



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).

List of abbreviations

^1H	Proton
^{13}C	Carbon
5-HT1B/1D/1F	5-hydroxytryptamine 1B/1D/1F
Ach	Acetylcholine
AM	Ante Meridiem
ANCOVA	Analysis of covariance
APC	Acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine
ApoA1	Apolipoprotein A1
Asp	Aspartate
B_0	Static magnetic field
B_1	Local transmit field
BBMRI-NL	Dutch Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure
Bilat	Bilateral
BMI	Body mass index
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CNS	Central nervous system
CRLB	Cramér-Rao lower bound
CSD	Cortical spreading depolarization
CSF	Cerebrospinal fluid
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
ERF	The Erasmus Rucphen Family study
FDR	False Discovery Rate
FOCI	Frequency offset corrected inversion
FHM	Familial hemiplegic migraine
FWHM	Full width at half-maximum
GABA	Gamma-aminobutyric acid
Gln	Glutamine
Glu	Glutamate
Glx	Combined glutamate and glutamine signal
GM	Grey matter
GSH	Glutathione
GSMM	Genome-Scale Metabolic Model
GTN	Glyceryl trinitrate
H	Hours

HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol
HIT-6	Headache Impact Test-6
ICHD	International Classification of Headache Disorders
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
Ins	Myo-inositol
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
LC	Locus coeruleus
LDL	Low-density lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
L-HDL-C	Total cholesterol in large HDL
L-HDL-CE	Cholesterol esters in large HDL
L-HDL-FC	Free cholesterol in large HDL
L-HDL-L	Total lipids in large HDL
L-HDL-P	Concentration of large HDL particles
L-HDL-PL	Phospholipids in large HDL
L-HDL-TG	Triglycerides in large HDL
LUMC	Leiden University Medical Centre
LUMINA	Leiden University Migraine Neuro-Analysis
LP	Lumbar puncture
MacroM	Macromolecules
MEGA	Mescher-Garwood
MIDAS	Migraine disability assessment
MR	Magnetic resonance
MRS	Magnetic resonance spectroscopy
NA or n/a	Not applicable
NESDA	The Netherlands Study of Depression and Anxiety
NKA	Neurokinin A
NMDA	N-methyl-D-aspartate receptor
NMR	Nuclear magnetic resonance
nNOS	Neuronal nitric oxide synthase
NO	Nitric oxide
NOS	Nitric oxide synthase
NR	Not reported
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
NTR	The Netherlands Twin Registry
PACAP-38	Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-38
PAG	Periaqueductal gray
PCA	Principal component analysis
PE	Phosphoethanolamine

PG	Prostaglandin
PPM	Parts per million
Pres	Pressing
RS	The Rotterdam Study
S	Severe
S-HDL-FC ratio	Free cholesterol to total lipid ratio in small HDL
SD	Standard deviation
SPG	Sphenopalatine ganglion
sLASER	Semi-localized by adiabatic selective refocusing
SNR	Signal to noise ratio
SP	Substance P
SSN	Superior salivatory nucleus
Stab	Stabbing
TCA	Tricarboxylic acid
TE	Echo time
TG	Trigeminal ganglion
TGVS	Trigeminovascular system
Throb	Throbbing/pounding
tCho	Total choline
tCr	Total creatine
TMS	The Maastricht Study
tNAA	Total N-acetylaspartate
TNC	Trigeminal nucleus caudalis
TR	Repetition time
UPCL-MS	Ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry
VAPOR	Variable power and optimized relaxation
VIP	Vasoactive intestinal peptide
VLDL	Very low-density lipoprotein
VOI	Volume of interest
VRS	Verbal rating scale
WM	White matter
XL-HDL-C	Total cholesterol in very large HDL
XL-HDL-CE	Cholesterol esters in very large HDL
XL-HDL-FC	Free cholesterol in very large HDL
XL-HDL-L	Total lipids in very large HDL
XL-HDL-P	Concentration of very large HDL particles
XL-HDL-PL	Phospholipids in very large HDL

