



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Migraine is een hersenziekte: als het eenvoudig was hadden we het al opgelost

Terwindt, G.M.

Citation

Terwindt, G. M. (2022). *Migraine is een hersenziekte: als het eenvoudig was hadden we het al opgelost*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3567348>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3567348>

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

Prof.dr. Gisela M. Terwindt

Migraine is een hersenziekte.

Als het eenvoudig was hadden we het al opgelost.



**Universiteit
Leiden**

Bij ons leer je de wereld kennen

Migraine is een hersenziekte.
Als het eenvoudig was hadden we het al opgelost.

Een verkorte versie van deze tekst is uitgesproken door

Prof.dr. Gisela M. Terwindt

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Neurologie,
in het bijzonder paroxysmale neurologische aandoeningen

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 3 juni 2022



**Universiteit
Leiden**

Mevrouw de rector magnificus, leden van de raad van bestuur van het LUMC, zeer gewaardeerde toehoorders

Casus in de praktijk

Ik deed mijn coschap kindergeneeskunde in een regionaal ziekenhuis en liep mee op de polikliniek. Tijdens het spreekuur kreeg ik plotseling tintelingen in de vingers van mijn rechterhand. De tintelingen breidden zich uit naar mijn hele hand, ik begon mij wat raar in mijn hoofd te voelen en kon me niet meer concentreren op het gesprek. Ik mompelde wat tegen de arts met wie ik meeliep en liet die wat verbaasd achter. Onderweg naar de kinderverpleegafdeling hadden de tintelingen zich inmiddels veplaatst naar de hele arm en begon ook mijn mondhoek rechts te tintelen. Ik sprak een van de assistenten op de afdeling aan en zei dat ik dacht dat ik een migraine-aanval had. Ik had nog nooit migraine gehad in mijn leven, tenminste niet zover ik wist. De assistent belde één van de neurologen die midden in zijn spreekuur zat die zei dat er een CT-scan gemaakt moest worden. Daarvoor moest ik mij eerst bij de inschrijfbalie melden als patient. Dat lukte niet erg goed, want ik kon met geen mogelijkheid op mijn telefoonnummer komen. Na de scan werd ik steeds beroerder, die tintelingen waren inmiddels weg maar ik had hoofdpijn en was misselijk. Gelukkig was er een slaapkamer waar ik even kon liggen, ik was te beroerd om de trein naar huis te nemen en werd opgehaald, thuis ging ik meteen naar bed. De volgende dag was het over. Ik kreeg poliklinisch een EEG (hersensfilmpje) waarbij ik de hele tijd in slaap viel. Ik had een enorm slaapttekort opgebouwd want ik was 12 dagen bijna continue in het ziekenhuis geweest met 5 nachtdiensten. De neuroloog vroeg of ik de anticonceptiepillen gebruikte en toen ik daarop bevestigend antwoordde vertelde hij dat ik dat beter kon stoppen want ik had met mijn migraine met aura aanval een verhoogd risico op het krijgen van een herseninfarct. Ik kreeg verder geen medicatie-adviezen mee voor de migraine.

Migraine is het bekendste voorbeeld van aanvalsgewijze hersenziekten en ik houd mij vanaf mijn promotieonderzoek be-

zig met deze ingrijpende hersenziekte: de genetische oorzaken, de mechanismen en de behandelmethoden. Vandaag wil ik u vertellen over het jarenlange onderzoek, wat we bereikt hebben en hoe ik dat met onze Leidse hoofdpijngroep wil voortzetten, in samenwerking met de afdeling humane genetica en talloze internationale onderzoeksgroepen. Migraine is een complexe en moeilijk behandelbare hersenziekte die vooral vrouwen treft, zoals mijzelf. Hoewel ik nog steeds in de “vrolijke ontkenning” ben omdat mijn migraine niets is, in ernst en aantal aanvallen, vergeleken met alle patienten die wij zien in het LUMC. Het gaat dus in mijn betoog veel over vrouwen, en ik wil met mijn onderzoek óók aandacht voor genderspecifiek onderzoek én hoe het is om als vrouw een academische loopbaan te ambleren. Maar eerst moet ik uitleggen wat migraine eigenlijk is.

Migraine is een hersenziekte.

Hoofdpijnaandoeningen behoren tot de meest voorkomende aandoeningen van het zenuwstelsel en hebben wereldwijd een enorme sociaal-economische impact. Migraine is een hersenziekte met hoofdpijnaanvallen met heftige bonkende eenzijdige hoofdpijn. Daarbij hebben patiënten vaak enorm last van het licht en geluid of misselijkheid soms tot braken aan toe. Een aanval duurt uren tot dagen. Dit noemen we migraine **zonder aura**.¹

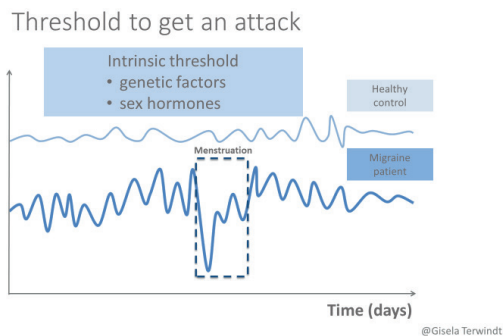
Ongeveer 1/3 van de patiënten heeft een aura voorafgaand aan de hoofdpijn. Bij een aura zijn er vaak visuele symptomen, zoals schitteringen, bliksemschichten, vlekjes of andere figuren. Deze klachten in het zicht nemen in minuten toe. Ook kunnen er meer symptomen na elkaar optreden, zoals problemen met zien direct gevolgd door tintelingen in een arm of problemen om op woorden of cijfers te komen (afasie). Een aura duurt 5 minuten tot een uur. Een aura kan met of zonder hoofdpijn optreden (**migraine met aura** met/zonder migraineuze hoofdpijn).¹ De langzame uitbreiding in minuten i.p.v. acute uitval en de positieve klachten, namelijk schitteringen i.p.v. wegvallen van het zicht, tintelingen i.p.v. doof gevoel, maken het onderscheid tussen een migraine aura en een TIA (beroerte). Volgens

de internationale hoofdpijnclassificatie ben je migrainepatiënt als er minstens 5 aanvallen van migraine zonder aura of 2 aanvallen van migraine met aura zijn opgetreden.¹ Met 1 aanval ben je dus nog geen migrainepatiënt.

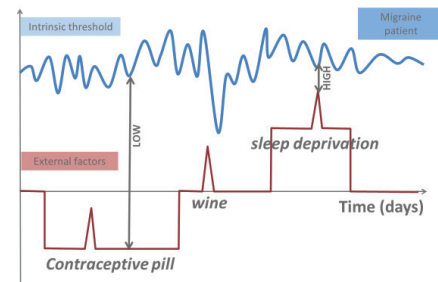
Aanvullend onderzoek met een EEG (hersensfilmpje) heeft géén aanvullende waarde als het verhaal typisch is voor een migraine aura. Het doen van een CT met contrast heeft alleen zin als men denkt aan een beroerte.

Veel migrainepatiënten ervaren **prodromale verschijnselen** voordat de hoofdpijn komt, zoals vermoeidheid, gapen, of trek in bepaald voedsel. Dat kan uren voor het ontstaan van een aura of hoofdpijn optreden. De gevoeligheid voor het krijgen van een migraine aanval op een bepaald moment lijkt beïnvloed te worden door een samenspel van interne en externe factoren. Intern is er sprake van een erfelijke aanleg, maar ook hormoonveranderingen tijdens de menstruatie spelen een rol. Externe factoren die vaak genoemd worden zijn slaaptkort, alcohol, bepaalde soorten voedsel, weersveranderingen en stress. Van deze **factoren** is niet eenduidig aangetoond dat zij een aanval **uitlokken**. Stress is geen oorzaak van migraine, maar tijdens ontspanning na een periode van stress is de kans op een migraineaanval wel groter. Een bekend voorbeeld hiervan is de weekendmigraine. Slaap speelt een belangrijke rol. In de Leidse migraine muizen bleek het verstoren van het dag-nacht ritme de gevoeligheid voor migraine te vergroten.

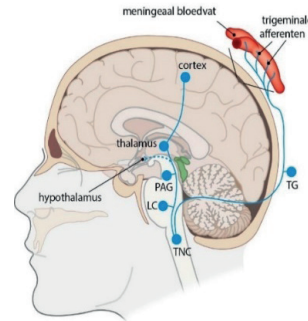
4



External factors influence chance



In mijn geval was de diagnose eenmalig migraine met aura, daarmee nog geen migrainepatiënt. Er was geen reden om een CT-scan of EEG te doen, behalve dat deze aantoonde dat ik een fors slaaptkort had opgebouwd met een verstoord dag-nacht ritme. Onnodige diagnostiek leidt tot onnodige kosten. Wat betreft de medicatie adviezen, bij één aura aanval is er geen harde reden om de anticonceptiepil af te raden, hoewel vrouwen met migraine met aura een verhoogd risico hebben op een beroerte. Ik kom daar zo nog op terug. Elke migrainepatiënt verdient goede adviezen t.a.v. behandeling van aanvallen, al is het maar omdat er nieuwe aanvallen in de toekomst kunnen optreden.



TG = Trigeminal ganglion;
TNC = Trigeminal Nucleus Caudalis

Er zijn geen medicijnen die je kunt geven in de acute fase van aura-verschijnselen waarbij een golf van depolarisatie (kortdurend vuren waarna uitdoving) van zenuwcellen vanaf de hersenschors in het achterhoofd naar voren trekt. Dit wordt **corticale spreidende depolarisatie** genoemd. Gewone pijnstillers en migraine aanvalsbehandeling met triptanen werken alleen op de hoofdpijnfase waarbij de

vijfde hersenzenuw wordt geactiveerd in de hersenstam met uitlopers in de hersenvliezen (**trigeminovasculaire systeem**). Hoofdpijn wordt ervaren door de prikkeling van de hersenvliezen waarbij onder andere het eiwit calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) vrijkomt.

