



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Unraveling the genetic architecture of migraine: exploring the vascular components

Boer, I. de

Citation

Boer, I. de. (2025, June 12). *Unraveling the genetic architecture of migraine: exploring the vascular components*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4248759>

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/1887/4248759>

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

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift onderzoekt de genetische architectuur van migraine, waaronder familiale hemiplegische migraine (FHM) en verwante monogene neurovasculaire aandoeningen zoals cerebrale autosomaal dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie (CADASIL), retinale vasculopathie met cerebrale leukoencefalopathie en systemische manifestaties (RVCL-S) en Dutch-type cerebrale amyloïde angiopathie (D-CAA). Dit onderzoek richt zich op de pathofysiologie en het klinische fenotypen van deze aandoeningen. Het uiteindelijke doel van dit proefschrift is bij te dragen aan de kennis over de pathofysiologie van migraine en ziekte van de kleine hersenvaten en om nieuwe behandelopties te identificeren. Dit proefschrift streeft er ook naar om gendergelijkheid in onderzoek te bevorderen. Deze gelijkheid is niet alleen een ethische verantwoordelijkheid, maar verhoogt ook de kwaliteit, validiteit en impact van onderzoeksresultaten. Het onderzoek is opgedeeld in drie delen. **Deel I** beschrijft studies die zich richten op de genetica van migraine en hoe genetica de behandeling van migraine kan beïnvloeden (**Hoofdstukken 2-5**). **Deel II** beschrijft studies over monogene vasculaire aandoeningen die geassocieerd zijn met migraine (**Hoofdstukken 6-12**). Tot slot richt **Deel III** zich op het identificeren van uitdagingen waarmee artsen en onderzoekers in het hoofdpijnveld te maken hebben (**Hoofdstukken 13 en 14**).

Deel I: Migraine – inzichten in genetica, epigenetica, comorbiditeiten en monogenetische factoren

Epidemiologisch onderzoek toont aan dat de genetische invloed bij migraine met aura groter is dan bij migraine zonder aura. **Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van de genetische basis van migraine met aura. Diverse genetische benaderingen, waaronder genomwijde associatiestudies (GWAS), hebben genetische factoren geïdentificeerd die het risico op migraine met aura vergroten. GWAS hebben varianten over het hele genoom getest zonder vooraf vastgestelde hypothesen. Hoewel GWAS voor de diagnose migraine al tientallen varianten had geïdentificeerd, was de zoektocht naar specifieke genvarianten voor migraine zonder aura of migraine met aura teleurstellend. Het onderzoeken van alle gegenotypeerde single-nucleotide polymorphisms (SNPs), zonder alleen de significante resultaten mee te nemen van eerdere studies, toonde aan dat migraine met en zonder aura waarschijnlijk genetisch meer op elkaar lijken dan dat zij van elkaar verschillen. Belangrijk is dat de meeste relevante genetische ontdekkingen met betrekking tot migraine met aura voortkwamen uit het onderzoeken van monogenetische syndromen waar migraine met aura een belangrijke uiting van de aandoening vormt (zoals FHM en CADASIL), wat wees op de rol van neurotransmissie en de vasculatuur in de pathofysiologie van

migraine. Door de cohortgrootte te vergroten, de bijdrage van zeldzame varianten te testen en epigenetische factoren te bestuderen, verwachten we ons begrip van de genetische architectuur van migraine, inclusief migraine met aura, te vergroten.

