



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Unravelling the mystery of migraine and cluster headache: insights into the genetics and biochemistry of these neurological disorders

Harder, A.V.E.

### Citation

Harder, A. V. E. (2023, November 21). *Unravelling the mystery of migraine and cluster headache: insights into the genetics and biochemistry of these neurological disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3663594>

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/1887/3663594>

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

## List of Publications

Bendik S. Winsvold\*, **Aster V.E. Harder\***, Caroline Ran\*, Mona A Chalmer\*, Maria Carolina Dalmaso\*, Egil Ferkingstad\* et al. *Cluster headache genome-wide association study identifies eight loci and implicates smoking as causal risk factor*. Ann Neurol 2023 Jul; 10.1002/ana.26743

**Aster V.E. Harder**, Gisela M. Terwindt, Dale Nyholt, Arn M.J.M van den Maagdenberg. *Migraine genetics: status and road forward*. Cephalalgia. 2023;43(2):3331024221145962

**Aster V.E. Harder\***, Gerrit L.J. Onderwater\*, Robin M. van Dongen, Marieke Heijink, Erik W. van Zwet, Martin Giera, Arn M.J.M. van den Maagdenberg and Gisela M. Terwindt. *Prostaglandin-E2 levels over the course of glyceryl trinitrate provoked migraine attacks*. Neurobiol. Pain. 2023 Jan;13:100112

Nike Z. Welander, Gull Rukh, Mathias Rask-Andersen, **Aster V.E. Harder**, Arn M.J.M. van den Maagdenberg, Helgi B. Schiöth, Jessica Mwinyi. *Is migraine causally linked to inflammatory bowel disease or coeliac disease? A Mendelian randomisation study*. Headache. 2023 May;63(5):642-651.

Neven Maksemous\*, **Aster V.E. Harder\***, Omar Ibrahim\*, Lianne S. Vijfhuizen, Heidi Sutherland, Nadine Pelzer, Irene de Boer, Gisela M. Terwindt, Rodney A. Lea, Arn M.J.M. van den Maagdenberg and Lyn R. Griffiths. *Whole exome sequencing of hemiplegic migraine patients shows an increased burden of missense variants in CACNA1H and CACNA1I genes*. Mol Neurobiol. 2023 Jun;60(6):3034-3043

Bingshu He, Xinyu Di, Faisa Guled, **Aster V.E. Harder**, Arn M.J.M. van den Maagdenberg, Gisela M. Terwindt, Elke H.J. Krekels, Isabelle Kohler, Amy Harms, Rawi Ramautar, Thomas Hankemeier. *Quantification of endocannabinoids in human cerebrospinal fluid using a novel micro-flow liquid chromatography-mass spectrometry method*. Analytica Chimica Acta 2022 Jun;1210:339888.

Heidi Hautakangas, Bendik S. Winsvold, Sanni E. Ruotsalainen, Gyda Bjornsdottir, **Aster V.E. Harder**, Lisette J. A. Kogelman, et al. *Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles*. Nat Genet. 2022;54(2):152-160.

**Aster V.E. Harder**, Lianne S. Vijfhuizen, Peter Henneman, Ko Willems van Dijk, Cornelia M. van Duijn, Gisela M. Terwindt, et al. *Metabolite changes in serum of migraine patients detected using <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy*. J Headache Pain. 2021 Nov 24;22(1):142.

**Aster V.E. Harder\***, Bendik S. Winsvold\*, Raymond Noordam\*, Lianne S. Vijfhuizen, Sigrid Børte, Lisette J.A. Kogelman et al. *Genetic susceptibility loci in genome-wide association study of cluster headache*. Ann Neurol. 2021 Aug;90(2):203-216.

Emer O'Connor, Carmen Fourier, Caroline Ran, Prasanth Sivakumar, Franziska Liesecke, Laura Southgate, **Aster V.E. Harder**, Lianne S. Vijfhuizen LS et al. *Genome-Wide Association Study Identifies Risk Loci for Cluster Headache*. Ann Neurol. 2021 Aug;90(2):193-202.

Katrine M. Johannesen, Yuanyuan Liu, Mahmoud Koko, Catherine E. Gjerulfsen, Lukas Sonnenberg, Julian Schubert, ..... **Aster V.E. Harder** ..... et al. *Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications*. Brain. 2021 Aug 25:awab321.

Sarah L. Gardiner, **Aster V.E. Harder**, Yvonne J.M. Campman, Stella Trompet, Jacobijn Gussekloo, Martine J. van Belzen, Merel W. Boogaard, Raymund A.C. Roos, et al. *Repeat length variations in ATXN1 and AR modify disease expression in Alzheimer's disease*. Neurobiological Aging. 2019;73:230.e9-230.e17.