Dochter van de casus

Dit gebeurde mijn dochter Floor toen zij 16 jaar was. Op een maandagochtend als mijn wekker net is gegaan komt zij de slaapkamer binnen en zegt: “mama, ik heb een migraine aura, ik zie allemaal schitteringen”. Nou is het wat eigenaardig dat ze met diagnose en al binnenkomt, maar zij is mijn dochter en heeft een werkstuk over migraine geschreven. Mijn eerste reactie is dat ze misschien geen zin heeft in school? Maar ze ziet pips en dus zeg ik haar dat ze maar in mijn bed moet gaan liggen. Mijn hoofdpijnpoli begint over drie kwartier, dus ik haast mij naar de trein naar Leiden. Ik beloof dat ik zal bellen als ik in de trein zit maar Floor belt zelf al. Zij heeft net gebraakt en voelt zich ellendig. Ik beloof oma te bellen. Ik ben nog niet in Leiden, een rit van 15 minuten, of ze belt weer want ze heeft weer gebraakt en heeft nu ook barstende koppijn. “Wat een ellende voor je”, zeg ik, “oma komt.” Terwijl ik die dag poli doe word ik af en toe gebeld over de stand van zaken. Er is geen medicatie in huis, de apotheek kan geen zepillen tegen misselijkheid geven zonder recept, niets helpt tegen de hoofdpijn en ze heeft al 6x overgegeven. Wat een pechvogel denk ik dan, niet wetend dat Floor soms wel 2 aura’s achter elkaar zal gaan hebben en soms 2 aanvallen in de week, en dus ook tijdens haar examens van de middelbare school of tentamens van haar studie. Niet helemaal goed gebakken, noemen we dat thuis. Het zit blijkbaar in de familie.

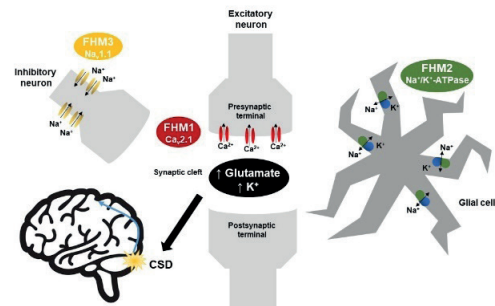


LUMINA

Leiden University Medical
Centre Migraine Neuro
Analysis Programme

Wat is de rol van erfelijkheid?

Sinds mijn promotietijd in de 90’er jaren werkt de Leidse Hoofdpijngroep aan het identificeren van erfelijke (genetische) risicofactoren voor migraine. In een bijzonder vorm waarbij tijdens de aura-fase ook sprake is van krachtsvermindering, familiäre hemiplegische migraine, vonden we het eerste migraine gen, het *CACNA1A* gen, die codeert voor een calcium kanaal.² Later zijn nog twee ion-kanaalgenen ontdekt, *ATP1A2* en *SCN1A*.³ Kinderen van ouders die drager zijn van een mutatie (verandering) in één van de drie genen, hebben 50% kans om de ziekte ook te krijgen. Veranderingen in deze drie genen leiden tot een verhoogd kalium en **glutamaat** in de synaps, het punt waarop twee zenuwcellen met elkaar communiceren, en dit leidt tot een verlaagde drempel voor het krijgen van corticale spreidende depolarisatie, het mechanisme dat tot aura-verschijnselen leidt.



Er zijn ook familiäre en sporadische patiënten zonder verandering in een van deze drie genen. Dat sluit de diagnose niet uit maar is ook belangrijk voor erfelijkheidsvoorlichting. Omdat daarmee de kans dat het nageslacht ook de ziekte krijgt niet 50% is maar waarschijnlijk kleiner. Op basis van klinische kenmerken kan een arts voorspellen of een mutatie gevonden gaat worden.⁴ Wij slaagden er tot nu toe niet in om nieuwe genen te identificeren. Het vaak genoemde *PRRT2* gen, wat vooral een rol speelt bij epilepsie, lijkt vooral een aanvullend effect te hebben maar kan nooit alleen een verklaring zijn voor hemiplegische migraine.⁵ Onze Leidse Hoofdpijngroep

loopt voorop in het onderzoek naar erfelijkheidsfactoren in migraine. Vanuit de hele wereld worden we benaderd om erfelijkheidsadvies te geven.⁶

Voor gewone migraine is het complexer om de rol van erfelijkheidsfactoren te onderzoeken omdat zowel erfelijke- als omgevingsfactoren een rol spelen. Om dan toch iets te kunnen vinden heb je heel veel migrainepatiënten nodig die je met nog grotere groepen controles moet vergelijken. Via onze website (www.hoofdpijnonderzoek.nl) vroegen we aan mensen in Nederland om mee te doen door een digitale vragenlijst in te vullen, bloed te laten prikken bij een laboratorium of huisarts in de buurt en op te sturen via de post. Enorm veel mensen met migraine hebben dat vrijwillig voor ons gedaan, wat geweldig was. Dit vormde de basis van onze E-tools ontwikkeling waar ik later op terugkom. Met **genoomwijde associatiestudies (GWAS)** proberen we verbanden te leggen tussen genetische variaties (single nucleotide polymorfisme SNP's) en migraine. GWAS kunnen inzicht geven in de onderliggende mechanismen van complexe ziekten.^{3,7}

De Leidse hoofdpijngroep doet GWAS-onderzoek in een internationaal samenwerkingsverband.⁸ Om de schaal van dergelijk onderzoek aan te geven: in de meest recente studie werd informatie van miljoenen genetische varianten van meer dan 100,000 patiënten met 770,000 controles vergeleken.⁹ Door deze studie is het aantal **genetische risicofactoren** voor migraine verdrievoudigd tot 123. Er zijn ook nieuwe risicofactoren gevonden die al doelwit zijn van nieuwe effectieve migrainemedicijnen. Bovendien ondersteunen de resultaten de hypothese dat migraine wordt veroorzaakt door zowel neuro-nale als vasculaire mechanismen. Migrainepatiënten hebben een vijf keer hoger risico op depressie. Andersom hebben patiënten met depressie een drie keer verhoogd risico om migraine te krijgen. Hierbij spelen erfelijke factoren een rol.

De Leidse Hoofdpijngroep doet al het onderzoek wat ik genoemd heb en nog zal noemen niet alleen maar heeft vele samenwerkingen binnen het LUMC, in Nederland en over de hele wereld. Ik kan niet al deze samenwerkers in mijn verhaal

noemen, maar zij worden wel vermeld in het boekje dat van mijn rede is geprint. De reden dat het hoofdpijnonderzoek succesvol is komt juist door deze samenwerkingen.

Wat betekent alles wat ik tot nu toe heb verteld? We weten zeker dat erfelijke factoren een rol spelen. Maar het is niet zo dat als je één van deze factoren hebt je zeker migraine krijgt. Mijn dochter Floor heeft mogelijk verschillende risicofactoren van mij geërfd, “niet goed gebakken” dus, oftewel het zit in de familie. Het belang van genetisch onderzoek is niet zozeer diagnosevoorspelling, maar in het ontrafelen van de oorzaak van migraine en dit onderzoek kan leiden tot **nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling van migraine.**

Wat kunnen we nu met de onderzoekresultaten in de klinische praktijk?

Een sterkere familiegeschiedenis van migraine is geassocieerd met een lagere aanvangsleeftijd, met migraine met aura en met een grotere ziektelast.¹⁰ Het is belangrijk om patiënten uit te leggen dat zij mogelijk zowel een erfelijke aanleg hebben voor migraine als voor depressieve symptomen, los van het feit dat ze mogelijk somber worden tijdens of van hoofdpijnaanvallen zelf.

Naast genetische factoren zijn er ook nog **epigenetische** veranderingen waarbij de functie van een gen verandert zonder dat de code verandert. Twee mensen kunnen genetisch identiek zijn, maar epigenetisch verschillend. De veranderingen kunnen ontstaan door bijvoorbeeld stress of roken. Deze zaken zijn van invloed op je genen en kunnen deze aan- of juist uitzetten. Het epigenetisch onderzoek bij hoofdpijn staat nog in de kinderschoenen. Een recent (nog ongepubliceerd) onderzoek met onze samenwerkers in Australië toont epigenetische (DNA methylatie) veranderingen die samenhangen met respons op behandeling in chronische migraine.¹¹

Omics

Naast het onderzoek naar genen (**genomics**) doen we ook onderzoek naar eiwitten (**proteomics**) en stofwisselingspro-

ducten (**metabolomics**). Dit onderzoek is nodig om te komen tot biomarkers om ziekte te kunnen diagnosticeren, ziekteprogressie en behandeling te volgen en nieuwe mechanismen te identificeren. Uitdagingen zijn gestandaardiseerd verzamelen en bewerken van materiaal, bepalen welk materiaal (hersensweefsel, hersenvocht, bloed) het beste onderzocht kan worden én bepalen of er tijdens aanvallen of tussen aanvallen wordt afgenomen. Biomarkers voor migraine die tot nu toe veel zijn onderzocht zijn o.a. glutamaat, endorfines, calcitonin-gene-related-peptide (**CGRP**). Het onderzoek in Leiden heeft zich tot nu toe vooral gericht op het verzamelen van hersenvocht en bloed buiten een aanval en platforms gericht op amines, lipiden,¹⁵ endocannabinoïden. De komende jaren zullen we ons gaan richten op geslachtshormonen om vrouwspecifieke biomarkers te identificeren.

What! can I do to get rid of this migraine!?



What!

