



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Biochemistry in different phases of the migraine attack

Onderwater, G.L.J.

Citation

Onderwater, G. L. J. (2022, April 21). *Biochemistry in different phases of the migraine attack*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3294052>

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/1887/3294052>

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

Nederlandse samenvatting

Migraine is een ernstige en belastende aanvalsgewijze hoofdpijnaandoening. Doel van dit proefschrift is om biochemische veranderingen te ontdekken die een rol spelen in de pathofysiologie van migraine, buiten (interictaal) en tijdens (ictaal) verschillende fases van migraineaanvallen. Het ontdekken van metabolieten en metabole pathways en systemen, die geassocieerd zijn met migraine, kan van groot belang zijn om de kennis van moleculaire biochemische pathways die betrokken zijn bij migraine te vergroten om potentiële nieuwe acute en profylactische behandelmogelijkheden te identificeren. Het onderzoek in dit proefschrift is opgedeeld in twee delen. **Deel één (Hoofdstukken 2 en 3)** beschrijft onderzoeken van lichaamsvloeistoffen (liquor en bloed) van migrainepatiënten tijdens de interictale fase gericht op de validatie van bekende en de ontdekking van nieuwe moleculen gerelateerd aan de pathofysiologie van migraine. Deze onderzoeken werden uitgevoerd in plasma en liquor met behulp van verschillende technieken gebruikmakend van o.a. massaspectrometrie en nucleair-magnetische resonantie. **Deel twee (Hoofdstukken 4, 5 en 6)** beschrijft onderzoeken aangaande de overgang naar de preictale en ictale fases van de migraineaanval. In dit onderzoek zijn verschillende triggers van aanvallen onderzocht zoals gerapporteerd door patiënten zelf, waaronder alcoholische dranken. Daarnaast werd de breed toegepaste farmacologische trigger voor aanvallen, glyceryltrinitraat (GTN), gebruikt om prodromale symptomen van aanvallen en biochemische veranderingen *in vivo* gerelateerd aan de (pre)ictale fasen te onderzoeken met behulp van proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS).

Deel 1: Biochemische profielen van lichaamsvloeistoffen bij migraine

Metabolomics met behulp van technieken zoals ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry (UPCL-MS) of proton nuclear magnetic resonance (^1H -NMR) maakt de identificatie en kwantificering van een groot aantal metabolieten ('metabolietprofilering') mogelijk hetgeen een meer gedetailleerd pathofysiologisch inzicht op zou kunnen leveren, dat verder gaat dan de traditionele metingen van lichaamsvloeistoffen, zoals enzyme-linked immunosorbent assay's (ELISA's) waarmee normaliter enkele of maximaal enkele tientallen specifiek geselecteerde moleculen onderzocht kunnen worden. Technieken als UPCL-MS en ^1H -NMR werden gebruikt om biochemische verbindingen van migrainepatiënten buiten aanvallen te bestuderen (**Hoofdstukken 2 en 3**). In **Hoofdstuk 2** hebben we een ^1H -NMR metabolomics-platform gebruikt om van plasmamonsters van 2.800 migraine patiënten en 7.353 controle deelnemers uit acht Nederlandse cohorten biochemische profielen te genereren. Het ^1H -NMR platform was in staat tot een gedetailleerde bepaling van de concentratie van meer dan 200 organische verbindingen, bestaande uit cholesterolmetingen, triglyceriden, creatine, lipiden, vetzuren, apolipoproteïnen, aminozuren, glycolyse-gerelateerde metabolieten en ketonlichamen. Deze methode werd toegepast om een metaboolom

biomarker voor migraine te identificeren in plasma. Een hypothese is dat systemische (micro) vasculaire disfunctie, maar niet atherosclerose, de onderliggende oorzaak is van de associatie van migraine met cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen. Een verlaagd gehalte van apolipoproteïne A1 en verlaagde verhouding vrije cholesterol tot totale lipiden aanwezig in kleine lipoproteïne-ondersoorten met hoge dichtheid (HDL) bleken geassocieerd te zijn met de migrainestatus. Bovendien werd een verlaagd gehalte aan omega-3-vetzuren gevonden dat geassocieerd is met migraine, echter alleen bij mannelijke migraine patiënten. Op grotere schaal werden HDL-types (maar geen andere lipoproteïne-classes) gevonden die verband houden met (interictale) migrainestatus. Deze uitgebreide metabole profielen van plasma leverden bewijs op ter ondersteuning voor veranderingen in het HDL-metabolisme bij migraine patiënten.