In **Hoofdstuk 3** werd onderzocht of veranderingen in DNA-methylatie (DNAm) optreden wanneer patiënten met chronische migraine en medicatieovergebruiks- hoofdpijn op behandeling reageren en of er al verschillen zijn tussen responders en non-responders voor aanvang van de behandeling. Daartoe werd een longitudinale epigenoomwijde associatiestudie uitgevoerd als onderdeel van de CHronification And Reversibility of Migraine (CHARM) studie. Bloed werd afgenomen van patiënten met chronische migraine (n=98) bij baseline en na een periode van 12 weken zonder medicatie. Responders, gedefinieerd als patiënten met $\geq 50\%$ vermindering in het aantal maandelijkse hoofdpijndagen (MHD), werden vergeleken met non-responders om DNAm-veranderingen geassocieerd met behandelingsrespons te identificeren. Tevens werd de methylatiestatus van patiënten met $\geq 50\%$ versus $< 50\%$ vermindering in maandelijkse migrainedagen (MMD) vergeleken. De resultaten toonden aan dat een vermindering in DNAm op een intronisch CpG-locus binnen het *HDAC4* gen geassocieerd was met de MHD-respons na het stoppen van acute medicatie. HDAC4 wordt sterk tot expressie gebracht in de hersenen, speelt een belangrijke rol in synaptische plasticiteit en reguleert de expressie en afgifte van verschillende neuro-inflammationemarkers die betrokken zijn bij de pathofysiologie van migraine. Methylatiestatus bij baseline hield liet een associatie zien met behandelrespons. Minder methylatie op een CpG-locus binnen *MARK3*, was geassocieerd met de MMD-respons na 12 weken. *MARK3* codeert voor microtubule-affiniteit regulerende kinase 3. MARKs zijn serine/threonine-kinasen die verschillende cellulaire functies reguleren, zoals cel polariteit, celcyclusprogressie, glucosemetabolisme en cytoskeletdynamiek.

Patiënten met migraine lijden vaak ook aan andere aandoeningen, zoals epilepsie, beroerte, depressie en slaapstoornissen, maar de relatie tussen deze aandoeningen en migraine is vaak nog onduidelijk. Een duidelijk overzicht van neurologische en psychiatrische stoornissen die samen voorkomen met migraine en de rol van genetica daarin ontbrak in de literatuur. Daarom werd in **Hoofdstuk 4** een literatuuronderzoek uitgevoerd naar veelvoorkomende neurologische en psychiatrische aandoeningen die comorbiditeit vertonen met migraine. In dit onderzoek werden de overeenkomsten in pathofysiologische mechanismen en genetische architectuur geëvalueerd. Depressie en migraine vertonen een bidirectionele causaliteit en delen genetische factoren. Dysregulatie van neuronale pathways, zowel hypothalamische als thalamische, is een mogelijke gezamenlijke oorzaak. Patiënten met hebben een verhoogd risico op ischemische beroerte, waarbij waarschijnlijk een spreidende depolarisatie betrokken is. Epilepsie en migraine hebben ook een bidirectionele relatie, waarbij neuronale

hyperexciteerbaarheid als cruciaal overlappend mechanisme wordt gezien. Tot slot werd, met betrekking tot de associatie tussen slaapstoornissen en migraine, hypothalamische disfunctie gesuggereerd als onderliggend mechanisme.

In **Hoofdstuk 5** werd onderzocht hoe patiënten met hemiplegische migraine en monogenetische migraine-aandoeningen (CADASIL en RVCL-S) reageren op acute en preventieve migrainebehandelingen. In totaal werden 78 patiënten met hemiplegische migraine, 114 patiënten met CADASIL, en 28 patiënten met RVCL-S geïnccludeerd. Migraine prevalentie was 53% bij CADASIL en 43% bij RVCL-S mutatie dragers. De meest effectieve preventieve behandelingen met de minste bijwerkingen voor hemiplegische migraine waren lamotrigine, valproaat, topiramaat en acetazolamide. Valproaat bleek het meest effectief bij CADASIL, terwijl acetazolamide en propranolol werkzaam waren bij RVCL-S. Daarom zou bij hemiplegische migraine en CADASIL een alternatieve eerstelijnsbehandeling moeten worden overwogen. Voor acute behandelingen werden geneesmiddelen zoals verapamil, nimodipine, ketamine, triptanen, pulssteroiden en hypertone zoutoplossing gebruikt. Echter, wanneer vrij verkrijgbare pijnstillers onvoldoende hoofdpijnverlichting bieden, kunnen triptanen worden overwogen voor de behandeling van migraine bij deze patiënten. Patiënten met een voorgeschiedenis van beroerte, of een voorgeschiedenis van hemiplegische of basilaire migraine krijgen vaak geen triptanen voorgeschreven uit angst vanuit de behandelaar voor een beroerte. In onze cohort gebruikten 86 patiënten uit deze groepen triptanen zonder vasculaire bijwerkingen.