List of publications

Publications in English

- 2021 **Onderwater GLJ**, Wijnen JP, Najac C, van Dongen RM, Ronen I, Webb A, Zielman R, van Zwet EW, Ferrari MD, Kan HE, Kruit MC, Terwindt GM. Cortical glutamate and gamma-aminobutyric acid over the course of a provoked migraine attack, a 7 Tesla magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage Clin* 2021;32:102889
- 2021 van Dongen RM, Alderlieste GJ, **Onderwater GLJ**, Ferrari MD, Terwindt GM. Migraine prevalence in visual snow with prior illicit drug use (Hallucinogen Persisting Perception Disorder) versus without. *Eur J Neurol* 2021;28:2631-2638.
- 2021 van Dongen RM, **Onderwater GLJ**, Pelzer N, Zielman R, van Oosterhout WPJ, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. The effect of needle size on cerebrospinal fluid collection time and post-dural puncture headache: A retrospective cohort study. *Headache* 2021;61:329-334.
- 2020 **Onderwater GLJ**, Dool J, Ferrari MD, Terwindt GM. Premonitory symptoms in glyceryl trinitrate triggered migraine attacks: a case-control study. *Pain* 2020;161:2058–2067.
- 2020 van Casteren DS, Verhagen IE, **Onderwater GLJ**, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: A cross-sectional study. *Cephalalgia* 2020;41:643-648.
- 2020 Knapen SE, **Onderwater GLJ**, Roon KI. Double whammy: a concurrence of two disorders with a shared trigger. *Acta Neurol Belg* 2020;120:993–994.
- 2020 Liu J, Lahousse L, Nivard MG, Bot M, Chen L, van Klinken JB, Thesing CS, Beekman M, van den Akker EB, Slieker RC, Waterham E, van der Kallen CJH, de Boer I, Li-Gao R, Vojinovic D, Amin N, Radjabzadeh D, Kraaij R, Alferink LJM, Murad SD, Uitterlinden AG, Willemsen G, Pool R, Milaneschi Y, van Heemst D, Suchiman HED, Rutters F, Elders PJM, Beulens JWW, van der Heijden AAWA, van Greevenbroek MMJ, Arts ICW, **Onderwater GLJ**, van den Maagdenberg AMJM, Mook-Kanamori DO, Hankemeier T, Terwindt GM, Stehouwer CDA, Geleijnse JM, 't Hart LM, Slagboom PE, van Dijk KW, Zhernakova A, Fu J, Penninx BWJH, Boomsma DI, Demirkan A, Stricker BHC, van Duijn CM. Integration of epidemiologic, pharmacologic, genetic and gut microbiome data in a drug–metabolite atlas. *Nat Med* 2020;26:110–117.
- 2020 Bot M, Milaneschi Y, Al-Shehri T, Amin N, Garmaeva S, **Onderwater GLJ**, Pool R, Thesing CS, Vijfhuizen LS, Vogelzangs N, Arts ICW, Demirkan A, van Duijn C, van Greevenbroek M, van der Kallen CJH, Köhler S, Ligthart L, van den Maagdenberg AMJM, Mook-Kanamori DO, de Mutsert R, Tiemeier H, Schram MT, Stehouwer CDA, Terwindt GM, Willems van Dijk K, Fu J, Zhernakova A,

