metaboliëten, gezien corticale exciteerbaarheid waarschijnlijk een belangrijke rol speelt in migraine.

**Hoofdstuk 2** betreft een systematische literatuurstudie naar eerdere biochemische metingen in CSF en bloed van personen met migraine, om zo aan te tonen welke gerapporteerde verschillen consistent zijn, hetzij interictaal of ictaal. In totaal waren 62 moleculen gemeten in CSF, over 40 verschillende studies. Meta-analyse van deze studies toonde verhoogde concentraties in CSF van glutamaat, CGRP en 'nerve growth factor' in patiënten met chronische migraine ( $\geq 15$  hoofdpijndagen per maand waarvan ten minste 8 voldoen aan migrainecriteria) en verlaagde concentraties van  $\beta$ -endorfine in zowel chronische als episodische migrainepatiënten. Meta-analyse van de metingen in bloed toonde eveneens verhoogde concentraties van glutamaat en CGRP, alhoewel dit in bloed alleen was onderzocht in episodische migraine patiënten en niet in chronische migraine. Helaas was een vergelijking tussen migraine met aura en migraine zonder aura niet mogelijk, omdat de oorspronkelijke studies geen onderscheid maakten tussen deze subtypen. Verder verschilde de kwaliteit van de individuele studies sterk, niet alleen met betrekking tot het selecteren en matchen van proefpersonen en controles, maar ook in

de gebruikte bioanalytische technieken. Daarnaast viel op dat de onderzochte studies voornamelijk gericht waren op één enkel metaboliet (in plaats van meerdere), waardoor het bestuderen van pathways niet mogelijk was.

In **hoofdstuk 3** wordt in gegaan op een belangrijke uitdaging van grootschalig verzamelen van CSF, namelijk de voornaamste complicatie van lumbaalpunctie genaamd post-punctionele hoofdpijn. We onderzochten de incidentie van post-punctionele hoofdpijn binnen ons CSF onderzoek. Onze hypothese was dat kleinere naalden een kleiner risico hebben op post-punctionele hoofdpijn dan grotere naalden. De incidentie van post-punctionele hoofdpijn bleek inderdaad gehalveerd met kleinere 22G-atraumatische ten opzichte van grotere 20G-traumatische en 20G-atraumatische naalden. Met de 22G-naald was de CSF afname tijd wel iets langer - een extra 3 tot 4 minuten voor 10 mL CSF - maar zonder toename in discomfort voor de deelnemer. Op basis van deze data bevelen wij daarom aan dat 22G-atraumatische naalden gebruikt worden, zowel in de klinische praktijk als voor onderzoeksdoeleinden.

**Hoofdstuk 4** is de belangrijkste studie geweest van **deel I**. In deze studie hebben wij de biochemische 'amine' profielen onderzocht van patiënten met episodische migraine, in CSF en plasma. Wij verzamelden interictale monsters van 99 personen met migraine met aura, 98 personen met migraine zonder aura en 96 gezonde controlepersonen gematched voor geslacht, leeftijd en dagtijdstip. Met een gevalideerd metabolomics platform werden 30 amine moleculen gemeten. In CSF bleken de concentraties van L-Arginine lager in personen met migraine dan in de controlegroep (10.4% lager in migraine met aura en 5.0% lager in migraine zonder aura). Geen verdere verschillen werden gevonden, ook niet voor de neurotransmitters glutamaat, glutamine en GABA. Wanneer gekeken werd naar globale 'amine profiles' van migraine met en migraine zonder aura waren deze vergelijkbaar. Beide migraine typen verschilden echter met het profiel van de gezonde controles; zowel in CSF als in plasma. Dit suggereert dat beide migraine subtypen dezelfde biochemische pathofysiologie delen buiten de aanval. Aanvullende zogeheten pathway analyse wees in de richting van pathways betrokken bij metabolisme van L-Arginine. Dit suggereert dat L-Arginine een belangrijk target molecuul is voor verdere studies. Mogelijk komt het geobserveerde verschil in L-Arginine concentraties door een dysfunctie van nitriet oxide metabolisme in personen met migraine.

**Deel II** richt zich op visual snow, een hersenaandoening die wordt gekenmerkt door de continue aanwezigheid van ontelbaar veel kleine stipjes in het gehele gezichtsveld. Patiënten omschrijven het vaak als het zien van 'tv ruis', waarbij ze duiden op het ruissignaal van een ouderwetse televisie die storing heeft. Visual snow is mogelijk gerelateerd aan migraineaura's, gezien veel patiënten met visual snow een voorgeschiedenis hebben van migraine met aura. Verder, bij beide aandoeningen speelt

corticale hyperexciteerbaarheid mogelijk een rol. Het doel van dit gedeelte was om de gesuggereerde klinische relatie tussen visual snow en migraine verder te onderzoeken. Als een sterke klinische relatie bestaat met migraine dan kan visual snow ons wellicht meer leren over gedeelde mechanismen omtrent corticale hyperexciteerbaarheid.

**Hoofdstuk 5** geeft een overzicht van visuele symptomen die mogelijk gerelateerd zijn aan migraine, waaronder visual snow. Literatuurstudie laat zien dat weinig bekend is over de betrokken pathofysiologie. Bovendien, voor verschillende symptomen is de associatie met migraine zwak.

In **hoofdstuk 6** hebben wij de migraineprevalentie onderzocht in een populatie patiënten met visual snow. Comorbide migraine was aanwezig in 30/58 (52%) van de patiënten, opvallend vaak migraine met aura (27/30). Dit suggereert dat migraine met aura vaker voorkomt bij visual snow dan in de algemene populatie (~5%). Tevens bestudeerden wij het effect van migraineprofyctica als behandeling voor visual snow. Lamotrigine werd het vaakst voorgeschreven (N = 26) en resulteerde in partiële remissie van de visual snow bij 5/58 (19%) van de patiënten, echter had geen enkele van de patiënten complete remissie. Geen van de andere medicatie (valproaat (N = 7), topiramaat (N = 4), acetazolamide (N = 2), flunarizine (N = 1)) resulteerde in remissie, behalve in één patiënt met topiramaat, maar die stakte de behandeling vanwege bijwerkingen. Deze studie toont aan dat migraine een veelvoorkomende comorbiditeit is bij visual snow, maar dat migrainemedicatie niet effectief zijn in de behandeling van visual snow.

In **hoofdstuk 7** hebben wij de migraineprevalentie onderzocht in patiënten met visual snow die begonnen is na de inname van drugs ('hallucinogen persisting perception disorder' of afgekort HPPD). De meeste HPPD patiënten in onze studie (17/24; 71%), rapporteerden dat de visual snow is begonnen na inname van XTC. Verschillende andere hallucinogene drugs werden echter ook gerapporteerd. Als een controlegroep includeerden wij patiënten met visual snow die nog nooit drugs hebben gebruikt. In tegenstelling tot onze hypothese, had geen van 24 HPPD cases migraine, terwijl 20/37 (54%) van de controles migraine had. De afwezigheid van migraine in HPPD suggereert dat de pathofysiologie (gedeeltelijk) verschilt en dat migraine niet de gedeelde factor is. Bovendien laat deze studie zien dat het symptoom visual snow verschillende presentaties kent en dat goede groepsdefinities belangrijk zijn voor verder onderzoek naar visual snow.

Tenslotte, wordt in **hoofdstuk 8**, een algehele uiteenzetting gepresenteerd van de observaties uit dit proefschrift, met overwegingen voor verder onderzoek.