



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vascular and structural neuroimaging findings in migraine and RVCL-S

Hoogeveen, E.S.

Citation

Hoogeveen, E. S. (2024, February 13). *Vascular and structural neuroimaging findings in migraine and RVCL-S*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3717155>

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/1887/3717155>

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

Nederlandse Samenvatting

Het hoofddoel van dit proefschrift was om vasculaire en structurele veranderingen in het brein van migrainepatiënten te onderzoeken met als uiteindelijk doel een mogelijke oorzaak te vinden voor het bekende verhoogde risico op hersenschade. We hebben hierbij gebruik gemaakt van geavanceerde MRI-technieken om de endotheelfunctie in het brein te onderzoeken van migrainepatiënten en patiënten met Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy with Systemic manifestations (RVCL-S), een monogenetisch vasculair syndroom dat is geassocieerd met verhoogd voorkomen van migraine. We beschrijven ook de structurele veranderingen op MRI's van het brein na herhaaldelijke aanvallen met hemiplegische migraine, een monogenetische vorm van migraine. Het tweede doel van dit proefschrift was om de neuroradiologische karakteristieken op MRI te bestuderen van een groot cohort van RVCL-S patiënten van verschillende leeftijden.

Het endotheel bestaat uit een enkelvoudige laag cellen die de binnenkant bekleedt van de bloedvaten. Endotheelcellen vervullen een belangrijke rol bij onder andere regulatie van vaattonus, bloedstolling en ontsteking. Wanneer het endotheel beschadigd raakt kan dit leiden tot endotheel disfunctie en uiteindelijk tot hart- en vaatziekten. Endotheel disfunctie van de hersenbloedvaten kan predisponeren tot het krijgen van wittestofschade en herseninfarcten. Endotheliale *shear stress* (schuifspanning) is een belangrijke regulator van endotheel functie. De bloedstroom creëert een *shear stress* op het endotheel. Door voldoende hoge *shear stress* blijft het endotheel in goede conditie, maar een lagere *shear stress* kan leiden tot veranderingen in structuur en functie van het endotheel en leidt uiteindelijk tot endotheel disfunctie en cerebrovasculaire schade. In **Hoofdstuk 2** hebben wij onderzocht of migraine geassocieerd is met een verlaagde endotheliale *shear stress* in de halsslagaderen, en of dit een verklaring zou kunnen zijn voor het verhoogde risico op wittestoflaesies in de hersenen. Wij laten in deze studie zien dat migrainepatiënten een lagere endotheliale *shear stress* in de halsslagaderen hebben in vergelijking met controle proefpersonen. Deze bevinding is ondersteunend voor de hypothese dat migraine is geassocieerd met endotheel disfunctie. Daarnaast ontdekten wij dat een lagere endotheliale *shear stress* in de halsslagaderen correleerde met hoger volume van wittestoflaesies bij migrainepatiënten, maar niet bij controle proefpersonen. Deze bevinding suggereert dat endotheliale *shear stress* in de halsslagaderen een rol speelt in de ontwikkeling van wittestoflaesies in migrainepatiënten.

Cerebrovasculaire reactiviteit reflecteert het vermogen van hersenbloedvaten om te verwijden als reactie op vasoactieve stimuli. Endotheel disfunctie is geassocieerd met verlaagde cerebrovasculaire reactiviteit. In **Hoofdstuk 3** hebben wij onderzocht of migrainepatiënten geassocieerd zijn met een verlaagde cerebrovasculaire reactiviteit, als

maat voor endotheel dysfunctie. We gebruikte hiervoor een geavanceerde MRI-techniek, *dual-echo arterial spin labeling*, waarbij tegelijkertijd een *blood oxygen level dependent* (BOLD) en *Arterial Spin Labeling* (ASL) scan werd vervaardigd. CO₂ werd gebruikt als vasoactieve stimulus. In deze studie laten wij zien dat de CO₂ cerebrovasculaire reactiviteit in een groep migraine zonder aura patiënten vergelijkbaar is aan die van gezonde proefpersonen. Daarnaast konden wij geen relatie aantonen tussen cerebrovasculaire reactiviteit en de ernst van migraine. Deze bevindingen suggereren dat er geen associatie is tussen migraine zonder aura en cerebrovasculaire endotheel dysfunctie. Het moet wel benadrukt worden dat er in deze studie alleen gezonde migrainepatiënten werden geïncludeerd zonder hart- en vaatziekten. Dit kan ervoor hebben gezorgd dat wij een groep migrainepatiënten hebben geselecteerd aan de milde kant van het spectrum. Deze selecte groep migrainepatiënten heeft mogelijk een vergelijkbaar vasculair risico als gezonde proefpersonen.