In **Hoofdstuk 2** hebben we biochemische veranderingen ten gevolge van migraine in plasma van patiënten onderzocht. Hoewel bloed (plasma of serum) vrij gemakkelijk kan worden verzameld, kan het meer worden beschouwd als een weerspiegeling van de algehele metabolische toestand van een persoon en minder van wat er zich specifiek in de hersenen afspeelt. In plaats daarvan kan liquor, dat in direct contact staat met de hersenen, de biochemische veranderingen die verband houden met migraine en de effecten ervan op de hersenen beter weerspiegelen. In **Hoofdstuk 3** wilden we de associatie van verschillende amines met migraine in liquor en bloed onderzoeken. Dit onderzoek bouwt voort op het concept dat glutamaat, glutamine en gamma-aminoboterzuur (GABA) uitgebreid in verband zijn gebracht met de pathofysiologie van migraine, maar nauwkeurige metingen in lichaamsvloeistoffen van patiënten ontbreken. Daartoe werden bij migrainepatiënten en gezonde controles die qua leeftijd en geslacht overeenkwamen liquor en plasmamonsters gemeten met behulp van UPCL-MS om de niveaus van individuele amines te bepalen, evenals aminepathways en het globale amineprofiel. De argininegehalten in liquor waren lager bij migrainepatiënten (10,4% bij migraine met aura en 5,0% bij migraine zonder aura) vergeleken met gezonde controles. Alsmede het meest overtuigende bewijs voor een verband tussen een aminepathway en migraine betrof het metabolisme van arginine. Globale amineprofielen waren verschillend voor migraine patiënten in vergelijking met gezonde controles, maar de profielen vertoonden gelijkenis tussen patiënten met de verschillende subtypes van migraine (met en zonder aura). Gebundeld maakt dit een sterk argument dat amines als geheel een belangrijke rol spelen, onafhankelijk van specifieke migraine karakteristieken. Arginine speelt zeer waarschijnlijk een rol, vermoedelijk gemedieerd door stikstofmonoxide-signalering. Arginine is betrokken bij de vorming van stikstofmonoxide, een molecuul waarvan al bekend is dat het betrokken is bij het provoceren van migraine aanvallen en de pathofysiologie.

Deel 2: Migraine provocatie en bepaling van biochemische profielen van aankomende aanvallen

Vatbaarheid voor migraine wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een combinatie van niet-modificeerbare genetische factoren en modificeerbare interne (bijvoorbeeld hormonale fluctuaties en co-morbide ziektes) en externe (bijvoorbeeld alcohol- en voedselconsumptie en farmacologische geneesmiddelen) risico-modulatiefactoren. Het identificeren en wijzigen van externe risico-modulatiefactoren, ook wel triggerfactoren genoemd, kan niet alleen aanvallen voorkomen, maar kan ook worden gebruikt bij onderzoek door middel van het opzettelijk uitlokken van aanvallen om zo de karakteristieken van aanvallen in de vroege fase op een gecontroleerde manier te bestuderen. Triggeronderzoek is moeilijk omdat het bijna onmogelijk is om dit gecontroleerd en / of geblindeerd te bestuderen, dus het meeste triggeronderzoek is gebaseerd op zelfrapportages van patiënten. Door patiënten wordt vaak gemeld dat alcoholische dranken een migraine aanval kan provoceren, maar onweerlegbaar wetenschappelijk bewijs hiervoor is moeilijk te vinden. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 4** geprobeerd om in een groot migraine-cohort het triggering potentieel van een aantal verschillende alcoholische dranken te beoordelen. Hiertoe hebben we een vragenlijststudie uitgevoerd onder 2197 migrainepatiënten en hebben we de consumptie van verschillende alcoholische dranken, het zelf gerapporteerde triggering potentieel, redenen voor alcoholonthouding en de tijd tussen alcoholgebruik en het begin van een migraineaanval beoordeeld. Wijn en het bijzonder, rode wijn, werd frequent erkend als de sterkste trigger onder de verschillende onderzochte alcoholische dranken. Rode wijn leidde echter slechts bij 8,8% van de deelnemers consequent tot een aanval, welke een snelle aanvangstijd had (<3 uur na alcohol consumptie) bij een derde van de deelnemende migrainepatiënten. Geconcludeerd kan worden uit dit onderzoek dat andere alcoholische dranken en in het bijzonder rode wijn frequent genoemd worden door migrainepatiënten als een triggerfactor voor migraine met een mogelijk snel begin van de aanval na alcohol consumptie. De lage triggering consistentie bij de overgrote meerderheid van de patiënten suggereert echter dat alcoholische dranken doorgaans niet als enige krachtige trigger werken, maar het triggerpotentieel kan afhangen van een fluctuerende triggerdrempel (hoe vatbaar is een patiënt op een bepaald moment om een aanval te ontwikkelen) en het gelijktijdig optreden van andere triggerfactoren. In **Hoofdstuk 5** hebben we GTN onderzocht, een bekende farmacologische trigger van aanvallen. Hoofdpijn veroorzaakt door GTN wordt gedefinieerd als op migraine-lijkende aanvallen en er is gebleken dat deze aanvallen worden voorafgegaan door niet-hoofdpijnsymptomen die vergelijkbaar zijn met de natuurlijk voorkomende prodromale symptomen. Deze waarschuwingssymptomen worden door patiënten vaak verkeerd geïnterpreteerd als migraine triggers. We wilden systematisch de niet-hoofdpijnsymptomen optredend na GTN-infusie evalueren bij migrainepatiënten en gezonde controles. De incidentie van 21 mogelijke prodromale symptomen na GTN-