Deel II: Monogenetische ziekte van de kleine bloedvaten – het begrijpen van vasculaire migraine modellen

Calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP) speelt een cruciale rol bij migraine. CGRP is een neuropeptide en tijdens een migraine aanval is de CGRP-spiegel verhoogd. De ontwikkeling van therapieën gericht op CGRP waren een doorbraak in de behandeling van migraine en leiden tot nieuwe behandelopties. Anti-CGRP(-receptor)-antilichamen zijn ontworpen om migraineaanvallen te voorkomen. Omdat CGRP echter ook betrokken is bij de regulatie van cardiovasculaire mechanismes, bestaat er bezorgdheid over mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen. Daarom werden in **Hoofdstuk 6** zorgen over de veiligheid van CGRP-gerichte behandelingen besproken wanneer migraine wordt behandeld bij een patiënt met een vasculair monogenetisch syndroom. Het werd onverstandig geacht om patiënten met ziekten van de kleine bloedvaten, zoals de monogenetische aandoening CADASIL, met deze geneesmiddelen te behandelen totdat relevante veiligheidsgegevens en resultaten van lange termijn studies beschikbaar zijn. Alternatieve preventieve behandelingen werden daarom aanbevolen.

In **Hoofdstuk 7** werd de rol van endotheel-afhankelijke en endotheel-onafhankelijke vasculaire reactiviteit in de pathofysiologie van RVCL-S en CADASIL, twee ziekte waarbij de kleine bloedvaten van de hersenen aangedaan zijn en die worden beschouwd als modellen voor beroerte, vasculaire dementie en migraine, onderzocht. Deelnemers met RVCL-S of CADASIL werden geïnccludeerd en vergeleken met leeftijd-, BMI- en geslacht-gepaarde controles. Endotheel-afhankelijke vasculaire reactiviteit werd onderzocht door middel van flow-gemedieerde vasodilatatie, terwijl de endotheel-onafhankelijke vasculaire reactiviteit (d.w.z. voornamelijk de functie van vasculaire gladde spiercellen) werd gemeten door de dermale bloedstroom te beoordelen als reactie op capsaiïne. De flow-gemedieerde vasodilatatie was verminderd bij RVCL-S deelnemers in vergelijking met de controles, terwijl er voor deelnemers met CADASIL geen verschil werden gevonden. Daarentegen was de functie van vasculaire gladde spiercellen verminderd bij deelnemers met CADASIL in vergelijking met de controles, maar leek er geen groot verschil te zijn tussen deelnemers met RVCL-S en controles. Deze ontdekking suggereert dat endotheel disfunctie betrokken is bij RVCL-S, terwijl de functie van vasculaire gladde spiercellen aangedaan is bij CADASIL.

De retina wordt beschouwd als een voortzetting van het centrale zenuwstelsel en vertoont structurele en functionele overeenkomsten met de hersenen. Door de retina te bestuderen, kan men unieke inzichten verkrijgen in neurologische aandoeningen. Optische Coherentie Tomografie (OCT) is een niet-invasieve, gebruiksvriendelijke methode die structurele veranderingen in de retina heeft gedetecteerd bij verschillende neurodegeneratieve ziekten. Hiermee creëert men een visualisatie via dwarsdoorsnede van de papil en de macula, waarin de verschillende lagen van het netvlies afzonderlijk kunnen worden geanalyseerd. In **Hoofdstukken 8** en **9** werd onderzocht of D-CAA en RVCL-S leiden tot veranderingen in de retinadikte met behulp van OCT. In **Hoofdstuk 8** werden dragers van een APP-mutatie, de mutatie die leidt tot D-CAA, en controles vergeleken. Aangedane patiënten werden gedefinieerd als personen met ≥ 1 symptomatische intracerebrale bloeding. De peripapillaire zenuwvezellaag (pRNFL) in zijn geheel beschouwd was dunner bij symptomatische APP-mutatiedragers in vergelijking met de controles. Dit verschil werd niet gevonden presymptomatische mutatie dragers. Zowel presymptomatische als symptomatische dragers hadden een dunner temporale-superieure kwadrant van de pRNFL vergeleken met de controles. Het totale maculaire volume of de dikte van de individuele lagen van de macula verschilden niet tussen mutatie dragers en controles. **Hoofdstuk 9** onderzocht de structuur van het netvlies in RVCL-S. Aangezien patiënten met RVCL-S niet alleen lijden aan neurologische klachten, maar ook visuele beperkingen ontwikkelen als gevolg van vasculaire retinopathie, is dit potentieel een interessante biomarker voor ziekte. Voor deze studie werden TREX1-mutatiedragers,

