



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The exciting migraine brain: towards neurophysiological prediction of migraine attacks

Perenboom, M.J.L.

Citation

Perenboom, M. J. L. (2022, June 21). *The exciting migraine brain: towards neurophysiological prediction of migraine attacks*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3310008>

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/1887/3310008>

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

Nederlandse samenvatting

Het doel van dit proefschrift was het identificeren van functionele biomarkers voor de voorspelling van een migraineaanval, op basis van neurofysiologische parameters. Migraine is een paroxysmale hersenaandoening, waarbij aanvallen van hoofdpijn en bijbehorende neurologische symptomen zoals misselijkheid, overgeven en verhoogde gevoeligheid voor licht en geluid worden afgewisseld met periodes zonder aanvallen. Ongeveer een derde deel van mensen met migraine ervaart een visueel aura, bestaande uit visuele verschijnselen zoals een fortificatiespectrum en/of scotomen in het gezichtsveld, zowel voorafgaand aan als tijdens de hoofdpijn. In de Internationale Classificatie van Hoofdpijnaandoeningen bepaalt het aantal dagen met hoofdpijn en migraine per maand of een patiënt episodische of chronische migraine heeft. Patiënten met minimaal 15 hoofdpijndagen per maand, waarvan minimaal acht dagen met migraine, lijden aan chronische migraine. Het blijft een raadsel wanneer en waarom een migraineaanval begint. Een hypothese is dat episodische veranderingen in de exciteerbaarheid ('prikkelbaarheid') van het brein een belangrijke rol spelen bij de start en cyclische terugkeer van migraineaanvallen. De focus van dit proefschrift ligt daarom op de ontwikkeling van methodes om de exciteerbaarheid van het brein te meten over de migrainecyclus, met nadruk op de identificatie van veranderingen in exciteerbaarheid in het visuele systeem en de visuele schors. Door het toepassen van zulke methodes over de migrainecyclus kunnen factoren die bijdragen aan de initiatie van de migraineaanval worden bepaald, wat mogelijk leidt tot betere (tijdsbepaling van) preventieve medicatie. Het onderzoek in dit proefschrift is onderverdeeld in twee delen. Het **eerste gedeelte** beschrijft de ontwikkeling en toepassing van diverse methodes om de exciteerbaarheid van het visuele systeem (inclusief de hersenschors) te meten, in migrainepatiënten en een migraine muismodel. Het **tweede gedeelte** bestaat uit twee studies die transcraniële magnetische stimulatie (TMS) inzetten in combinatie met elektro-encefalografie (EEG) om een directe meting van corticale exciteerbaarheid te bereiken, in migraine en epilepsie.

Deel I is gericht op de inzet van metingen van de exciteerbaarheid van het visuele systeem om te helpen met het voorspellen of aanduiden van de start van een migraineaanval. Migrainepatiënten rapporteren vaak (inter)ictale overgevoeligheid voor licht, en visuele pseudohallucinaties zijn een belangrijk symptoom van de migraine-aura. Dit wekt de suggestie dat het begin van een migraineaanval samenhangt met fluctuaties in de gevoeligheid van het visuele systeem, inclusief de visuele schors. Diverse methodes kunnen worden gebruikt om de exciteerbaarheid van de visuele schors te meten. Visuele stimulatie met lichtflitsen kan worden ingezet om het visuele systeem te verstoren in zowel mensen als diermodellen, resulterend in opgewekte EEG-potentialen over de visuele schors ('visual evoked potentials' of VEPs). In migrainepatiënten kunnen zulke metingen worden gecombineerd met subjectieve bepalingen van visuele gevoeligheid. Wij ontwikkelden een vragenlijst om gevoeligheid voor licht en patronen uit te vragen. Daarnaast ontwikkelden wij, voor gebruik in mensen en diermodellen, diverse manieren van visuele stimulatie om te combineren met EEG-metingen.