Vrouwspecifieke zorg en onderzoek

Migraine komt drie keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De prevalentie van migraine neemt bij vrouwen sterk toe na de menarche (eerste menstruatie). Ook worden er veranderingen gezien gedurende de verdere levensloop van een vrouw. Tijdens de zwangerschap verbetert migraine (zonder aura) vaak, terwijl het rondom de overgang (menopauze) verslechtert. Menstruatie wordt door vrouwen het vaakst genoemd als trigger voor migraine.¹⁶ Hormoonfluctuaties spelen hierbij een rol. Daling van het oestrogeen vlak voor de menstruatie kan mogelijk de drempel voor het krijgen van een migraineaanval

verlagen. Deze zogenoemde perimenstruele aanvallen zijn ernstiger en langer van duur.¹⁷ Hierdoor keert de hoofdpijn vaker terug na inname van een triptaan.¹⁸ Aangezien deze migraineaanvallen onbehandeld vaak dagen duren, werken triptanen eenvoudigweg te kort om de hele aanval te stoppen. Het benadrukt de behoefte aan een vrouwspecifieke aanpak.

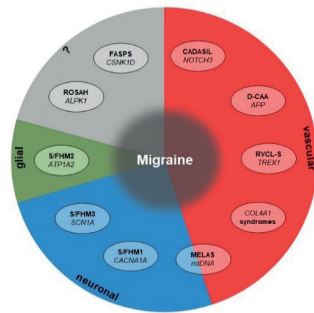
Momenteel voert het **WHAT!**-team (Women, Hormones, Attacks and Treatment)^{19,20} een geslachtshormoonstudie uit waarbij we in meer detail geslachtshormonen gaan meten rondom migraine aanvallen. En we zijn een grote klinische studie gestart naar het effect van continu gebruik van de anticonceptiepil bij vrouwen met migraine. Vrouwen vroegen mij in de spreekkamer of **hormonale behandeling** zou kunnen helpen. Het is dus een voorbeeld van onderzoek dat geïnitieerd is door de vraag vanuit patiënten zelf. Het is schokkend om te constateren dat artsen hormonale therapie voorschrijven voor migraine zonder wetenschappelijk bewijs. Er is in toenemende mate aandacht voor de mogelijke nadelige effecten van het gebruik van hormonale behandelingen. De WHAT!-studie is een eerste en belangrijke stap om zowel bij jonge vrouwen als bij vrouwen die in de overgang zitten aan te tonen of hormonale behandeling met de gewone anticonceptiepil aanvallen van migraine kan voorkomen (preventief werkt).

Migraine en beroerte en erfelijke migraine-stroke aandoeningen

Dat de anticonceptiepil geen “snoepje” is maar een serieus medicijn dat mogelijk ook juist een negatief effect kan hebben blijkt uit het volgende. Vrouwen met migraine, met name bij migraine met aura, hebben een hoger risico op het krijgen van een hersen- of hartinfarct dan vrouwen zonder migraine. Als een jonge vrouw met migraine met aura rookt en de anticonceptiepil gebruikt is het risico zelfs 34x verhoogd. Wij denken dat dit komt omdat migraine een neurovasculaire aandoening is, met niet alleen betrokkenheid van zenuwcellen maar ook van de bloedvaten.

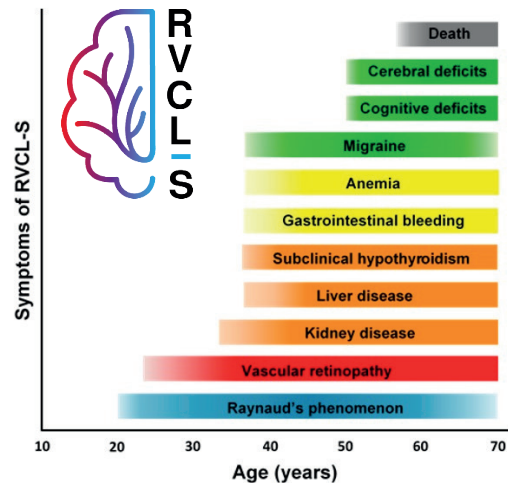
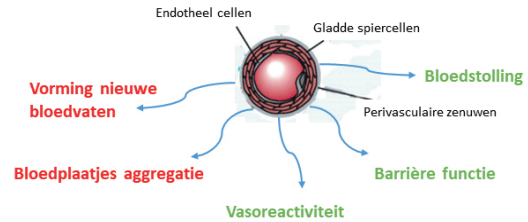
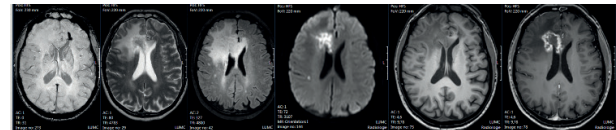
Onderzoek van onze groep laat zien dat vrouwen met migraine vaker last hebben van koude voeten in bed waardoor ze moeite hebben om in slaap te komen en dit kan dan weer migraine-aanvallen uitlokken. Het kan dus handig zijn om warme sokken aan te trekken in bed. Wij zijn daarom onze sokkencampagne gestart (zie www.hoofdpijnonderzoek.nl). Dit grappige onderzoek heeft een serieuze ondertoon, omdat het gaat over de relatie van migraine en de gezondheid van de bloedvaten. We doen in Leiden samen met het Erasmus MC en in samenwerking met het **CREW** (Cardiovascular Healthy Aging in Women) consortium onderzoek naar de migraine-stroke relatie bij vrouwen en de vaatgezondheid.

Erfelijke factoren spelen hierbij een rol. Dat blijkt ook uit families met zeldzame genetische aandoeningen waarbij dragers zowel risico lopen op migraine als op beroerte en vasculaire demantie. Op de **CHA**-poli (Cerebrale Hereditaire Angiopathieën) van het LUMC bieden we zorg aan mensen met erfelijke aandoeningen van de (kleine) bloedvaten in de hersenen.



In mijn promotietijd maakte ik kennis met een bijzondere familie die was onderzocht door oogartsen omdat ze een erfelijke aanleg hadden die op jonge leeftijd tot blindheid leidde, maar ook migraine en demantie. Ik bezocht alle familieleden thuis door wie ik altijd hartelijk ontvangen werd. Zo herinner ik mij nog een warm onthaal met uitgebreide lunch met aardbeien met slagroom bij een familie waarvan vader ziekte-dragers was. Inmiddels kennen wij de derde generatie familieleden met klachten en beslaat deze familie meer dan 500 leden. Dankzij medewerking van deze en andere families weten wij inmiddels meer over het ziektebeloop.

Deze ziekte staat tegenwoordig bekend als **RVCL-S** (Retinale Vasculopathie met Cerebrale Leukoencefalopathie en Systemische manifestaties).²¹ RVCL-S biedt de unieke kans om onderzoek te doen naar de kleine bloedvaten voordat ziekte zich openbaart. Meer kennis kan leiden tot het vinden van betere behandelingen en tot het voorkomen van ziekte. Waarom is dit ook van belang voor migrainepatiënten? Er zijn aanwijzingen dat de bekleding van kleine bloedvaten, het endotheel, een rol kan spelen bij RVCL-S en migraine. Maar bij RVCL-S speelt nog meer. RVCL-S is een aandoening die niet alleen schade geeft aan ogen en hersenen maar ook aan de nieren, lever en

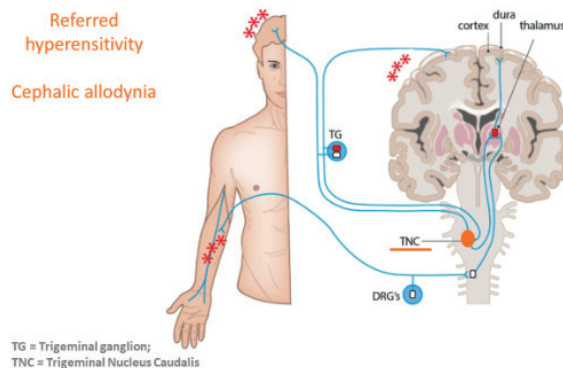


schildklier. Het is een aandoening die op het gebied van de neurologie leidt tot hersenschade met migraine aanvallen maar ook beroertes en vasculaire dementie.

Het RVCL-S onderzoeksteam werkt samen met artsen en onderzoekers over de hele wereld. Met deze onderzoekers doen we translationeel onderzoek, dat wil zeggen van diermodel tot mens, van cel tot weefsel of orgaan. We doen studies waarbij mini-orgaantjes gekweekt worden uit bloed of huidcellen van patiënten. De komende jaren gaan we het onderzoek bij RVCL-S verder uitbreiden met een grote studie waarbij we het natuurlijk beloop volgen en onderzoeken welke markers progressie en effect van nieuwe behandelingen voorspellen.



Daarnaast werken we aan de Katwijkse ziekte, **D-CAA** (Dutch Cerebral Amyloid Angiopathie). Een erfelijk model voor de veel voorkomende amyloid angiopathie, waarbij het eiwit amyloid in de kleine bloedvaten een ziekmakende rol speelt.

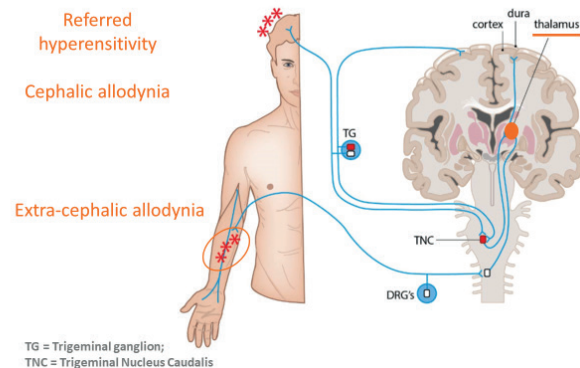


In dit onderzoek komt de beroerte en amyloid kennis van de neurologie en neuroradiologie en humane genetica samen. Ook hier vindt een natuurlijk beloop studie plaats met hulp van families. En ook hier doen we translationeel onderzoek binnen en buiten het LUMC in belangrijke (inter)nationale samenwerkingsverbanden.

