



**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).

## List of abbreviations

AES	Apathy Evaluation Scale
A $\beta$	Amyloid beta
AON	antisense oligonucleotides
Ang-2	Angiopoietin-2
ArtSat	Arterial saturation
ArtDiam	Arterial diameter
ASL	Arterial spin labelling
AV-diff	Arteriovenous difference
AU	Arbitrary unit
BBB	blood-brain-barrier
BI	Barthel Index of Activities of Daily living
BMI	Body mass index
BOLD	Blood oxygen level dependent
BRB	Blood-retinal-barrier
CADASIL	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CAMCOG-R	Cambridge Cognitive Examination-Revised
CARASIL	Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CBF	Cerebral blood flow
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CGAS	Candidate gene associations studies
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CNS	Central nervous system
CNV	Copy number variation
CSD	cortical spreading depolarization
CSF	Cerebral spinal fluid
CVR	Cerebrovascular reactivity
cSVD	Cerebral small vessel disease
DBF	Dermal blood flow
D-CAA	Dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy
DGIdb	Drug-Gene Interaction database
DNAm	DNA methylation
DSST	Digit symbol substitution test
eQTL	Expression quantitative trait locus
EMG	Electromyography
EWAS	Epigenome-wide association studies

FAB	Frontal assessment battery
FA(G)	Fluorescein angiography
FASPS	Familial advanced sleep-phase syndrome
FAZ	Foveal avascular zone
FHM	Familial hemiplegic migraine
FMD	Flow-mediated dilatation
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GCL	Ganglion cell layer
GEE	Generalized estimating equations
GEFS+	Generalized epilepsy with febrile seizures
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GM	Grey matter
GOM	Granular osmiophilic material
GWAS	Genome-wide association studies
HADS-D	Hospital anxiety and depression scale-depression
HCHWA-D	Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-dutch type
HHT	Hereditary hemorrhagic telangiectasia
HM	Hemiplegic migraine
HPA	Hypothalamic–pituitary–adrenal
HR	Homologous repair
HSPCs	Hematopoietic stem and progenitor cells
ICH	Intracerebral hemorrhages
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
ILM	Internal limiting membrane
INL	Inner nuclear layer
IOP	Intraocular pressure
IPL	Inner plexiform layer
IVT	Intravenous thrombolytic therapy
MA	Migraine with aura
MC	Mutation carriers
MELAS	Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes
MHD	Monthly headache days
MMD	Monthly migraine days
MMSE	Mini-Mental State Examination
MO	Migraine without aura
MR	Mendelian randomization
mRNFL	Macular retinal nerve fiber layer
MRS	Magnetic resonance spectroscopy

mRS	modified Rankin Scale
mtDNA	Mitochondrial DNA
NfL	Neurofilament light chain
NGS	Next generation sequencing
NHEJ	Non-homologous end joining
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NTG	Nitroglycerin
OCT	Optical coherence tomography
OCT-A	Optical coherence tomography - angiography
ONL	Outer nuclear layer
OPL	Outer plexiform layer
pRNVL	Peripapillary retinal nerve fiber layer
PVO	Patent foramen ovale
RLS	Restless leg syndrome
ROSAH	Retinal dystrophy, optic nerve edema, splenomegaly, anhidrosis and migraine headache
RPE	Retinal pigment epithelium
RVCL-S	Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations
SD-OCT	Spectral Domain optical coherence tomography
sgRNA	Single guide RNA
SHM	Sporadic hemiplegic migraine
SLE	Systemic lupus erythematosus
SMEI	Severe myoclonic epilepsy of infancy
SNP	single nucleotide polymorphism
SNRI	Selective norepinephrine reuptake inhibitors
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
SVD	Small vessel disease
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy
TIA	Transient ischemic attack
TMT	Trail-Making Test
TMT	total macular thickness
TMV	Total macular volume
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VenSat	Venous saturation
VenDiam	Venular diameter
VSMC	Vascular smooth muscle cell
vWF	Von Willebrand factor
WES	Whole exome sequencing

WM	White matter
WMH	White matter hyperintensities
WMS	Wechsler Memory Scale
WVLT	Word Verbal Learning Test