Verhoogde gevoeligheid voor licht ('fotofobie') en patronen komt vaak voor in migraine en kan, zeker als het als pijnlijk wordt ervaren, beschouwd worden als visuele allodynie. In **Hoofdstuk 2** wordt de ontwikkeling, validatie en toepassing omschreven van de *Leiden Visual Sensitivity Scale (L-VISS)*, een vragenlijst met negen vragen om de gevoeligheid voor licht en patronen te bepalen; de vragen zijn bepaald aan de hand van een literatuurstudie en interviews met patiënten. Constructvaliditeit (oftewel, 'meet de vragenlijst wat het beoogt te meten') werd bevestigd door de vergelijking van L-VISS scores met twee gedragstesten. De drempel van lichtgevoeligheid was lager, terwijl de patroongevoeligheid ('pattern glare') hoger was, bij hogere scores op de L-VISS. De vergelijking van diverse subtypes van migraine (met en zonder aura, chronisch en episodisch) en momenten in de cyclus (tijdens of tussen aanvallen) tussen en binnen grote groepen deelnemers toonde aan dat L-VISS scores verhoogd waren voor migraine met aura ten opzichte van migraine zonder aura, voor chronische ten opzichte van episodische migraine, en tijdens ten opzichte van tussen aanvallen. Dit patroon van verhoogde visuele gevoeligheid is mogelijk vergelijkbaar met patronen in verhoogde corticale exciteerbaarheid in subtypes van migraine, en momenten in de cyclus, zoals

gemeten in neurofysiologische studies. De L-VISS kan gebruikt worden in grootschalige, longitudinale metingen van gevoeligheid voor licht en patronen in patiënten, omdat de vragenlijst eenvoudig en onafhankelijk van specifieke meettechnieken te gebruiken is. De L-VISS kan eveneens gebruikt worden in combinatie met meer uitvoerige neurofysiologische metingen van hersenfunctie inclusief activiteit van de visuele schors, als subjectieve bepaling van veranderingen in de exciteerbaarheid van het visuele systeem gedurende de migrainecyclus.

EEG-studies in migrainepatiënten laten tegenstrijdige resultaten zien, indicatief voor zowel verlaagde als verhoogde exciteerbaarheid van het visuele systeem. Deze tegenstrijdigheid kan worden veroorzaakt door grote inter-individuele variatie, verschillen in technieken en patronen van visuele stimulatie, of intra-individuele dynamiek binnen de migrainecyclus. Voor beter begrip van de neuronale mechanismen die aan de basis staan van de geobserveerde EEG-resultaten in patiënten, hebben wij de kloof overbrugd tussen indirecte metingen van activiteit van de visuele schors met EEG op de schedel (bij patiënten) en precieze neurofysiologische metingen in diermodellen. In **Hoofdstuk 3** bestudeerden wij hiertoe EEG-responsen bij visuele stimulatie in een muismodel met zowel directe metingen middels lokale elektrodes in de visuele schors, als met meer indirecte metingen op het hersenoppervlak. Voor de klinische vertaalslag gebruikten wij een transgeen migraine muismodel waarin muizen de humane pathogene R192Q mutatie in het *Cacna1a* gen dragen, wat in patiënten familiale hemiplegische migraine type 1 (FHM1) veroorzaakt. Het *Cacna1a* gen codeert de α_{1A} subunit van presynaptische voltage-gestuurde Cav2.1 Ca²⁺ kanalen, waarbij de FHM1 R192Q mutatie resulteert in een verhoogde glutamaterge overdracht en verhoogde exciteerbaarheid. In vrij bewegende transgene en wildtype (controle) muismodellen onderzochten wij bestaande en nieuw ontwikkelde visuele stimulatiepatronen bestaande uit lichtflitsen. FHM1 mutante muizen vertoonden snellere EEG-potentiaalverandering na stimulatie op verschillende flitsfrequenties. De eerste negatieve EEG-potentiaalpiek na licht-stimulatie had een verlaagde amplitude en was geassocieerd met minder neuronale suppressie vergeleken met controlemuizen zonder de FHM1 mutatie. Flitsstimulatie met oplopende stimulatiefrequenties tussen 10 en 40 Hz (de ‘chirp’ stimulatie) toonde verhoogde ‘photic drive’ in beta-

gamma EEG frequenties (15–40 Hz). Deze resultaten wijzen op een contextafhankelijke verhoging van exciteerbaarheid van de visuele schors in het FHM1 muismodel. Wij demonstreerden dat het meten van VEPs in transgene ‘migraine’ muizen gebruikt kan worden om beter inzicht te verkrijgen in veranderingen van de gevoeligheid van het visueel systeem in migraine.