Chronificatie van migraine en medicatie overgebruik

Migraine kan dus dramatisch zijn omdat het samen gaat of leidt tot herseninfarcten maar het kan ook andere dramatische vormen aannemen. Bij de **chronische** vorm van **migraine** is er sprake van minstens 15 hoofdpijndagen per maand, waarvan minstens 8 migrainedagen.¹ Meer dan de helft van de patiënten met chronische migraine heeft ook medicatie overgebruik. We spreken van **medicatieovergebruikshoofdpijn** als patiënten minstens 15 dagen per maand pijnstillers gebruiken of minstens 10 dagen triptanen gedurende drie maanden.

Het staken van overgebruik van medicatie blijkt enorm effectief te zijn maar tegenwoordig stellen patiënten en artsen steeds vaker de vraag of acuut staken van deze medicatie wel nodig is. Er zijn inmiddels toch nieuwe medicijnen om aanvallen te voorkomen (**preventieve medicatie**)?



Eén van de mogelijke onderliggende mechanismen van chronificatie van migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn is een veranderde pijn perceptie door **centrale sensitatie**.

MIGRAINE IS EEN HERSENZIEKTE. ALS HET EENVOUDIG WAS HADDEN WE HET AL OPGELOST.

Uit onze **CHARM-studie** (Chronification And Reversibility of Migraine), een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, waarin het effect van botulinetoxine, of kortweg botox, naast staken van medicatieovergebruik werd onderzocht, bleek dat botoxbehandeling niet beter werkt dan staken alleen. Wij adviseerden 179 patiënten met chronische migraine en medicatieovergebruik acuut te stoppen met alle pijnmedicatie. Daarnaast kreeg de helft van de patiënten een behandeling met botox, de andere helft injecties met zoutoplossing waarbij ook enkele injecties met een zeer kleine hoeveelheid botox in het voorhoofd werd gegeven. Dit was genoeg om rimpels te laten verminderen, net zoals in de botoxgroep, maar niet genoeg om effectief te zijn tegen de migraine.²²

Staken van de pijnmedicatie werkte goed: na staken was het aantal hoofdpijndagen met 25% afgenomen (5 dagen), en het aantal migraine dagen met 45% (6-7 dagen). Botox voegde niks toe aan dit effect ook niet na een jaar. Van de patiënten had 60% geen last meer van chronische migraine en 30% had geen preventieve medicatie nodig. Het merendeel van de patiënten zei het acuut staken van medicatie aan te raden aan anderen. Deze studie laat zien dat stoppen van medicatie als eerste behandeloptie goed wordt verdragen, effectief is en aanzienlijk goedkoper dan het toevoegen van preventieve medicatie.²³

Daarnaast werd het effect van **gedragsinterventie** door een hoofdpijnverpleegkundige onderzocht. Door middel van een uniek design is dit de eerste studie waarbij dit op een volledig geblindeerde en gecontroleerde manier werd gedaan. In deze gerandomiseerde studie werd intensieve begeleiding door de hoofdpijnverpleegkundige, met educatie en motiverende gesprekstechnieken, vergeleken met minimale begeleiding met een enkel kort consult van de verpleegkundige. Omdat deze studie werd gemaskeerd binnen de botoxstudie waren patiënten, noch artsen, zich bewust van de twee behandelingen en was blinding gegarandeerd. Intensieve begeleiding door de hoofdpijnverpleegkundige verhoogt het succes van ontwen-

ning en patiënten gebruiken minder acute medicatie na de ontwenningperiode.

Dit laat maar weer eens zien dat wetenschappelijk onderzoek ook nodig is om onnodige en dure behandelingen te voorkomen. Maar dit ligt heel gevoelig bij behandelende dokters, die graag patiënten iets willen (aan)bieden in plaats van te adviseren juist medicatie te staken. De Leidse Hoofdpijngroep is met een aantal andere internationale hoofdpijngroepen één van de voorvechters van ontwenning van overgebruik. Hoofdpijndagboeken spelen een belangrijke rol om inzicht te krijgen in gebruik en overgebruik van medicatie. Hoe kunnen we deze hoofdpijndagboeken beter inzetten in zorg en onderzoek?

Telegeneeskunde en E-hoofdpijndagboeken

De Covid-pandemie heeft de manier waarop we gezondheidszorg leveren aanzienlijk beïnvloed. Er onstond een onmiddellijke behoefte aan consulten op afstand. Maar kan telegeneeskunde acceptabele zorg leveren? Vandaag vertel ik u over onze ontwikkelingen en ervaring in het Leidse Hoofdpijncentrum. Met het E-hoofdpijndagboek dat wij ontwikkeld hadden konden we direct overstappen op tele-zorg én konden we het effect van de lockdown op migrainepatiënten in Nederland bestuderen.²⁴⁻²⁶

Dat moet ik even uitleggen. Momenteel is een klinisch interview en neurologisch onderzoek de gouden standaard voor het diagnosticeren van migraine. De meeste patiënten kunnen details over het aantal migraine dagen per maand en details over individuele aanvallen moeilijk terughalen. Dagelijkse prospectieve elektronische dagboeken (E-hoofdpijndagboeken) verhogen de betrouwbaarheid van de beschrijvingen van patiënten van hun migraine-aanvallen en uitlokkende factoren. Daarom hebben E-dagboeken toegevoegde waarde, zowel in de klinische praktijk als voor onderzoeksdoelinden.²⁶

Als patiënten een **E-hoofdpijndagboek** bijhouden kunnen we beter werkelijke triggers ontdekken. Patienten herkennen

triggers vaak niet of denken onterecht dat bepaalde triggers migraine uitlokken. Wij vroegen 500 vrouwen het E-dagboek bij te houden, 2/3 van de vrouwen dacht dat zij menstruatiegebonden aanvallen hadden, maar dat bleek bij 30% niet zo te zijn.²⁷⁻²⁸ Andersom bleek bij de vrouwen die dachten dat er géén relatie was met hun menstruatie deze er wel degelijk te zijn. Blijkbaar kunnen patiënten zelfs bij een eenvoudige trigger als menstruatie onvoldoende aangeven of er een relatie is, tenzij zij dit met een dagboek systematisch bijhouden.

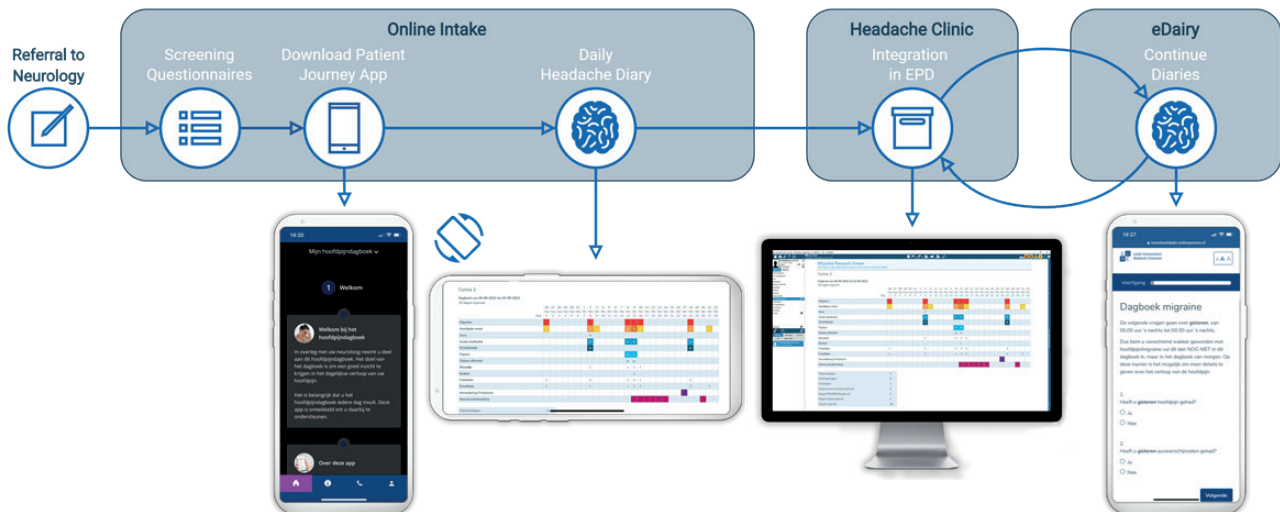
De meeste beschikbare hoofdpijn apps hebben te weinig onderscheidend vermogen omdat slechts één vraag wordt gesteld, zoals «had u vandaag last van hoofdpijn?» of «had u vandaag last van migraine?» Ons E-hoofdpijndagboek verzamelt gegevens op basis van gedetailleerde dagelijkse kenmerken over de hoofdpijn en andere symptomen. Een geautomatiseerd en gevalideerd algoritme berekent of een dag een hoofdpijn- en/of een migrainedag is.²⁴ Patiënten kunnen dagboekgegevens zien op hun mobiel of ander apparaat of in hun PGO (Persoonlijke Gezondheidsomgeving), voor artsen kan dit geïntegreerd in elk EPD (Electronisch Patientendossier).

De noodzaak om E-dagboeken te gebruiken in de klinische praktijk blijkt uit onze bevinding dat migrainepatiënten het aantal migrainedagen per maand niet nauwkeurig inschatten.²⁴ Onderschatting en overschatting van migrainedagen en medicijngebruik kunnen grote gevolgen hebben voor de kans op een goede klinische respons op een nieuwe behandeling. Bijvoorbeeld of medicatieovergebruik speelt en of een patient wel of niet in aanmerking komt voor dure nieuwe preventieve medicatie en of deze wel of niet effectief zijn.