Een andere hypothese voor het ontstaan van hersenschade bij migrainepatiënten is dat het wordt veroorzaakt tijdens migraineaanvallen. In **Hoofdstuk 4** hebben wij onderzocht of aanvallen van (hemiplegische) migraine resulteren in hersenschade. We presenteren in dit hoofdstuk de klinische en neuroradiologische follow-up van een patiënte met een de novo p.Ser218Leu CACNA1A mutatie passend bij sporadische hemiplegische migraine type 1. Zij had in totaal 9 ernstige hemiplegische migraineaanvallen geassocieerd met epileptische insulten en verminderd bewustzijn tussen haar derde en twaalfde levensjaar. MRI-scans tijdens de ernstige hemiplegische migraineaanvallen lieten zien dat er gebieden waren met cytotoxisch oedeem in de symptomatische hemisfeer. Op de MRI-scans na de aanvallen was te zien dat deze hersengebieden later atrofisch werden. De hersenatrofie bleef stabiel nadat de ernstige hemiplegische migraineaanvallen uitbleven door adequate profylaxe met flunarizine en natriumvalproaat. Onze bevindingen suggereren dat ernstige hemiplegische migraineaanvallen resulteren in permante hersenschade. We bediscussiëren dat dit zou kunnen komen door frequente corticaal spreidende depressies, het onderliggende elektrofyysiologische fenomeen voor auraverschijnselen. Deze bevindingen zouden derhalve voor migrainepatiënten met aura ook relevant kunnen zijn. Vroegtijdige profylaxe om (hemiplegische) migraine aanvallen te voorkomen is noodzakelijk om (verdere) hersenschade te voorkomen.

RVCL-S wordt beschouwd als een monogenetisch vasculair model voor migraine. Klinische kenmerken van RVCL-S wijzen op een onderliggende systemische endotheel-dysfunctie. De cerebrovasculaire reactiviteit is nog niet eerder onderzocht in RVCL-S-patiënten. In **Hoofdstuk 5** onderzochten wij de cerebrovasculaire reactiviteit in RVCL-S-patiënten, hun familieleden zonder mutatie en in een groep gezonde proefpersonen. De CO₂ cerebrovasculaire reactiviteit werd gemeten door middel van *dual-echo arterial spin labeling* MRI-scan. We ontdekten dat de cerebrovasculaire reactiviteit verlaagd was

in de grijze en de witte stof van RVCL-S-patiënten in vergelijking met de twee controlegroepen. Dit was het meest uitgesproken in RVCL-S-patiënten die 40 jaar of ouder waren. In RVCL-S-patiënten onder de 40 jaar was de cerebrovasculaire reactiviteit in de witte stof lager in vergelijking met de gezonde controlegroep. Onze bevindingen ondersteunen hiermee de hypothese dat RVCL-S geassocieerd is met cerebrovasculaire endotheeldysfunctie. Endotheeldysfunctie is al zichtbaar bij patiënten onder de 40 jaar, waarbij de ziekteverschijnselen klinisch nog niet zichtbaar zijn, en verergert in het verloop van de ziekte. We zagen daarnaast dat cerebrovasculaire reactiviteit gecorreleerd was met het volume van wittestoflaesies in RVCL-S. Dit suggereert dat endotheeldysfunctie, met verlaagde cerebrovasculaire reactiviteit, een rol speelt in de ontwikkeling van wittestoflaesies in RVCL-S.

Een eerdere studie in dezelfde groep RVCL-S-patiënten liet zien dat deze patiënten een grotere kans hebben om migraine op latere leeftijd te ontwikkelen. We bediscussiëren dat dit zou kunnen betekenen dat de migraine in RVCL-S patiënten secundair optreedt aan de verergerende endotheel dysfunctie. Echter, meer onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

In **Hoofdstuk 6** presenteren wij de cross-sectionele neuroradiologische MRI-karakteristieken van 29 RVCL-S-patiënten en follow-up MRI-karakteristieken van 17 RVCL-S-patiënten over een mediaan tijdsbestek van 29 maanden. De helft van RVCL-S-patiënten onder de 40 jaar had alleen aspecifieke puntvormige wittestoflaesies, qua aantal wel opvallend voor hun leeftijd. Vanaf de leeftijd van 40 jaar, als de ziekteverschijnselen klinisch zichtbaar worden, ontstonden zogenoemde “actieve laesies” met langdurige contrastaankleuring en diffusierestictie en centrale susceptibiliteitartefacten. In sommige gevallen ontstond er een “pseudotumor” met massawerking en omringend vasogeen oedeem. Vanaf de leeftijd van 50 jaar werden bij een aantal patiënten overwegend puntvormig aankleurende laesies gezien in het cerebellum. We hopen dat met onze uitgebreide neuroradiologische beschrijving van RVCL-S het ziektebeeld eerder zal worden herkend waardoor er in een vroeg stadium een diagnose kan worden gesteld en een eventuele behandeling kan worden gestart voor manifestaties van de ziekte.

Ten slotte wordt in **Hoofdstuk 7** een algemene discussie gepresenteerd.