## List of Publications

1. Wilms AE, **de Boer I**, Pelzer N, In't Veld SGJG, Middelkoop HAM, Teunissen CE, Terwindt GM. *NFL and GFAP in (pre)symptomatic RVCL-S carriers: a monogenic cerebral small vessel disease*. J Neurol. 2024;271:4138-4145.
2. **de Boer I**, Hansen JM, Terwindt GM. *Hemiplegic migraine*. Handb Clin Neurol. 2024;199:353-365.
3. Mehta D\*, **de Boer I\***, Sutherland HG\*, Pijpers JA, Bron C, Bainomugisa C, Haupt LM, van den Maagdenberg AMJM, Griffiths LR, Nyholt DR, Terwindt GM. *Alterations in DNA methylation associate with reduced migraine and headache days after medication withdrawal treatment in chronic migraine patients: a longitudinal study*. Clin Epigenetics. 2023;15:190.
4. van den Hoek TC, Verhagen IE, **de Boer I**, Terwindt GM. *Substance use in a Dutch migraine cohort compared with the general population*. Headache. 2024;64:141-148.
5. **de Boer I**, Harder AVE, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. *Genetics of migraine: Delineation of contemporary understanding of the genetic underpinning of migraine*. Handb Clin Neurol. 2023;198:85-103.
6. deVries Lentsch S, van der Arend BWH, **deBoerI**, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. *Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine*. Eur J Neurol. 2024;31:e16106.
7. **de Boer I**, Ambrosini A, Halker Singh RB, Baykan B, Buse DC, Tassoreli C, et al. *Harassment in the headache field: a global web-based cross-sectional survey*. Cephalalgia. 2023;43:3331024231193099.
8. Pijpers JA, Kies DA, van Zwet EW, **de Boer I\***, Terwindt GM\*. *Cutaneous allodynia as predictor for treatment response in chronic migraine: a cohort study*. J Headache Pain. 2023;24:118.
9. Winsvold BS, Harder AVE, Ran C, Chalmer MA, Dalmaso MC, Ferkingstad E, ..., **de Boer I**, ..., et al. *Cluster headache genome-wide association study and meta-analysis identifies eight loci and implicates smoking as causal risk factor*. Ann Neurol. 2023 ;94:713-726.

10. Pelzer N\*, **de Boer I\***, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. *Neurological and psychiatric comorbidities of migraine: Concepts and future perspectives*. Cephalalgia. 2023;43(6):3331024231180564.
11. **de Boer I\***, Verhagen IE\*, Souza MNP, Ashina M. *Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies*. Cephalalgia 2023;43:3331024221143773.
12. Maksemous N, Harder AVE, Ibrahim O, Vijfhuizen LS, Sutherland H, Pelzer N, **de Boer I**, et al. *Whole Exome Sequencing of Hemiplegic Migraine Patients Shows an Increased Burden of Missense Variants in CACNA1H and CACNA1I Genes*. Mol Neurobiol. 2023;60:3034-3043.
13. Begasse de Dhaem O, Wattiez AS, **de Boer I**, Pavitt S, Powers SW, Pradhan A, et al. *Bridging the gap between preclinical scientists, clinical researchers, and clinicians: From animal research to clinical practice*. Headache. 2023;63:25-39.
14. **de Boer I**, Ambrosini A, Halker Singh RB, Baykan B, Buse DC, Tassoreli C, et al. *Perceived barriers to career progression in the headache field: A global web-based cross-sectional survey*. Cephalalgia. 2022;42:1498-1509.
15. Al-Karagholi MA, Peng KP, Petersen AS, **De Boer I**, Terwindt GM, Ashina M. *Debate: Are cluster headache and migraine distinct headache disorders?* J Headache Pain. 2022;23:151.
16. Wilms AE, **de Boer I**, Terwindt GM. *Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic manifestations (RVCL-S): An update on basic science and clinical perspectives*. Cereb Circ Cogn Behav. 2022;3:100046.
17. Al-Nofal M\*, **de Boer I\***, Agirman S, Wilms AE, Zamanipoor Najafabadi AH, Terwindt GM, Notting IC. *Optical coherence tomography angiography biomarkers of microvascular alterations in RVCL-S*. Front Neurol. 2022;13:989536.
18. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, ..., **de Boer I**, et al. *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.