Eduardo Calpena, Alexia Hervieu, Teresa Kaserer, Sigrid M.A. Swagemakers, Jaqueline A.C. Goos, Olajumoke Popoola, ..... **Aster V.E. Harder** ..... et al. *De Novo Missense Substitutions in the Gene Encoding CDK8, a Regulator of the Mediator Complex, Cause a Syndromic Developmental Disorder*. American Journal of Human Genetics 2019;104(4):709-720

## About the author

Aster Victorine Elsemieke Harder was born on the 3<sup>rd</sup> of November 1989 in Zoetermeer, she grew up in Bavel. She graduated secondary school in Breda (Stedelijk Gymnasium Breda) in 2008. That same year she went to the United Kingdom and followed courses at the English Language Centre in Bristol and St. Clare's College in Oxford. In 2009 she started her study Biomedical Sciences at Leiden University. In her second year she followed a semester of her studies at Karolinska Institutet in Stockholm, Sweden as part of an Erasmus exchange program. From 2012 she combined her study Biomedical Sciences with studying Medicine. After receiving a Bachelor in Biomedical Science (2012) and a Bachelor in Medicine (2013), Aster continued her education in Leiden. In 2017 she completed both a Master in Biomedical Science and a Master in Medicine.

During her Masters Aster did two research internships gaining experience in pre-clinical research. In her first internship Aster worked on '*Exon skipping*' in Duchenne muscular dystrophy and was supervised by Prof. dr. A. Aartsma-Rus at the Leiden University Medical Centre (LUMC). In her second internship she worked on '*CAG repeat polymorphisms*' in Parkinson's and Alzheimer's disease, supervised by dr. A. Aziz. Simultaneously Aster was enrolled in the Leiden Leadership Program from the Leiden University Honours Academy. She did her final clinical internship at the department of Clinical Genetics at the LUMC.

After graduation, she started working as a resident at the department of Clinical Genetics at University Medical Centre Utrecht (UMCU) in 2017. In 2018 Aster started her PhD at the department of Neurology and the department of Human Genetics, supervised by Prof. dr. A.M.J.M. van den Maagdenberg, Prof. dr. G.M. Terwindt and Prof. dr. M.D. Ferrari. As part of her PhD she conducted research at Oslo University Hospital under supervision of dr. B.S. Winsvold and Prof. dr. J.A.H. Zwart for which she received a grant from Leiden University Fund. Currently, Aster works as a resident at the department of Clinical Genetics in the LUMC.

## Dankwoord

Dit proefschrift was niet tot stand gekomen zonder de hulp en steun van vele mensen, waarvan ik de volgende personen hieronder in het bijzonder wil bedanken.

In de eerste plaats wil ik alle mensen die hebben deelgenomen aan het onderzoek in dit proefschrift van harte bedanken. Zonder jullie medewerking zou dit proefschrift er niet zijn gekomen.

Daarnaast wil ik mijn promotoren bedanken. Arn, Gisela en Michel bedankt voor de mogelijkheid die jullie me hebben geboden om me wetenschappelijk te ontwikkelen. Ieder van jullie had een eigen rol binnen de totstandkoming van dit proefschrift. Beste Arn, je nam altijd de tijd om de voortgang van projecten te bespreken. Met je tactische adviezen heb je mij en menig project op de rails weten te houden. Onze wekelijkse overleggen heb ik als prettig, vol humor en stimulerend ervaren, je zette me altijd aan tot kritisch nadenken over de volgende stap binnen de vele verschillende projecten. Beste Gisela, ik wil mijn bewondering uitspreken voor je aanstekelijke enthousiasme voor de wetenschap en je drive om te streven naar degelijk en klinisch zinvol onderzoek. Beste Michel, ik wil mijn waardering uitspreken voor jouw wetenschappelijke kennis en de leerzame discussie momenten die we hebben gehad.

Furthermore, I would like to thank my colleagues from the Netherlands and from abroad. Thank you for your pleasant collaboration and support in the various genetics projects. In particular, I would like to thank Bendik and John-Anker from Oslo University Hospital for your trust in me and your help in completing the cluster headache projects from this thesis. Thank you for the possibility of performing research in Oslo, I sincerely hope we will see each other again in the future.

Ook wil ik de collega's van de Humane Genetica en mijn mede-promovendi en collega's van de Neurologie bedanken. Ontzettend bedankt voor de leuke en mooie tijd die ik met jullie heb beleefd. De congressen, borrels, spelletjesavonden, Sinterklaasavond, LUMINA-uitjes en onderzoekersweekenden maakte dit tot een onvergetelijke tijd. Daarnaast wil ik jullie bedanken voor de goede gesprekken en jullie bereidheid tot hulp, ook bij inhoudelijke vraagstukken. Het was heel fijn om deel uit te maken van deze groep enthousiaste collega's. Specifiek wil ik nog mijn dank betuigen aan Lianne voor de altijd fijne samenwerking.

Lieve vrienden, van de middelbare school, vereniging, studie biomedische wetenschappen, studie geneeskunde en daarbuiten, oneindig veel dank voor jullie geduld, luisterend oor en bemoedigende woorden. Lieve familie, bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun, vertrouwen en dat jullie altijd voor mij klaar staan. Lieve David, je stimuleert me altijd om de beste versie van mezelf te zijn, bedankt voor je eeuwige geduld, rationele blik en adviezen. Zonder jou had ik dit proefschrift niet kunnen realiseren. Ik kijk uit naar alle toekomstige mijlpalen die we samen zullen bereiken.