HOME-based meten in de toekomst

E-dagboeken en E-tools willen wij de komende tijd ook in gaan zetten voor verder onderzoek. Want ondanks dat we weten wat er gebeurt tijdens migraineaanvallen is er een enorme kenniskloof als het gaat om waarom een aanval ontstaat en welke factoren een aanval uitlokken (**initiatie en provocatie van aanvallen**). De komende jaren zullen wij ons daarom richten op monitoring met E-Health-toepassingen, met ons E-dagboek maar ook door te kijken naar tikgedrag op de mobiele telefoon (smartphonegebruik of tappigrafie). En met monitoring met nieuwe EEG-apparaten waarmee patiënten zelf thuis hersenactiviteit meten. Dat noemen we home-based studies.

11

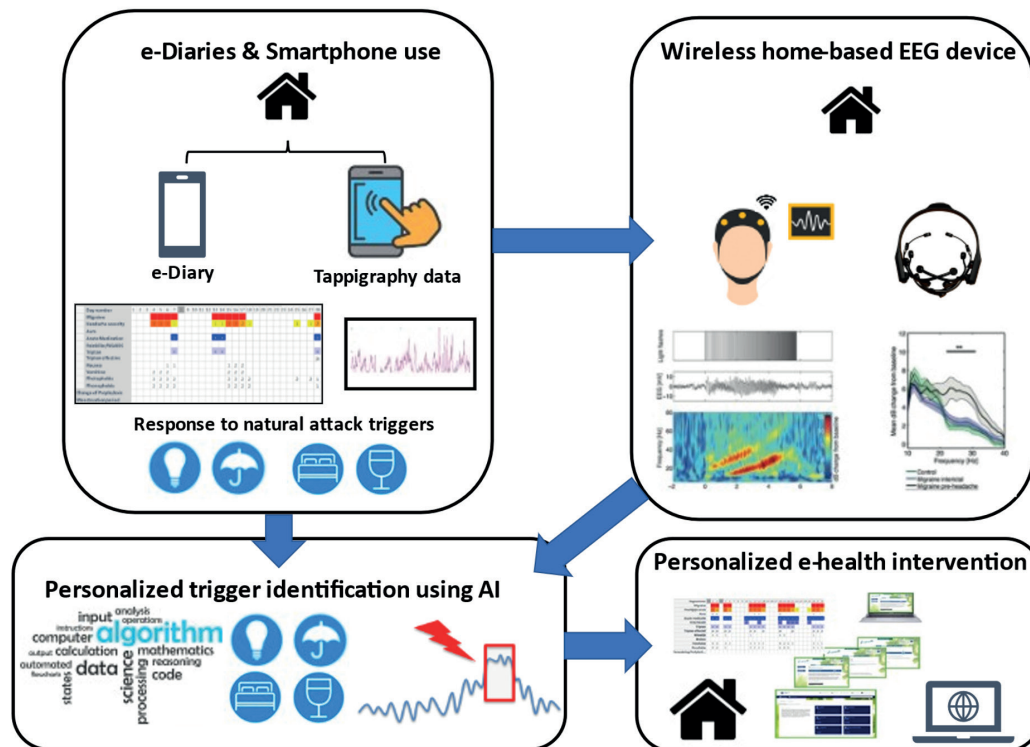


MIGRAINE IS EEN HERSENZIEKTE. ALS HET EENVOUDIG WAS HADDEN WE HET AL OPGELOST.

Met deze **Home-based** studies willen we onderzoeken of er veranderingen meetbaar zijn voorafgaand aan een migraine aanval. Met dit onderzoek krijgen we meer inzicht in triggers van aanvallen en wanneer de drempel voor aanvallen verlaagd is. Daarnaast ben ik ervan overtuigd dat deze innovaties ook het zorgsysteem ten goede zullen komen (betere zorg op afstand met lagere kosten). De toekomstige oplossingen om aanvallen te monitoren en te voorkomen kan geleverd worden in de leefomgeving van patienten. **Het past bij specifieke doelen op het gebied van zelfmanagement, gepersonaliseerde geneeskunde en vermindering van behandelingskosten en kan worden vertaald naar diagnose, voorspelling en behandeling bij andere episodische hersenaandoeningen.**

Hoofdpijnzorg

Hoofdpijn en migraine onderzoek heeft als doel om uiteindelijk de zorg te verbeteren. **Gespecialiseerde verpleegkundigen** zijn binnen de gezondheidszorg van grote waarde. Zij bieden aanvullende begeleiding en zorg naast artsen. Daarnaast spelen zij een belangrijke rol in nieuwe behandelingen van hoofdpijn. Migraine is niet alleen een moeilijk te behandelen ziekte, het is ook moeilijk de behandeling te ondergaan. De begeleiding die verpleegkundigen bieden is heel belangrijk om een behandeling goed uit te voeren. De hoofdpijnverpleegkundigen zijn verenigd in (inter)nationale samenwerkingsverbanden.



De academische component, de Robijncriteria

De hoofdpijnzorg van het Leidse Hoofdpijncentrum is deels regionaal, om de huisartsen en patiënten in de regio van dienst te zijn, maar grotendeels nationaal. De registratie door ons eigen zorgpad laat zien dat 70% van de patiënten die wij zien al eerder bij een andere neuroloog is geweest. Verzoeken tot 2^e, 3^e, of 4^e opinie gaan in de meerderheid van de gevallen via de huisarts, meestal nadat de patiënten teleurgesteld bij de vorige neuroloog zijn vertrokken. Vaak kunnen wij deze moeilijke patiëntengroep verder helpen. Maar deze zorg voldoet niet aan de Robijncriteria omdat de verwijzing niet direct door een andere specialist aangevraagd wordt. De Robijncriteria zijn landelijk gedefinieerd om de meerwaarde van academische centra te monitoren. Door geen label complexe academische zorg voor hoofdpijn te krijgen bij een groot deel van onze patiënten verdwijnt de bijpassende budgettering. Artsen moeten, juist ook in academische centra, verantwoordelijkheid krijgen t.a.v. zorgopbrengsten en -kosten en bestuurlijk verantwoordelijken moeten voldoende connectie met de werkvloer houden om te weten wat er speelt. Hoe de hoofdpijnzorg zich, binnen of buiten het LUMC, zal ontwikkelen hangt mede hiervan af. Er is in ieder geval een grote behoefte aan goede hoofdpijnzorg in Nederland.

Hoofdpijnzorg, maar ook onderzoek en onderwijs gebeurt in een werk- en opleidingsomgeving. Maar hoe zit het eigenlijk met carrièremogelijkheden en veiligheid op de werkvloer in een academische en ziekenhuissetting?

Carrièrebarrières en veiligheid op de werkvloer

Veel beoefenaars in de geneeskunde en de academische wetenschap zijn zich nog steeds niet bewust van de barrières die vrouwen en minderheden ervan weerhouden hun volledige potentieel te bereiken. Ik ben voorzitter van het Women's Leadership Forum, een commissie van de International Headache Society (IHS) voor professionals. Dit forum heeft een internationale studie opgezet naar het ervaren van barrières op het gebied van: professionele erkenning, kansen in de wetenschap

of zorg, salaris, en impact op werk-privé balans. Deze studie werd wereldwijd uitgezet onder professionals uit het hoofdpijnveld. Van de 600 respondenten was iets meer dan de helft vrouw. Niet verrassend zijn er grote geografische verschillen in barrières, maar over het geheel gezien hadden vrouwen 2 tot 3 keer meer kans om barrières te ervaren.²⁹ Dat vermoeden wij wel, maar het is toch schokkend dit door onderzoek bevestigd te zien.

Het is van essentieel belang om ongelijkheden op het gebied van werving, behoud en carrièreontwikkeling te erkennen en aan te pakken. Factoren die bijdragen aan de seksekloof zijn onder meer een conservatief werkklimaat, ongelijkheid in man-vrouw verdeling bij leiders, gebrek aan gendergelijkheid in salaris, gebrek aan behoud van vrouwen (de "lekkende pijp-lijn") en een onevenredige last van gezinsverantwoordelijkheden. Dit laatste blijkt niet de belangrijkste reden, dus vrouwen adviseren hun thuisverantwoordelijkheden beter te organiseren zal het probleem van genderongelijkheid niet oplossen. Belangrijk is dat barrières ertoe leiden dat vrouwen in de wetenschap of zorg onvoldoende carrièreperspectief wordt geboden waardoor ze niet doorgroeien of behouden blijven.

Ikzelf zei vroeger nooit iets over mijn gezinssituatie totdat het toenmalig afdelingshoofd neurochirurgie mij aansprak op mijn afwezigheid van de vorige dag. Ik legde uit dat ik die dag compensatie had na een weekend met 48 uur dienst, dat ik tijdens compensatiedagen werkte aan hoofdpijnonderzoek en dat er twee kleine kinderen thuis hadden zitten wachten. Hierop antwoordde hij verbaasd: "Heb je kinderen? Dat heb ik nog *nóóit* gemerkt aan je functioneren". Bedoeld als compliment, zich van geen kwaad bewust. Dit geeft het perspectief goed weer.

Hoe veilig is onze werkvloer?

Uit dezelfde enquête van het Women's Leadership Forum kwam naar voren dat 25% van de vrouwen en 4% van de mannen op de werkvloer seksueel overschrijdend gedrag heeft mee-

gemaakt. Hiervan gaf de helft aan er met niemand over gepraat te hebben. Ook verbaal overschrijdend gedrag wordt veelvuldig gerapporteerd, 45% van de vrouwen en 35% van de mannen heeft dit meegemaakt, fysiek overschrijdend gedrag werd door 5% gemeld. Het gebeurt dus nog steeds, ook na #Metoo en in alle werkomgevingen.

