



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Migraine as a cardiovascular risk factor for women

Linstra, K.M.

Citation

Linstra, K. M. (2023, May 16). *Migraine as a cardiovascular risk factor for women*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3618277>

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/1887/3618277>

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



CHAPTER 10

| Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift wordt de rol van migraine als cardiovasculaire risicofactor onderzocht in populaties met een verschillende voorgeschiedenis, zoals een herseninfarct of polycysteus ovariumsyndroom (PCOS). Hierbij ligt de nadruk op vrouwspecifieke factoren en sekseverschillen, en werden zowel conventionele als nieuwe maten voor vasculaire gezondheid onderzocht. Dit proefschrift is geschreven in het kader van het CREW consortium. Het CREW-consortium was een onderzoeksverband van grote medische centra in Nederland in samenwerking met de Nederlandse Hartstichting en het Nederlands Hartinstituut, met als doel om vrouwspecifieke cardiovasculaire pathofysiologie te onderzoeken. Het CREW-MIST project (Cardiovascular risk profile in Women – microvascular status) dat deel uitmaakte van dit onderzoek, richtte zich op migraine in relatie tot herseninfarcten bij jonge vrouwen, met aandacht voor vrouwspecifieke aandoeningen zoals zwangerschaps- en geslachtshormoonrelateerde aandoeningen en het beoordelen van de (micro)vasculaire gezondheid door middel van beeldvorming van het hart en brein en functionele vaatmetingen.

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 bevat een introductie over migraine, de klinische kenmerken, epidemiologie en de associatie met hart- en vaatziekten, waaronder herseninfarcten. De mogelijke mechanismen verantwoordelijk voor deze associatie worden beschreven, met een focus op de rol van vrouwspecifieke componenten.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de kennis over migraine en het bijbehorende risico op hart- en vaatziekten ten tijde van de start van dit proefschrift. Het beschrijft hoe het verhoogde risico op hart- en vaatziekten, en herseninfarcten in het bijzonder, het meest consistent wordt beschreven bij vrouwen, vooral met het subtype migraine met aura. De rol van *cortical spreading depolarization* (CSD), genetica, geslachtshormonen en microvasculaire pathologie, waaronder endotheeldysfunctie, worden onderzocht als onderliggende mechanismen voor de associatie tussen migraine en hart- en vaatziekten. De conclusie van dit hoofdstuk is dat migraine met aura moet worden meegewogen in cardiovasculaire risicobeoordeling van vrouwen, ook al blijft het absolute risico op eindpunten zoals een herseninfarct laag. Klinisch advies voor vrouwen met migraine is momenteel beperkt tot leefstijladviezen gericht op stoppen met roken en het herzien van het gebruik van oral anticonceptiva.

Verdere verkenning van de vasculaire component die mogelijk anders is bij migraine patiënten wordt beschreven in **hoofdstuk 3**, waarin een case-control studie gepresenteerd wordt waarin koude ledematen en het effect op slaap worden onderzocht bij mannen en vrouwen met migraine en gezonde controles. Deze studie focust zich op lichaamstemperatuur als maat voor autonome vasculaire regulatie die als mogelijk onderliggend pathofysiologisch mechanisme migraine en hart- en vaatziekten met elkaar verbindt. Vrouwen met migraine rapporteerden meer dan twee keer zo vaak koude ledematen dan vrouwen zonder migraine, terwijl een dergelijk verschil niet werd gevonden bij mannen. Dit duidt mogelijk op een vasculaire kwetsbaarheid bij migraine patiënten die seksespecifiek is. Er werd geen verschil gevonden

tussen migraine met of zonder aura. Bij de vrouwen met migraine waren koude ledematen geassocieerd met slechter in slaap vallen, wat weer kan leiden tot het uitlokken van migraine aanvallen. Verdere studies zijn nodig om te onderzoeken of koude ledematen geassocieerd zijn met een verhoogd cardiovasculair risico voor patiënten met migraine en of dit een marker kan zijn voor cardiovasculaire risico inschatting.

Geslachtshormoonspiegels spelen waarschijnlijk een rol in de geslachtsverschillen die worden gevonden in het verhoogde cardiovasculaire risico bij migraine patiënten. Eerder werd een veranderd patroon van oestradiol spiegels en trigeminale zenuw-gemedieerde microvasculaire reactiviteit gedurende de menstruatiecyclus beschreven bij vrouwen met menstrueel gerelateerde migraine (MRM). Deze resultaten vielen samen met onze bevindingen in **hoofdstuk 4**, waarin een case-control studie wordt gepresenteerd die de verschillen in pijnperceptie bij vrouwen met MRM in twee verschillende stadia van de menstruatiecyclus onderzocht, vergeleken met vrouwen zonder migraine en postmenopauzale vrouwen. Vrouwen zonder migraine rapporteerden een hogere pijnsensatie in het trigeminale dermatoom in de mid-luteale fase in vergelijking met de vroege folliculaire fase. Vergelijkbaar met onze bevindingen betreffende oestradiolspiegels en vasculaire reactiviteit, werden deze cyclische veranderingen niet waargenomen bij vrouwen met MRM. Interessant is dat verschillen in cycliciteit van pijn alleen werden gedetecteerd in het trigeminale dermatoom en niet buiten deze regio. Onze bevindingen suggereren dat de fluctuatie van trigeminale pijn gedurende de cyclus is aangetast bij vrouwen met MRM; wat een aanwijzing kan zijn voor een veranderde trigeminovasculaire gevoeligheid die van belang kan zijn voor ons begrip van de pathofysiologie en de behandelingsrespons bij deze patiënten.