mutatie die leiden tot RVCL-S, en controles onderzocht met behulp van spectrale domein OCT. TREX1-mutatiedragers hadden een dunnere pRNFL en een verminderd totaal maculair volume vergeleken met controles. Met uitzondering van de temporale kwadrant was de dikte van alle peripapillaire kwadranten verminderd bij TREX1-mutatiedragers. Ten slotte waren de ganglioncel laag en de innerplexiforme laag ook dunner bij TREX1-mutatiedragers. Opmerkelijk is dat in negen van de twaalf ogen met een normaal fundoscopische onderzoek al een dunnere retina werd vastgesteld. Dus, zowel bij D-CAA als bij RVCL-S is er een dunnere peripapillaire zenuwvezellaag al vóór het begin van de symptomen. Daarom kunnen de OCT-bevindingen mogelijk dienen als vroege biomarkers voor D-CAA, RVCL-S en andere vasculaire retinopathieën.

Vervolgens werd de vasculatuur van de retina in vivo onderzocht in RVCL-S patiënten. In **Hoofdstuk 10** werd gebruik gemaakt van OCT-angiografie (OCT-A). OCT-A is een nauwkeurige niet-invasieve beeldvormingsmethode die kan worden gebruikt om de vasculaire dichtheid van de oppervlakkige capillaire netwerken in de retina en de grootte van de foveale avasculaire zone (FAZ) te onderzoeken. Onze bevindingen toonden aan dat RVCL-S leidt tot een toename van de grootte van de FAZ bij symptomatische patiënten. Bovendien is er een afname van de vaatdichtheid in de oppervlakkige capillaire netwerken in de foveale regio van de retina, zowel bij presymptomatische als bij symptomatische patiënten. In de toekomst kunnen nieuw ontwikkelde nauwkeurige objectieve instrumenten zoals OCT(-A) waarschijnlijk bijdragen bij het vinden van biomarkers van ziekteactiviteit voor de follow-up van (veel voorkomende) kleine vaatziekten.

Vervolgens werd niet alleen de morfologie van de retina en de retinale bloedvaten onderzocht, maar ook hun functie. In **Hoofdstuk 11** werd bepaald of de zuurstofsaturatie van de retina verschilt tussen patiënten met RVCL-S en controles. De zuurstofsaturatie en het vaatkaliber werden beoordeeld met behulp van niet-invasieve technologie (Oxymap T1 retinale oxymeter). Er werden geen verschillen gevonden in de arteriële zuurstofsaturatie. De veneuze zuurstofsaturatie van patiënten met RVCL-S was echter aanzienlijk hoger dan bij controle patiënten. In lijn met deze bevindingen was het arterioveneuze verschil verlaagd bij patiënten met RVCL-S. Bovendien hadden patiënten met RVCL-S een verminderd vaatkaliber in zowel arteriële als veneuze vaten. De veranderingen in de veneuze zuurstofsaturatie zijn waarschijnlijk het gevolg van een verminderde zuurstofconsumptie als gevolg van retinale atrofie. Bevindingen van retinale oxymetrie kunnen waarschijnlijk dienen als niet-invasief en innovatief biomarkers, wat kan helpen bij de detectie en voorspelling van complicaties die verband houden met retinale vasculopathie bij RVCL-S.