19. **de Boer I**, Terwindt GM. *Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations (RVCL-S)*. Chapter for UpToDate, Wolters Kluwer, last updated: 2022.
20. **de Boer I**, Steenmeijer SR, Pelzer N, Al-Nofal M, Dijkman G, Notting IC, Terwindt GM. *Spectral domain optical coherence tomography in RVCL-S, a monogenic small vessel disease*. J Neuroophthalmol. 2022;42:e130-e136.
21. Harder AVE, Winsvold BS, Noordam R, Vijfhuizen LS, Børte S, Kogelman LJA, **de Boer I**, et al. Genetic susceptibility loci in genome-wide association study of cluster headache. Ann Neurol. 2021;90:203-216.
22. Hoogeveen ES, Pelzer N, **de Boer I**, van Buchem MA, Terwindt GM, Kruit MC. *Neuroimaging Findings in Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic Manifestations*. AJNR Am J Neuroradiol. 2021;42:1604-1609.
23. van Casteren DS, Verhagen IE, **de Boer I**, de Vries Lentsch S, Fronczek R, van Zwet EW, et al. *E-diary use in clinical headache practice: A prospective observational study*. Cephalalgia. 2021;41:1161-1171.
24. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, **de Boer I**, Lee MJ, Hay DL, et al. *Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine*. Lancet. 2021;397:1496-1504.
25. Bos MM, Goulding NJ, Lee MA, Hofman A, Bot M, Pool R, ..., **de Boer I**, et al. *Investigating the relationships between unfavourable habitual sleep and metabolomic traits: evidence from multi-cohort multivariable regression and Mendelian randomization analyses*. BMC Med. 2021;19:69.
26. van Etten ES\*, **de Boer I**\*, Steenmeijer SR, Al-Nofal M, Wermer MJH, Notting IC, Terwindt GM. *Optical coherence tomography detects retinal changes in hereditary cerebral amyloid angiopathy*. Eur J Neurol. 2020;27:2635-2640.
27. **de Boer I**, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. *The potential danger of blocking CGRP for treating migraine in CADASIL patients*. Cephalalgia. 2020;40:1676-1678.
28. **de Boer I**, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. *Genetics of migraine aura: an update*. J Headache Pain. 2020;21:64.

29. Liu J, Lahousse L, Nivard MG, Bot M, Chen L, van Klinken JB, ..., **de Boer I**, et al. *Integration of epidemiologic, pharmacologic, genetic and gut microbiome data in a drug-metabolite atlas*. Nat Med. 2020;26:110-117.
30. **de Boer I**, Pelzer N, Terwindt GM. *Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations*. Chapter for GeneReviews®, last updated: 2019.
31. **de Boer I**, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. *Advance in genetics of migraine*. Curr Opin Neurol. 2019;32:413-421.
32. **de Boer I**, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. *TREX1 Mutation Causing Autosomal Dominant Thrombotic Microangiopathy and CKD Is in Fact a Case of RVCL-S Presenting With Renal Features*. Am J Kidney Dis. 2019;73:893.
33. **de Boer I**, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. *Phenotypic variability in a Mexican Mestizo family with RVCL-S and a TREX1 mutation: early manifestations*. Rev Invest Clin. 2019;71:141-142.
34. Liu J, Lahousse L, Nivard MG, Bot M, Chen L, van Klinken JB, ..., **de Boer I**, et al. *Large-scale plasma metabolome analysis reveals alterations in HDL metabolism in migraine*. Neurology. 2019 16;92:e1899-e1911.
35. Favoni V\*, Giani L\*, Al-Hassany L\*, Asioli GM\*, Butera C\*, **de Boer I\***, Guglielmetti M\*, Koniari C\*, Mavridis T\*, Vaikjärv M\*, Verhagen I\*, Verzina A\*, Zick B\*, Martelletti P\*, Sacco S\*; EHF-SAS. *CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP?* J Headache Pain. 2019;20:27.
36. **de Boer I**, Pijpers JA, Pelzer N, Terwindt GM. *Bijzondere vormen van migraine*. Biemond course book 'Pijn en hoofdpijn' 2018, ISBN 978-90-76756-37-0, p. 19-36.
37. **de Boer I\***, Stam AH\*, Buntinx L, Zielman R, van der Steen I, van den Maagdenberg AMJM, de Koning EJP, Ferrari MD, de Hoon JN, Terwindt GM. *RVCL-S and CADASIL display distinct impaired vascular function*. Neurology. 2018;91:e956-e963.
38. Louter MA, Pelzer N, **de Boer I**, Kuijvenhoven BE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. *Prevalence of lifetime depression in a large hemiplegic migraine cohort*. Neurology. 2016;87:2370-2374.

## Curriculum vitae

Irene de Boer was born on the 30<sup>th</sup> of January 1991 in Blaricum. She graduated secondary school at “Laar en Berg” in Laren (cum laude). In 2009, she started her study Medicine at Leiden University. As part of the Leiden University “Program for Excellent Students”, she combined her study of medicine with a Biomedical Science degree starting in 2011 and completed the Honours college program during her Medicine Bachelor. In 2016 she obtained her Master degree in Medicine and in 2017 her Master degree in Biomedical Science (cum laude). From 2017 to 2024 she worked as a PhD candidate and clinical research fellow at the department of Neurology of Leiden University Medical Center (LUMC), supervised by Prof. dr. G.M. Terwindt, Prof. dr. A.M.J.M. van den Maagdenberg and dr. I.C. Notting. The results of this research are described in this thesis. Here, she combined her research with her work at the headache outpatient clinic and the cerebral hereditary angiopathy outpatient clinic. She has been involved in several successful grant applications (International Retinal Research Foundation (2019), Clayco foundation (2023)) and received a personal Dekker grant from the Dutch Heart Foundation in 2021. This opportunity allowed her to extend her time at the department of Neurology at the LUMC. She is passionate about education and in 2023 she received her University Teaching Qualification. Finally, she is not only a fervent advocate of research, she also strongly believes in the importance of diversity and inclusion, and creating equal opportunities in the workforce. The passion led to her joining the International Headache Society as an active member of the Juniors Group, of whom she is now the chair, and the Women’s Leadership Forum and Science and Research committee. In addition to her work as a research fellow, she started in 2024 as a resident at the department of Clinical Genetics of the LUMC where she is currently still working and now training to become a clinical geneticist.