- Beekman M, Slagboom PE, Boomsma DI, Penninx BWJH on behalf of the BBMRI-NL Metabolomics Consortium. Metabolomics Profile in Depression: A Pooled Analysis of 230 Metabolic Markers in 5283 Cases With Depression and 10,145 Controls. *Biol Psychiatry* 2020;87:409–418.
- 2019 Van Dongen RM, Waaijer LC, **Onderwater GLJ**, Ferrari MD, Terwindt GM. Treatment effects and comorbid diseases in 58 patients with visual snow. *Neurology* 2019;93:E398–E403.
- 2019 **Onderwater GLJ**, Ligthart L, Bot M, Demirkan A, Fu J, Van Der Kallen CJH, Vijfhuizen LS, Pool R, Liu J, Vanmolkot FHM, Beekman M, Wen KX, Amin N, Thesing CS, Pijpers JA, Kies DA, Zielman R, De Boer I, Van Greevenbroek MMJ, Arts ICW, Milaneschi Y, Schram MT, Dagnelie PC, Franke L, Ikram MA, Ferrari MD, Goeman JJ, Slagboom PE, Wijmenga C, Stehouwer CDA, Boomsma DI, Van Duijn CM, Penninx BW, 't Hoen PAC, Terwindt GM, Van Den Maagdenberg AMJM on behalf of the BBMRI Metabolomics Consortium. Large-scale plasma metabolome analysis reveals alterations in HDL metabolism in migraine. *Neurology* 2019;92:E1899–E1911.
- 2019 **Onderwater GLJ**, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, Ferrari MD, Terwindt GM. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol* 2019;26:588–595.
- 2017 Zielman R, Wijnen JP, Webb A, **Onderwater GLJ**, Ronen I, Ferrari MD, Kan HE, Terwindt GM, Kruit MC. Cortical glutamate in migraine. *Brain* 2017;140:1859–1871.
- 2017 Kantae V, Ogino S, Noga M, Harms AC, Van Dongen RM, **Onderwater GLJ**, Van Den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM, Van Der Stelt M, Ferrari MD, Hankemeier T. Quantitative profiling of endocannabinoids and related N-Acylethanolamines in human CSF using nano LC-MS/MS. *J Lipid Res* 2017;58:615–624.

Publications in Dutch

- 2016 **Onderwater GLJ**. Visual Snow: Bestaat het?, *Nervus*. 2016, Vol. 1. 44-46
- 2015 **Onderwater GLJ**, Terwindt GM, Ferrari MD. Ingezonde brief - Denk ook differentiaal diagnostisch aan een migraine aura, *Tijdschrift voor Neurologie & Neurochirurgie* 2015;11:170
- 2014 **Onderwater GLJ**, De Schryver ELLM. Concentratie CVA-zorg negeert risico op vergissing, *Medisch Contact* 2014;01/02:40-43

Book chapters

- 2020 **Onderwater GLJ**, Ferrari MD. Visual Snow. *Oxford Textbook of Headache Syndromes*. 2020, 530-533.
- 2017 **Onderwater GLJ**, van Dongen RM, Zielman R, Terwindt GM, Ferrari MD. Primary Headaches. *Handbook of clinical neurology*. 2017, Vol. 146. 267–284.

Dankwoord

Op deze plaats wil ik beginnen met alle migrainepatiënten en iedereen die als gezonde controle heeft deelgenomen aan het onderzoek in dit proefschrift van harte bedanken. Met name voor de deelname aan de invasieve onderzoeken waarbij hersenvocht werd afgenomen en migraine aanvallen werden opgewekt heb ik grote waardering. Zonder jullie medewerking zou dit proefschrift niet tot stand zijn gekomen.

Mijn dankbaarheid gaat verder uit naar iedereen die rechtstreeks of zijdelings heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. Onderstaand wil ik een aantal personen eruit lichtten en in het bijzonder benoemen. Tijdens de verschillende onderzoeken en samenwerkingsprojecten heb ik de afgelopen jaren met vele mensen mogen samenwerken en kan het voorkomen dat ik sommige van jullie niet separaat benoem, echter dit dankwoord is mede aan jullie gericht.

Gisela Terwindt, Michel Ferrari en Arn van den Maagdenberg hartelijk bedankt voor het vertrouwen en de kansen die jullie mij hebben geboden de afgelopen jaren om mij wetenschappelijk te verdiepen. In het bijzonder bedankt voor de begeleiding, geduld en de kritische en leerzame discussiemomenten die wij gezamenlijk met elkaar hebben gehad. In dit kader gaat mijn dank ook uit naar Joost Haan en Ron van Oosterhout welke mijn interesse en enthousiasme naar migraine hebben gestimuleerd in aanloop naar mijn promotieonderzoek.

Mark Kruit, Hermien Kan, Jannie Wijnen, Itamar Ronen, Chloé Najac, Andrew Webb van de afdeling Radiologie en het C.J. Gorter Center for High-Field MRI bedankt voor jullie prettige samenwerking en ondersteuning bij de MRS projecten. De onderzoekers en in het bijzonder Wouter Teeuwisse van de afdeling Radiologie en het C.J. Gorter Center for High-Field MRI bedankt voor jullie hulp bij de technische problemen en de mogelijkheid en geboden ondersteuning om te scannen op de 7 Tesla MRI scanner.