Een van de technieken om exciteerbaarheid van het visuele systeem te bestuderen, is de ‘photic drive’ respons in het EEG, zoals toegepast bij het FHM1 muismodel in Hoofdstuk 3. In **Hoofdstuk 4** onderzoeken wij het gebruik van dezelfde ‘chirp’ visuele stimulatie om de gevoeligheid van het visuele systeem (inclusief corticale exciteerbaarheid) te bepalen in migrainepatiënten. We verrichtten hiervoor metingen *tussen* aanvallen (interictaal) en in de periode *voorafgaande aan* een aanval (pre-ictaal). Met lichtflitsen op oplopende stimulatiefrequenties biedt ‘chirp’ stimulatie de mogelijkheid om EEG-responsen te vergelijken op verschillende frequenties en de gekoppelde harmonische frequenties die ontstaan in het EEG op veelvoud van de stimulatiefrequenties. Deze methode geeft een snelle mogelijkheid om de ‘photic drive’ te bepalen over meerdere stimulatiefrequenties. Onze intra-individuele metingen toonden dat chirp-responsen herhaalbaar zijn over dagen tot maanden. Daarnaast waren, interictaal, de chirp-responsen vergelijkbaar tussen controles en migrainepatiënten (zowel met als zonder aura). Bij acht pre-ictale metingen (3 met, 5 zonder aura), die waren gemeten binnen 48 uur voor een aanstaande migraineaanval, was een toegenomen harmonische respons zichtbaar in de EEG betaband (22–32 Hz). Visuele chirpstimulatie blijkt hiermee een simpele en betrouwbare techniek om veranderingen te meten in gevoeligheid van de visuele schors die geassocieerd worden met het begin van een migraineaanval.

Deel II is gericht op directe metingen van corticale exciteerbaarheid in migrainepatiënten, in tegenstelling tot de indirecte metingen met de L-VISS vragenlijst en VEP-metingen in de patiëntstudies in Deel I. Visuele stimuli worden niet alleen verwerkt in de visuele schors, maar ook in de retina, thalamus en superieure colliculi. Visueel opgewekte veranderingen in hersenactiviteit worden niet alleen corticaal maar ook subcorticaal verwerkt in het brein, en zijn daarom een

maat van de exciteerbaarheid van het gehele visuele systeem. Door de combinatie van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) over de schedel met gelijktijdige EEG-metingen kan corticale exciteerbaarheid direct bestudeerd worden, middels het meten van zogeheten TMS-opgewekte EEG-potentialen ('TEPs'). De TEP is aangedaan in ziektebeelden met veronderstelde onderliggende veranderingen in corticale exciteerbaarheid, zoals epilepsie en schizofrenie. In **Hoofdstuk 5** beschrijven wij de eerste studie die TMS-opgewekte EEG-potentialen onderzoekt in migrainepatiënten. Stimulatie met een cirkelvormige spoel over de vertex, gebruikmakend van stimulatie-intensiteiten rondom de motordrempel, is gebruikt in migrainepatiënten met aura (tussen aanvallen) en controles die zijn geselecteerd op geslacht, leeftijd en motordrempel. Schijnstimulatie ('sham'-stimulatie) is gebruikt om te controleren voor mogelijke invloeden van auditieve en somatosensorische activatie door TMS. In migraine met aura hadden TEP-responsen een verlaagde amplitude rond de N100 potentiaalpiek voor frontale en occipitale elektrodes. Verlaagde N100 piekamplitude is gerelateerd aan een verminderde corticale GABA_B-erge inhibitie, en deze resultaten zijn in lijn met – indirecte – observaties van verhoogde corticale exciteerbaarheid in migraine.

Migraine en epilepsie zijn comorbide paroxysmale neurologische aandoeningen, beiden geassocieerd met veranderingen in corticale exciteerbaarheid. In **Hoofdstuk 6** onderzochten wij indices voor faseclustering in het EEG na transcraniële magnetische stimulatie in patiënten met migraine met aura en patiënten met juveniele myoclonische epilepsie met als doel het identificeren van mogelijke functionele biomarkers gerelateerd aan migraine met aura, epilepsie, of beide aandoeningen. Faseclustering in respons op TMS was verschillend tussen epilepsie (zonder medicatie) en controles. In een deelnemer met epilepsie was de mate van faseclustering omgekeerd evenredig met de gebruikte dosis antiepileptica. In migraine met aura was de faseclustering niet verschillend van controles, wat er op wijst dat de tendens voor verschillen in faseclustering niet gedeeld wordt tussen migraine en epilepsie.

Hoofdstuk 7 bevat een algemene discussie van de onderzoeken in dit proefschrift, met overwegingen over toekomstig klinisch en preklinisch translationeel onderzoek naar de voorspelling van migraineaanvallen met neurofysiologische methodes.