In **hoofdstuk 5** wordt een cross-sectionele studie beschreven in een subgroep van vrouwen met PCOS, waarin de microvasculaire functie bij vrouwen met en zonder migraine wordt vergeleken met behulp van nieuwe niet-invasieve technieken. Metingen van de bloedperfusie in de oppervlakkige lagen van de huid tijdens lokale verwarming (lokale thermische hyperemie; LTH) werden gebruikt om de reactiviteit van de microvasculatuur te beoordelen. Metingen werden uitgevoerd met en zonder blokkade van de door de axonreflex geïnduceerde afgifte van neuropeptiden en van het vrijkomen van stikstofmonoxide, twee belangrijke componenten van de vasoregulatorische respons op verwarming. Het aanbrengen van anesthetische EMLA crème resulteerde in minder remming van axonreflex-gemedieerde vasodilatatie bij vrouwen met migraine in vergelijking met vrouwen zonder migraine (86,7%, SD = 26,5 versus 67,9%, SD = 24,2; $p = 0,014$). Deze bevinding suggereert dat vasoregulatie bij vrouwen met migraine anders reageert op remming van de afgifte van neuropeptide. Echter werden er geen verschillen gevonden in de reactie zonder blokkade. De waargenomen veranderde activiteit van perifere neuropeptiden was bij deze vrouwen niet geassocieerd met de conventionele cardiovasculaire risicoscore (Framingham Risk Score; FRS). Dit suggereert dat de veranderde vasoregulatie bij vrouwen met migraine niet geassocieerd is met het conventionele cardiovasculaire risicofactorprofiel.

Hoofdstuk 6 beschrijft de kenmerken van herseninfarcten en het cardiovasculaire risicoprofiel bij vrouwen met een voorgeschiedenis van zwangerschapsgerelateerde complicaties (pre-eclampsie, HELLP-syndroom en placenta-abruptie). Hoewel er geen verschillen werden gevonden in de etiologie, was de leeftijd ten tijde van het herseninfarct 10 jaar lager en was het risico op een *young stroke* (aanvang <50 jaar) bij deze vrouwen bijna vervijfvoudigd in vergelijking met vrouwen zonder een voorgeschiedenis van zwangerschapscomplicaties. Er werden geen verschillen in de kenmerken van het herseninfarct gevonden tussen vrouwen met en zonder migraine, hoewel de leeftijd bij aanvang 9 jaar lager was bij vrouwen met migraine. Onze resultaten suggereren dat zowel zwangerschapsgerelateerde aandoeningen als migraine moeten worden opgenomen in de vrouwspecifieke cardiovasculaire risicobeoordeling. Of de combinatie van deze factoren leidt tot een nog verder verhoogd risico op hart- en vaatziekten moet nader worden onderzocht.

In **hoofdstuk 7** voerden we een nested case-control studie uit en verwerkten we de resultaten daarvan in een systematische review en meta-analyse over het risico op een herseninfarct bij vrouwen met migraine die gecombineerde orale anticonceptiva (OAC) gebruiken. In de case-control studie was het risico op een herseninfarct aanzienlijk verhoogd bij vrouwen met migraine die OAC gebruikten in vergelijking met vrouwen zonder deze risicofactoren (aOR: 6,83; 95% BI: 3,95-11,68). Het risico werd zelfs nog verder verhoogd door de factor roken (aOR: 30,24; 95% BI: 4,22-610). De systematische review en meta-analyse inclusief de resultaten van onze case-control studie toonden een verhoogd risico op een herseninfarct voor vrouwen die zowel migraine hadden als OAC gebruikten in vergelijking met vrouwen zonder migraine en OAC-gebruik (gepoolde aOR: 4,95; 95%CI: 2,13-11,48). In een subanalyse van vrouwen met migraine die een OAC met een lagere dosis oestrogeen (<50 µg) gebruikten was het risico op een herseninfarct nog steeds verhoogd (gepoolde aOR: 3,14; 95%CI: 1,75-5,62). De risicofactoren migraine en OAC gebruik gezamenlijk resulteerde in een aanzienlijk verhoogd risico op een herseninfarct, zelfs bij gebruik van OAC met een lage dosis oestrogeen. De geïncludeerde studies waren echter beperkt in omvang en heterogeen. Aanvullend onderzoek is daarom nodig om de gepersonaliseerde besluitvorming over het voorschrijven van OAC's bij vrouwen met migraine te verbeteren.

Het verhoogde risico op een herseninfarct bij patiënten met migraine lijkt seksafhankelijk te zijn, maar de onderliggende mechanismen hiervoor blijven onduidelijk. In **hoofdstuk 8** presenteren we een grote prospectieve studie gebaseerd op de multicenter Nederlandse Parelsnoer Instituut CVA database, met als doel om seksverschillen en de rol van migraine in het cardiovasculair risicoprofiel en kenmerken van herseninfarcten te onderzoeken. We concludeerden dat migraine niet geassocieerd was met seksverschillen in het cardiovasculair risicoprofiel. Het is belangrijk om op te merken dat in deze analyse alleen rekening werd gehouden met conventionele risicofactoren, en niet met vrouwspecifieke risicofactoren. Bij vrouwen was migraine geassocieerd met een bijna tweevoudig verhoogd risico op *young stroke*. Bij mannen was dit niet het geval, maar was migraine geassocieerd met herseninfarcten van 'andere vastgestelde etiologie' volgens de TOAST-classificatie en met een

slechtere uitkomst volgens de mRS. Onze studie suggereert dat er sekseverschillen zijn in de pathofysiologie achter de associatie tussen migraine en herseninfarcten, die niet gerelateerd zijn aan conventionele cardiovasculaire risicofactoren. Dit benadrukt het belang voor een seksspecifieke cardiovasculaire risico inschatting en de noodzaak om in toekomstige studies te onderzoeken welke factoren verantwoordelijk zijn voor sekseverschillen.