Tijdens mijn coschap psychiatrie moest ik meelopen met een groep vrouwelijke patiënten die begeleid werden door twee vrouwelijke therapeuten. De bedoeling was dat de coassistent, ik dus, met alle therapiesessies meedeed dus ook de sport-sessie. Ik vond dat nogal ongemakkelijk. Na de sportsessie bleken mijn kleren nat te zijn gemaakt. De groep deed net of hun neus bloedde en ik verbeet mijn irritatie maar ging wel naar de twee therapeuten om mijn beklag te doen. In mijn ogen was het niet meer dan logisch dat deze groep mij niet accepteerde omdat ik tenslotte niet één van hen was. De therapeuten legden mij echter omstandig uit dat dit kwam omdat ik een jonge succesvolle vrouw was en dat dit jaloezie kon oproepen. Ik was nogal ontdaan door deze omdraaiing, zij hadden mij toch zelf in die ongemakkelijke positie gebracht? Even later kwam de psychiater mij opzoeken en vroeg of ik wist waar water symbool voor stond. Ik had geen idee waar hij naartoe wilde. Hij verklaarde: “water staat voor sperma”. Mijn verbijstering had inmiddels dusdanige proporties aangenomen dat ik niets wist uit te brengen. Een en ander viel op zijn plaats toen deze psychiater mij een paar dagen later bekende verliefd te zijn en hintte dat dit tot een opleidingsplek zou kunnen leiden. Ik heb geen melding gemaakt van dit incident en het alleen binnen mijn co-groep besproken. Ik had er ook verder geen last van, maar dat maakt het niet minder erg.

Mijn verhaal is geen uitzondering maar ik noem niet voor niets een oud verhaal en niet een recente ervaring van iemand. Kennelijk voelde het destijds absoluut niet veilig om een melding te maken.

Wij moeten dus manieren vinden om werkklimaat en veiligheid te verbeteren, formeel en informeel, voor diegenen die

afhankelijk zijn van supervisors voor hun onderzoek en opleiding zoals coassistenten, assistenten en promovendi.

Studenten

Jullie zijn de toekomst van de geneeskunde zowel voor zorg als onderzoek. Koester dat jullie gezegend zijn te behoren tot een selecte groep die de geneeskunde in de breedste zin van het woord uit mogen gaan voeren. Jullie bepalen de veranderingen voor de toekomst met innovatieve ideeën voor zorg en onderzoek. Gesprekken met coassistenten zoals mijn zoon Rein zijn nuttig omdat het een andere kijk geeft op de zorg en organisatie van zorg. Ik roep jullie op, wees niet bang om non-conformistisch te zijn.

Slotwoord

Sinds we het eerste met migraine geassocieerde gen vonden hebben we enorme vorderingen gemaakt maar we zijn er nog lang niet. Ik heb vele voorbeelden gegeven van het onderzoek dat we gedaan hebben en voort willen zetten. Ik heb de ambitie om dat onderzoek met volharding te doen, en denk daarbij aan mijn dochter, en aan alle vrouwen (en mannen) die dagelijks de ontwrichting van deze ingrijpende hersenziekte ervaren.

Het onderzoek van de Leidse Hoofpijngroep zal zich vooral richten op neurobiologische en moleculaire mechanismen die leiden tot migraine-aanvallen, om behandelingsdoelen te identificeren voor het voorkomen van aanvallen en ziekteprogressie en complicaties. We hebben E-tools geïmplementeerd in onze klinische praktijk en streven ernaar om triggers te monitoren en aanvallen te voorspellen met thuisgebaseerde tools in de nabije toekomst.

Het onderzoek van de CHA-groep zal zich richten op neurobiologische en moleculaire factoren van erfelijke ziekten van de kleine bloedvaten om zo meer inzicht te krijgen in de CHA-aandoeningen zelf, maar ook de brug te slaan naar de veelvoorkomende niet-erfelijke vormen van migraine, beroerte, en vasculaire dementie. We doen grote natuurlijk beloopstudies

en gaan op zoek naar voorspellende markers voor ziekteprogressie en aangrijpingsmechanismes voor behandeling.

Dankwoord

Mijn rede wil ik afsluiten met een woord van dank. College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC, ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen.

Dat ik hier sta was niet mogelijk geweest zonder de bezie-lende aansturing van emeriti-hoogleraren Raymund Roos, Michel Ferrari en Rune Frants die ik daarvoor wil bedanken. Raymund wil ik noemen omdat hij mij op het pad van de neurologie heeft weten te behouden en heeft gezorgd dat ik als staflid aangenomen werd in het LUMC en mij kon ontwikkelen, door mij in te zetten als hoofd van de polikliniek en later coördinator van de masterfase geneeskunde. In beide functies heb ik mij, eerst wat protesterend, gestort en in die functies vernieuwingen gebracht met zorgpaden bij de polikliniek en een nieuwe master met VVV weken bij geneeskunde, dit alles onder het bemoedigend oog van Raymund. Rune en Michel dank ik voor de eerste en vervolg-stappen in het hoofdpijn-veld met translationeel onderzoek. Dat was bijna Duchenne onderzoek geworden, omdat wijlen emeritus-hoogleraar Gert Jan van Ommen mijn grote inspirator was tijdens mijn biologi-studie en stage bij de Duchenne groep. Afdelingshoofd Jan Verschuuren van de neurologie en afdelingshoofd Sylvère van der Maarel van de humane genetica wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen om als hoogleraar hoofdpijnonder-zoek, zorg en opleiding vorm te geven.

Onderzoek en zorg kan je alleen goed doen in samenwerkings-verbanden. Ik heb tijdens mijn rede niet de vele samenwerkin-gen genoemd en wil alle betrokkenen, in en buiten het LUMC, in en buiten Nederland, bedanken voor hun enthousiasme, kennis en kunde, inzet en positiviteit om het samen te doen. Ik kan hier niet iedereen persoonlijk noemen maar koester deze samenwerkingen omdat dit leidt tot waarachtig translationeel onderzoek.

Hooggeleerden Marieke Wermer en Antoinette Maassenvan-denBrink dank ik voor het vertrouwen in het doen van geza-menlijk onderzoek. Wij trekken als drie musketiers ten strijde om migraine en stroke met aandacht voor het vrouw-zijn op te lossen. We hebben een lange adem en vullen elkaar goed aan. Ik ben er trots op met jullie samen te mogen werken.

Hooggeleerde Arn van den Maagdenberg, ik zeg altijd dat ik in het LUMC begonnen ben wegens de samenwerking met de af-deling humane genetica en dat is ook waarom ik gebleven ben. Samen leiden we een sterk translationeel team waarmee we een nieuw tijdperk in gaan. Fijn dat Else Tolner daar onderdeel van is. Dank voor de inzet en steun.

Hoofdpijnteam met neurologen Rolf Fronczek en Tijmen Bal-vers en secretaresses Joan van Straalen en Marieke Wijnsma. Ik dank jullie voor de dagelijkse enorme inzet voor hoofdpijnpati-enten. Verpleegkundige Jennifer Trouerbach verdient een aparte vermelding omdat wij samen de Leidse hoofdpijnzorg hebben vormgegeven en zij een belangrijke rol speelt voor assistenten op de poli en hoofdpijnverpleegkundigen over de hele wereld. Promovendi en postdocs en alle anderen in de hoofdpijn en CHA-teams, zonder jullie geen vernieuwing in het onderzoek en zorg. Promovendi, dank voor jullie inspanningen voor het algemeen belang naast het werk voor jullie eigen promotie.

Dear international colleagues and friends, dear Professors Messoud Ashina, Chris Diener, Rami Burstein, Peter Goadsby, Phil Holland, Rigmor Jensen, Christian Lampl, Anne Mac-Gregor, Arne May, Patricia Pozo-Rosich, Alex Sinclair, Cristina Tassorelli, Carol Taylor, and representatives of the European migraine and headache alliance Elena Ruiz de la Torre and Audrey Craven, I am delighted that you are here today and I am looking forward to continuing international collaborations to raise awareness on the impact of headache, educate and reinforce other professionals in the headache field, and make an effort to resolve headache for those patients who are still struggling on a daily basis worldwide.

Lieve Tineke, Marnix, Rein, Floor en Kars, dank voor jullie steun. Gelukkig riep iedereen altijd heel hard op mijn vraag of ik niet meer thuis moest zijn dat ik vooral naar het ziekenhuis moest gaan en dat ze zich zouden redden.

Lieve Floor, als ik tegen je zeg dat je in sommige opzichten matig gebakken bent (en dat dit waarschijnlijk door mij komt) dan antwoord jij dat je niet begrijpt dat ik na bijna 30 jaar migraine onderzoek nog geen medicijn heb gevonden dat jou helpt. Tja, als het eenvoudig was dan hadden we het al opgelost.

Ik heb gezegd.

Dank aan alle samenwerkers!