Thomas Hankemeier, Amy Harms, Can Gulersonmez en andere onderzoekers van het Netherlands Metabolomics Centre, daarnaast Peter-Bram 't Hoen, Lisanne Vijfhuizen, Jan van Klinken en de betrokken onderzoekers van de afdeling Humane Genetica en de overige leden van het BBMRI-NL consortium bedankt voor de geboden mogelijkheden en jullie nauwe samenwerking bij de metabolomics projecten uit dit proefschrift.

Jelle Goeman en Erik van Zwet van de afdeling Statistiek bedankt voor jullie fijne samenwerking bij het uitwerken van de verschillende statistische methodes gebruikt bij verschillende analyses en Wim van Galen en Paul van Someren bedankt voor de logistieke ondersteuning bij diverse studies uit dit proefschrift.

Mijn fijne collega's van de afdeling Neurologie, in bijzonder gaat mijn dank uit naar mijn mede onderzoekers van de hoofdpijn onderzoeksgroep. Met name mijn medebewoners van de K5-92, 93 en 104; Ronald Zielman, Thijs Perenboom, Mark Louter, Dennis Kies, Nadine Pelzer, Ilse de Coo, Judith Pijpers, Katie Linstra, Joris Meijer, Patty Doesborg, Daphne van Casteren, Irene de Boer, Simone de Vries Lentsch en Robin van Dongen. Ik heb genoten van alle borrels en koffiemomenten tijdens onze onderzoekstijd en de fijne samenwerking! Dank aan Aster Harder voor het verder voortzetten van het biochemisch hoofdpijnonderzoek. Daarnaast wil ik de medewerkers van het secretariaat neurologie en de hoofdpijnpolikliniek van het LUMC, en het bijzonder Jennifer Trouerbach bedanken voor de prettige samenwerking. Ook alle wetenschapsstage en student-assistenten bedankt voor de inzet bij de verschillende studies.

Mijn familie en vrienden wil ik bedanken voor alle fijne en bemoedigende gesprekken en relativeringsvermogen. In het bijzonder wil ik mijn ouders bedanken voor alle steun gedurende dit promotietraject.

Curriculum Vitae

Gerardus Lourentius Johannes Onderwater (given name: Gerrit) was born on the 11th of February 1986 in Noordwijkerhout, The Netherlands. He attended secondary school at the Teylingen College in Noordwijkerhout from which he graduated in 2004. This same year he started to study biology at the Leiden University. In 2006 he started medical school at the Leiden University Medical Center. During his medical study he wrote a bachelor thesis essay on the regulation of pectinases in *Aspergillus* species at the department of molecular microbiology and performed a scientific internship on the expression of IL-8 and nitric oxide in MyD88 mutant zebrafish at the department of cell biology both at the Institute of Biology Leiden with which he obtained his bachelor's degree in Biology in 2010. After he finished his clinical rotations he performed a scientific internship at the department of Neurology at the Leiden University Medical Centre on resting state connectivity prior to and during menstrual related migraine attacks. He did his final clinical internship at the department of Neurology at the Rijnland ziekenhuis, currently Alrijne, in Leiderdorp with which he obtained his medical degree in 2013. He started as a PhD candidate at the department of Neurology at the Leiden University Medical Center supervised by prof. dr. M.D. Ferrari (neurologist), prof. dr. G.M. Terwindt (neurologist) and prof. dr. A.M.J.M. van den Maagdenberg (geneticist). This project focused on the biochemistry of migraine, specifically the triggering and initiation of attacks. This research used metabolomics performed in collaboration with the Netherlands Metabolomics Centre and the Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure (BBMRI) and using magnetic resonance spectroscopy in collaboration with the C.J. Gorter Center for High-field MRI and the department of Radiology at the Leiden University Medical Center. Between 2018 to 2019 he worked as a resident (ANIOS) at the Neurology department of the Reinier de Graaf in Delft. From 2019 to 2022 he worked as a resident (ANIOS) at the Neurology department of the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG) in Amsterdam. In 2022 he will start his training to become a radiologist at the University Medical Centre Groningen.