In **Hoofdstuk 12** werd onderzocht wat voor neuropsychiatrische klachten (pre) symptomatische RVCL-S patiënten ervaren en of de MRI markers, witte stof hyperintensiteiten (WMH) en cerebrovasculaire reactiviteit (CVR), gerelateerd waren aan cognitieve achteruitgang, psychiatrische morbiditeit en functionele beperkingen bij RVCL-S. Draggers van de TREX1-mutatie en gezonde controles werden gevraagd een uitgebreide reeks neuropsychologische en functionele tests uit te voeren. Daarnaast werd er bij elke deelnemer een MRI-scan gemaakt. Naast T1-gewogen en FLAIR-sequenties werd de CVR bepaald door CO₂-inhalatie en gelijktijdige dual-echo arteriële spin labeling (ASL) MRI-acquisitie. Patiënten met RVCL-S werden geanalyseerd in leeftijdsgroepen boven en onder de 50 jaar, aangezien dit de veronderstelde mediane leeftijd van het begin van merkbare neurologische klachten is. Patiënten met RVCL-S jonger dan 50 jaar vertoonden geen cognitieve achteruitgang vergeleken met controles. Ze rapporteerden echter al meer depressieve symptomen in afwezigheid van andere tekenen van psychopathologie. Een toename van de WMH werd geassocieerd met slechtere executieve functies en een verminderde cerebrovasculaire reactiviteit (CVR) in de grijze en witte stof met een algehele impact op de cognitieve functie bij patiënten ouder dan 50 jaar. Bovendien werd een verminderde CVR in de grijze stof geassocieerd met een aangetast geheugen. Daarom zijn een verhoogd WMH-volume en verminderde cerebrovasculaire reactiviteit geassocieerd met cognitieve achteruitgang bij RVCL-S, maar kunnen ze niet als vroege markers van de ziekte worden beschouwd. Depressieve symptomen komen echter wel vroeg in het ziekteproces voor.

Deel III: Gelijkheid in hoofdpijnonderzoek – aanpakken van carrièrebarrières en pesterijen en intimidatie

Hoewel het van uiterst belang is dat onderzoekers diversiteit, inclusie en gelijkheid in overweging nemen bij het ontwerpen van hun onderzoek, moeten deze onderwerpen ook worden meegenomen bij het evalueren van de werkomgeving. Loopbaanbelemmeringen en intimidatie kunnen mensen in de geneeskunde en wetenschap weerhouden van het volledig benutten van hun mogelijkheden. Het onderzoek uitgevoerd in **Hoofdstukken 13** en **14** was gericht op het beoordelen van de ervaren loopbaanbelemmeringen die professionals in het hoofdpijnveld tegenhouden (**Hoofdstuk 13**) en of intimidatie een vaak voorkomend probleem is in het hoofdpijnveld (**Hoofdstuk 14**). Hiertoe werd een wereldwijde cross-sectionele online enquête uitgevoerd onder professionals op het gebied van hoofdpijn. In totaal voltooiden 580 respondenten de enquête. Het eerste deel van de enquête was gericht op het beoordelen van ervaren loopbaanbelemmeringen in vier domeinen: (1) professionele erkenning, (2) kansen in wetenschappelijke verenigingen, (3) klinische praktijk en (4) salaris en compensatie. Geslacht bleek de belangrijkste

ervaren belemmering te zijn in bijna alle domeinen. Verder bleek het geboorteland van de deelnemers een significante belemmering te zijn die hun betrokkenheid bij internationale wetenschappelijke verenigingen verhinderde. Tenslotte werd opgemerkt dat loopbaanbelemmeringen varieerden tussen wereldregio's. Onze conclusies benadrukken de noodzaak van wereldwijde erkenning en actie met betrekking tot aanhoudende en voortdurende ongelijkheden op basis van geslacht en land van herkomst onder hoofdpijnprofessionals. Deze erkenning moet zich ook uitstrekken tot gebieden zoals werving, kansen, mentorschap, sponsoring en loopbaanontwikkeling. Het tweede deel van de enquête richtte zich op intimidatie op de werkvloer. Er werd aangetoond dat bijna de helft van de respondenten intimidatie had ervaren; 16,1% meldde seksuele intimidatie, 40,4% verbale intimidatie en 5,5% fysieke intimidatie. Vrouwen hadden bijna zeven keer meer kans om seksuele intimidatie te ervaren dan mannen. Hoofdpijnprofessionals, vooral vrouwen, ervaren vaak intimidatie op de werkvloer gedurende hun carrière. Onze studie onthulde de omvang van dit probleem en onderstreepte de urgentie van het implementeren van strategieën om een gezonde en veilige werkomgeving te cultiveren.

Tenslotte bevat **Hoofdstuk 15** een algemene discussie over de resultaten van dit proefschrift en suggesties voor toekomstig onderzoek.