Local, National and International Research Collaborations

Local Research Collaborations (within LUMC)

- Prof. AMJM van den Maagdenberg and dr. EA Tolner (Depts. Neurology & Hum Genetics) and dr. Rolf Fronczek (Dept. Neurology)- translational research on (episodic) neurological disorders: migraine & cluster headache, Cerebral Hereditary Angiopathies (CHA)
- Dr. MJ Wermer (Dept. Neurology) - migraine-stroke, D-CAA (CHA)
- Prof. MA Middelkoop (Dept. Neurology) – neuropsychology of CHA
- Prof. dr. MA van Buchem and prof. dr. T. van Osch and dr. MC Kruit and dr. L. van der Weerd (Dept. Radiology) - neuroradiology migraine and CHA disorders/mouse models
- Dr. S Lesnik-Oberstein (Dept. Clinical Genetics) - clinical genetics of CHA disorders
- Prof. B Lelieveldt (Dept. Radiology) - linking GWAS / imaging data to information in the Alan Brain Atlas
- Prof. M Wuhler & dr. O Maybodora (Center for Proteomics & Metabolomics) - metabolomics & proteomics in fluids of human/mice
- Prof. C Mummery & dr. V. Orlova (Dept. Molecular Cell Biology) – differentiation iPSCs vascular models (migraine-CHA)
- Dr. W van Roon (Dept. Human Genetics) - differentiation iPSCs neurons (migraine-CHA)
- Prof. E Slagboom (Dept. Epidemiology) - BBMRI analysis Brainshake
- Dr. EW vd Zwet (Dept. Biostatistics) - biostatistics
- Prof. A Dahan (Dept. Anaesthesiology) and dr. M. van Velzen- pain modulation in headache
- Prof. J Eikenboom (Dept. Thrombosis and Haemostasis), prof AJ van Zonneveld, biomarkers in CHA
- Dr. I Notting (Dept. Ophthalmology) – retinopathy in CHA

National Research Collaborations

- Prof. T Hankemeier (LACDR/Analytic Biosciences, Leiden) - metabolomics & proteomics in fluids of human
- Dr. A Maassenvandenbrink (Erasmus MC, Rotterdam)
 - vascular research in migraine/stroke, female hormones in migraine
- Prof. J. Laven (Erasmus MC, Rotterdam) – gynaecologist- female hormones in migraine
- Prof. B. Fauser (UMCU, Utrecht) – gynaecologist – female hormones in migraine
- Prof. DI Boomsma and prof. BW Penninx, Dr. L. Lighart (VU, Amsterdam) - genetics migraine & depression (IHGC & DICE members)
- Prof. D. Postuma (VU, Amsterdam) - pathway analysis of GWAS data
- Prof. AWM Evers (FSW, Leiden) – pain coping in headache
- Prof. prof. MM Verbeek (UMCN, Nijmegen) - CSF analysis in CHA.
- Prof. P-B 't Hoen (UMCN, Nijmegen) - bioinformatics

CREW

Dutch national consortium to promote Cardiovascular hEalthy aging in Women. The main aim of this consortium is to identify cardiovascular risk factors in women. Main participants include: Prof. BCJM Fauser (PI, UMCU, Utrecht), and Prof. E Boersma (PI, Erasmus MC, Rotterdam), Prof. JSE Laven (Erasmus MC, Rotterdam), Prof. A Franx-(UMCU, Utrecht), prof KGM Moons (UMCU, Utrecht), Prof. JW Roos – Hesselink (Erasmus MC, Rotterdam), Prof S Middeldorp (AMC, Amsterdam); Dr. Y Appelman (VUMC, Amsterdam), Prof. SC Cannegieter (LUMC, Leiden), Prof. YT van der Schouw (UMCU, Utrecht), Prof. BK Velthuis (UMCU, Utrecht), Dr. JE Roeters van Lennep (Erasmus MC, Rotterdam), Dr. EAP Steegers (Erasmus MC, Rotterdam), Prof. RPM Steegers – Theunissen (Erasmus MC), Dr. MJC Eijkemans (UMCU, Utrecht), Prof. C de Groot (VUMC, Amsterdam), Prof. A Hoek (UMCG, Groningen), Dr. H Koffijberg (UMCU, Utrecht); Dr. W Koster

(UMCU, Utrecht), Prof. CB Lambalk (VUMC, Amsterdam), Prof. A Maas (UMCN, Nijmegen), Dr. K Nieman (Erasmus MC, Rotterdam), Dr. JB Reitsma (Erasmus MC, Rotterdam), Prof. M Verschuren (Erasmus MC, Rotterdam), Dr. BB van Rijn (UMCU, Utrecht)

BBMRI-NL Metabolomics Consortium

Steering Committee: D.I. Boomsma (AUMC, Amsterdam), C.M. van Duijn (Erasmus MC, Rotterdam), P.E. Slagboom (LUMC) Other members: M. Beekman (LUMC), H.E.D. Suchiman (LUMC), N. Amin (Erasmus MC, Rotterdam), J.W. Beulens (AUMC, Amsterdam), J.A. van der Bom (Sanquin Amsterdam), N. Bomer (UMC Groningen), A. Demirkan (Erasmus MC, Rotterdam) J.A. van Hilten (Sanquin, Leiden), J.M.T.A. Meessen (LUMC), R. Pool (AUMC Amsterdam), M.H. Moed (LUMC), J. Fu13,14, G.L.J. Onderwater (LUMC), F. Rutters (AUMC, Amsterdam), C. So-Osman (Sanquin), W.M. van der Flier (Amsterdam), A.A.W.A. van der Heijden (Amsterdam), A. van der Spek (Rotterdam), F.W. Asselbergs (UMCU Utrecht), E. Boersma (Rotterdam), P.M. Elders (Amsterdam), J.M. Geleijns (Wageningen), M.A. Ikram (Rotterdam), M. Kloppenburg (LUMC), I. Meulenbelt (LUMC), S.P. Mooijaart (LUMC), R.G.H.H. Nelissen (LUMC), M.G. Netea (Nijmegen), B.W.J.H. Penninx (Amsterdam), C.D.A. Stehouwer (Maastricht), C.E. Teunissen (Amsterdam), G.M. Terwindt (LUMC), L.M. 't Hart (LUMC), A.M.J.M. van den Maagdenberg (LUMC), P. van der Harst (LUMC), I.C.C. van der Horst (Groningen), C.J.H. van der Kallen (Maastricht), M.M.J. van Greevenbroek (Maastricht), W.E. van Spil (Utrecht), C. Wijmenga (Groningen), A.H. Zwiderman (Amsterdam), A. Zhernikova (Groningen), J.W. Jukema (LUMC), J.J.H. Barkey Wolf (LUMC), D. Cats (LUMC), H. Mei (LUMC), M. Slofstra (Groningen), M. Swertz (Groningen). Quality Control: E.B. van den Akker, J.J.H. Barkey Wolf (LUMC), J. Deelen (LUMC), M.J.T. Reinders (LUMC)

International Headache Genetics Consortium

The main aim of this consortium is to identify and validate genes for migraine and migraine subtypes. Consortium members include migraine groups from Australia, Finland, Denmark, Germany, the Netherlands, Norway, UK, Spain, and the USA (ATGU, Harvard Medical School and the Broad Institute of MIT and Harvard, Boston, USA). (See website: www.headache-genetics.org).

International Cluster Genetics Consortium

The main aim of this consortium is to identify and validate genes for cluster headache.

Consortium members include cluster headache groups from UK (UCL), Norway, Germany, Spain, Denmark, the Netherlands, USA (see website: www.clusterheadache-genetics.org).

Migraine mouse models

Assprof. C Ayata, MD, Depts. of Neurology and Radiology & Neurovascular Research Lab, MGH, HMS, Boston, MA. Multiple other collaborations as part of the Leiden team.

Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA) Research

LUMC: Prof. Dr. M.J.H. Wermer, Prof. Dr. G.M. Terwindt, Dr. E.S. van Etten, Drs. I. Rasing, Drs. E.A. Koemans, Drs. S. Voigt, Drs. K. Kaushik, Drs. R.G.J. van der Zwet, Drs. R. van Dort, Prof. Dr. Ir. M.J.P. van Osch, Dr. M.A.A. van Walderveen, Dr. L. van der Weerd, Drs. T.W. van Harten, Drs. M.R. Schipper, Dr. W.M. Freez, Prof. Dr. M.A. van Buchem, Dr. J. van der Grond, Dr. S. van Rooden, Prof. Dr. H.A.M. Middelkoop, Prof. Dr. W.M.C. van Roon, Drs. T. Metz, Drs. L. Grand Moursel, Drs. L.P. Munting, Dr. Ir. S. Schmid, Drs. A.M. van Opstal, Mw. G. Labadie, Drs. M.M. Redelijkheid, Dr. S. van Veluw, Drs. E. Daoutsali, Dr. S.A.M.J. Lesnik Oberstein, Dr. L.B. van der Meer. (Inter)national CAA group: Prof. S. Greenberg and Dr. M. Gurol, Dept. of Neurology, MGH, Boston, USA; and BIONIC consortium (ZonMw nr. 733050822). The BIONIC project is part of 'Memorabel', the research and innovation programme for dementia, as part of the Dutch national 'Deltaplan for De-

mentia'. The BIONIC project is a consortium of Prof. Verbeek, Prof. Klijn, Dr. Schreuder, Dr. Claassen, Dr. van der Burg (RadboudUMC), Dr. Vanderstichele, Dr. Stoops, Dr. DeWaele (ADX Neurosciences), and Prof. VanNostrand (Rhode Island University, USA), and HCHWA-D patient organization.

RVCL(-S) (Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations) Research

Prof. dr. G.M. Terwindt, Prof. dr. A.M.J.M. van den Maagdenberg Dr. N. Pelzer, Drs. I. de Boer, Drs. D.G. Kasi, Dr. J.P. Frimat, R. Bijkerk, Prof. A.J. Zonneveld, Dr. F.P.G. Lebrin, Dr. M. Kruit, Prof. dr. T. van Osch, Drs. E.S. Hoogeveen, Dr. S.G. van Duinen, Dr. I.C. Notting, Drs. M. Al-Nofal, Dr. A. Inder-son, Dr. A.J. Fogteloo, Prof. dr. H.C.J. Eikenboom, Dr. V. Orlova (LUMC); Prof. A. MaassenvdBrink (Erasmus MC); Prof. C.E. Teunissen (UMC Amsterdam); Dr. J. Miner (University of Pennsylvania);

Migraine Research

Dr. N. Pelzer, Dr. D.S. van Casteren, Dr. J.A. Pijpers, Dr. G.L.J. Onderwater, Dr. R.M. van Dongen, Drs. K.M. Linstra, Drs. E.S. Hoogeveen, Drs. I. de Boer, Drs. S. de Vries Lentsch, Drs. T.C. van den Hoek, Drs. I.E. Verhagen, Drs. A.V.E. Harder, Drs. A.E. Wilms, Drs. H.A.J. Spaink, Drs. B.W.H. van der Arend.