infusie werd onderzocht bij vrouwen met migraine zonder aura en bij vrouwen zonder migraine met een vergelijkbare leeftijd. Op migraine-lijkende hoofdpijn trad op bij 82,4% van de migrainepatiënten na GTN toediening. Symptomen als concentratieproblemen, gapen, misselijkheid en fotofobie werden vaker gemeld door degenen die een op migraine-lijkende aanval ontwikkelden (GTN-respondenten) dan bij de gezonde controles. Concentratieproblemen werden uitsluitend gerapporteerd door GTN-respondenten. Gapen en misselijkheid waren de eerste symptomen die werden gemeld, gevolgd door fotofobie en concentratieproblemen die optraden vlak voor het begin van de op migraine-lijkende hoofdpijn. Hieruit kan worden geconcludeerd dat GTN prodromale symptomen kan veroorzaken, ongeacht het optreden van een daaropvolgende op migraine-lijkende hoofdpijn. Symptomen als gapen, misselijkheid, fotofobie en in het bijzonder concentratieproblemen, in deze volgorde, leken het meest specifiek voor een ophanden zijde GTN-geïnduceerde op migraine-lijkende hoofdpijn.

MRS is een niet-invasieve methode om *in vivo* de biochemische constitutie in de hersenen van mensen na te gaan en de concentratie van metabolieten te bepalen. In **Hoofdstuk 6** werd MRS gebruikt om het glutamaterge systeem in de visuele cortex te onderzoeken bij vrouwelijke migrainepatiënten zonder aura en gezonde controles na GTN-infusie. De verhoogde activiteit van dit systeem is in verband gebracht met de pathofysiologie van migraine, maar de rol ervan bij het ontstaan van migraineaanvallen is nog grotendeels onbekend. We hebben de concentratie van glutamaat, de precursor glutamine en het product GABA, bepaald met behulp van 7 Tesla proton MRS (7T ^1H -MRS) bij vrouwelijke migrainepatiënten vóór en tijdens een GTN getriggerde aanval om mogelijke betrokkenheid van het glutamaterge systeem bij het begin van aanvallen te detecteren. Vrouwelijke migrainepatiënten zonder aura en gezonde controles met een vergelijkbare leeftijd werden driemaal gescand met behulp van ^1H -MRS op vaste tijdstippen (d.w.z. bij aanvang van de studiedag, op 90 en 270 minuten na de start van GTN toediening). Hoewel we geen veranderingen konden aantonen voor glutamaat- en glutamineconcentraties, steeg de GABA concentratie vanaf de aanvang van de studiedag tot de preictale fase in aanloop naar het optreden van een op migraine-lijkende hoofdpijn. Deze resultaten toonden aan dat 7T ^1H -MRS met hoge resolutie veranderingen in het glutamaterge systeem in de aanloop naar een GTN getriggerde op migraine-lijkende aanval kan detecteren, hetgeen de hypothese ondersteunt dat de gevoeligheid voor migraineaanvallen verband houdt met een ontregeling van de prikkelbaarheid van de hersenen.

Ten slotte plaatst **Hoofdstuk 7** de biochemische bevindingen in een breder perspectief. De relevantie van deze biochemische veranderingen bij migraine, hun rol in pathofysiologische mechanismen en toekomstige mogelijkheden voor onderzoek worden besproken.