Brain@home

Dr. E.A. Tolner, Drs. B.W.H. van der Arend, Drs. H.A.J. Spaink, Drs. T.C. van den Hoek (LUMC); Dr. M.L. van de Ruit (TU Delft); Dr. R.D. Thijs, Drs. R.M. Helling, Dr. G. Visser, Drs. H. Bunschoten, Drs. S. Gefferie (SEIN); Dr. A. Ghosh (FSW); Drs. J. Herijgers, Drs. A. Bazen (TMSi), Drs. P. Koster (CSS).

Future research on migraine triggers and home-based tools

Dr. M. van Leeuwen (LIACS) Dr. A Ghosh (FSW) dr. M.L. van de Ruit & Prof. dr. ir. F. van der Helm (TU Delft), Prof. dr. A.W.M. Evers & dr. S. van Beugen & dr. K. van der Hiele (FSW).

Epidemiology of Migraine & Migraine in women

Dr. L. Launer, Head of the Neuroepidemiology Unit of National Institute of Aging (NIA) of U.S. National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA. Prof. T Kurth, Charité, France Universitätsmedizin Berlin, Germany, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA.

Centre of Research Excellence for Migraine Research Australia

Collaboration with Prof. L. Griffiths, Institute of Health and Biomedical Innovation Queensland University of Technology, Australia; Assprof. D Nyholt, Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, Australia; Assprof. A Zagami, Institute of Neurological Sciences, Prince of Wales Hospital, Prince of Wales Clinical School UNSW, Australia; Prof. P. Martin, Menzies Research Institute, Griffith University, Australia; Prof. P. Goadsby, NIHR-Wellcome Trust Clinical Research Facility, Kings College, London, UK; Assprof. R Stark, Monash University Dept. Medicine, Alfred Hospital and Caulfield Hospital, Australia; Prof. A. MacGregor, Blizard Institute of Cell & Molecular Science, Barts and the London School of Medicine & Dentistry, UK; Associate Prof. R. Lea, Institute of Health and Biomedical Innovation Queensland University of Technology, Australia.

European Reference network-VASCERN (www.vascern.eu)

The CHA clinic forms part of the ERN-VASCERN network, NEUROVASCULAR workgroup.

Referenties

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
2. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-52.
3. de Boer I, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. Genetics of migraine aura: an update. *J Headache Pain*. 2020;21:64.
4. Pelzer N, Haan J, Stam AH, Vijfhuizen LS, Koelewijn SC, Smagge A, de Vries B, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Clinical spectrum of hemiplegic migraine and chances of finding a pathogenic mutation. *Neurology*. 2018;90:e575-e582.
5. Pelzer N, de Vries B, Kamphorst JT, Vijfhuizen LS, Ferrari MD, Haan J, van den Maagdenberg AM, Terwindt GM. PRRT2 and hemiplegic migraine: a complex association. *Neurology* 2014;83:288-90.
6. CACNA1A Foundation: <https://www.cacna1a.org>.
7. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karaghali MA, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, Schulte LH, Hadjikhani N, Sinclair AJ, Ashina H, Schwedt TJ, Goadsby PJ. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021;397:1496-1504.
8. International Headache Genetics Consortium: <https://www.headachegenetics.org>.
9. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, Thomas LF, Noordam R, Benner C, Gormley P, Artto V, Banasik K, Bjornsdottir A, Boomsma DI, Brumpton BM, Burgdorf KS, Buring JE, Chalmer MA, de Boer I, Dichgans M, Erikstrup C, Färkkilä M, Garbrielsen ME, Ghanbari M, Hagen K, Häppölä P, Hottenga JJ, Hrafnisdottir MG, Hveem K, Johnsen MB, Kähönen M, Kristoffersen ES, Kurth T, Lehtimäki T, Lighthart L, Magnusson SH, Malik R, Pedersen OB, Pelzer N, Penninx BWJH, Ran C, Ridker PM, Rosendaal FR, Sigurdardottir GR, Skogholt AH, Sveinsson OA, Thorgeirsson TE, Ullum H, Vijfhuizen LS, Widén E, van Dijk KW; International Headache Genetics Consortium; HUNT All-in Headache; Danish Blood Donor Study Genomic Cohort, Aromaa A, Belin AC, Freilinger T, Ikram MA, Järvelin MR, Raitakari OT, Terwindt GM, Kallela M, Wessman M, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Stefánsson H, Stefánsson K, van den Maagdenberg AMJM, Hansen TF, Ripatti S, Zwart JA, Palotie A, Pirinen M. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. 2022;54:152-160.
10. Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, Nyholt DR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia* 2019;39:229-236.
11. Mehta D, de Boer I, Sutherland HG, Pijpers JA, van den Maagdenberg AMJM, Griffiths LR, Nyholt DR, Terwindt GM. DNA methylation changes associated with treatment response in chronic migraine. *Submitted*.
12. International Consortium for CH Genetics: <https://www.clusterheadachegenetics.org>.
13. Harder AVE, Winsvold BS, Noordam R, Vijfhuizen LS, Børte S, Kogelman LJA, de Boer I, Tronvik E, Rosendaal FR, Willems van Dijk K, O'Connor E, Fourier C, Thomas LF, Kristoffersen ES; Cluster Headache Genetics Working Group, Fronczek R, Pozo-Rosich P, Jensen RH, Ferrari MD, Hansen TF, Zwart JA, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. Genetic Susceptibility Loci in Genome-wide Association Study of Cluster Headache. *Ann Neurol*. 2021;90:203-216.
14. O'Connor E, Fourier C, Ran C, Sivakumar P, Liesecke F, Southgate L, Harder AVE, Vijfhuizen LS, Yip J, Giffin N,

- Silver N, Ahmed F, Hostettler IC, Davies B, Cader MZ, Simpson BS, Sullivan R, Efthymiou S, Adebimpe J, Quinn O, Campbell C, Cavalleri GL, Vikelis M, Kelderman T, Paemeleire K, Kilbride E, Grangeon L, Lagrata S, Danno D, Trembath R, Wood NW, Kockum I, Winsvold BS, Steinberg A, Sjöstrand C, Waldenlind E, Vandrovcova J, Houlden H, Matharu M, Belin AC. Genome-Wide Association Study Identifies Risk Loci for Cluster Headache. *Ann Neurol*. 2021;90:193-202.
15. 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; BBMRI Metabolomics Consortium. Large-scale plasma metabolome analysis reveals alterations in HDL metabolism in migraine. *Neurology* 2019;92:e1899-e1911.
 16. van Casteren DS, Verhagen IE, Onderwater GL, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: a cross-sectional study. *Cephalalgia* 2021;41:643-8.
 17. van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. *Neurology* 2021;97:e1661-e1671.
 18. Sex Differences in Response to Triptans: A Systematic Review and Meta-analysis. van Casteren DS, Kurth T, Danser AHJ, Terwindt GM, MaassenVanDenBrink A. *Neurology* 2021;96:162-170.
 19. WHAT study: <https://www.whatstudy.nl>.
 20. Hoofdpijnonderzoek: <https://www.hoofdpijnonderzoek.nl>.
 21. de Boer I and Terwindt GM. Up to date: <https://www.uptodate.com/contents/retinal-vasculopathy-with-cerebral-leukoencephalopathy-and-systemic-manifestations-rvcl-s>.
 22. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain*. 2019;142:1203-1214.
 23. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain*. 2019;142:1203-1214.
 24. van Casteren DS, Verhagen IE, de Boer I, de Vries Lentsch S, Fronczek R, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. E-diary use in clinical headache practice: a prospective observational study. *Cephalalgia* 2021;41(11-12):1161-117.
 25. van Oosterhout WP, Weller CM, Stam AH, Bakels F, Stijnen T, Ferrari MD, Terwindt GM. Validation of the web-based LUMINA questionnaire for recruiting large cohorts of migraineurs. *Cephalalgia* 2011;31(13):1359-67.
 26. Verhagen IE, van Casteren DS, de Vries Lentsch S, Terwindt GM. Effect of lockdown during COVID-19 on migraine: A longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2021;41(7):865-870.
 27. van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. *Neurology*. 2021;97(17):e1661-e1671.
 28. Verhagen IE, Spaink HAJ, van der Arend BWH, van Casteren, MaassenVanDenBrink, Terwindt GM. Validation of diagnostic ICHD-3 criteria for menstrual migraine. *Cephalalgia*. 2022; May 6, ahead of print.
 29. de Boer I, Ambrosini A, Halker Singh RB, Baykan B, Buse DC, Tassorelli C, Jensen RH, Pozo-Rosich P, Terwindt GM on behalf of the International Headache Society Women's Leadership Forum. Perceived barriers to career progression in the headache field: a global web-based cross-sectional survey. *Submitted*

PROF.DR. GISELA M. TERWINDT



Prof. dr. Gisela Terwindt is consultant neurologist and director of the Leiden Headache Clinic (LUMC, NL). She is chair of the scientific and headache guideline committee of the Dutch Headache Society and chair of the IHS Clinical Trial Guideline Committee and Female Leadership's Forum, and participated as a committee member for the Classification of Headache Disorders (ICHD-3).

Her research focuses on neurobiological and molecular triggering mechanisms that lead up to migraine attacks to identify treatment targets for prevention of attacks and disease progression. Her group is also studying pathogenesis of monogenic disorders such as Familial Hemiplegic Migraine and Cerebral Hereditary Angiopathies, which serve as models for migraine pathogenesis and help improve insight into pathophysiology of common neurovascular disorders including stroke and dementia. Terwindt is involved in exploring the migraine–stroke relationship, with a special focus on female-specific triggers for migraine and stroke. She has published ≈350 scientific papers, and received a prestigious personal grant from the Dutch Research Council.

Terwindt received her MSc in Biology and MD in Medicine at the University of Leiden, Netherlands. Her PhD centred on epidemiology and genetics of migraine, and resulted in the discovery of the first migraine gene. See also www.hoofdpijnonderzoek.nl; www.whatstudy.nl; www.RVCLS.com



Universiteit
Leiden