---

## Dankwoord

Allereerst wil ik mijn oprechte dank uitspreken aan alle patiënten, familieleden en gezonde vrijwilligers die hebben deelgenomen aan het onderzoek dat in dit proefschrift wordt besproken. In het bijzonder wil ik mijn diepe waardering uitspreken aan de families die al geruime tijd actief betrokken zijn bij dit onderzoek. Met ongekend respect en waardering kijk ik naar hun onvermoeibare inzet in de strijd tegen de aandoening die hen verbindt en tevens zoveel leed met zich meebrengt. Ik hoop van harte dat mijn (toekomstige) bijdrage een positieve invloed heeft gehad en zal blijven hebben op hun leven.

This dissertation would not have been possible without the help and support of many individuals, both in the Netherlands and globally. Although I may not mention everyone individually, please know that my gratitude extends to all of you. Thank you for your invaluable assistance and support.

I would also like to thank all the patient organizations, especially the Dutch Heart foundation, CACNA1A foundation, and RVCL-S organizations, for tirelessly championing support, awareness, finances for research, and resources for those in need. Your dedication makes a profound difference in countless lives. Thank you for your unwavering commitment and compassion. Additionally, I wish to extend my gratitude to the International Headache Society for the invaluable opportunities it has provided me, and for its self-reflective approach and openness to improvement.

Uiteraard wil ik graag mijn promotoren Gisela Terwindt, Arn van den Maagdenberg en mijn co-promotor Irene Notting bedanken. Gisela, bedankt voor het vertrouwen dat je altijd in mij hebt gehad, vooral wanneer ik dit zelf even kwijt was. Je enthousiasme, kennis en onvermoeibare inzet zijn een inspiratie voor mij. Arn, bedankt dat je me altijd hebt gestimuleerd om kritisch na te denken en dat ik veel van je heb mogen leren. Je toewijding en steun waren onmisbaar. Irene, bedankt dat je me hebt meegenomen op reis in de wereld van de oogheelkunde. Jouw onophoudelijk geloof in een goede afloop heeft mij veel steun gegeven. Ook wil ik graag Nadine Pelzer en Gerrit Onderwater bedanken, welke mijn interesse in onderzoek hebben gestimuleerd in aanloop naar mijn promotietraject. I also would like to thank Else Tolner and JP Frimat for interesting discussions and also a lot of laughs.

Mijn fijne collega's van de afdeling Neurologie en Humane genetica wil ik ook graag bedanken. Promovendi van de hoofdpijngroep, zowel in het lab als op de K5, de congressen, uitjes, koffie momentjes, wandelingetjes en inhoudelijke discussies had ik niet willen missen. Ook bedank ik graag mijn mede onderzoekers van de afdeling Neurologie in het bijzonder mijn burens van de vasculaire groep. Borrels en onderzoekersweekenden waren altijd iets om naar uit te kijken. Graag wil ik ook mijn dank uitspreken een hen met wij ik lief en leed heb gedeeld op de K5-104. Katie, Patty, Daphne, Iris, Britt, Thomas, Nancy en Annemijn (en Simone, al zat jij officieel nooit op deze kamer) het was mij een genoegen.

Het RVCL-S team met daarin mijn collega's van de afdelingen Neurologie, Humane Genetica, Oogheelkunde, Interne geneeskunde, Radiologie, Pathologie, Nierziekten en Maag-darm-lever ziekten wil ik ook bedanken voor een heel prettige samenwerking. In het bijzonder gaat mijn dank uit naar Annelise Wilms. De RVCL-S patiënten die ik aan je kon overdragen waren altijd bij jou in goede handen. Chelsey and Vasiliki, not only did I learn a lot from you, working and socializing with you has been my pleasure.

Daarnaast wil ik het secretariaat van de Neurologie, de hoofdpijnkliniek en in het bijzonder Jennifer Trouerbach bedanken voor onze samenwerking en de gezelligheid. Ook alle wetenschapsstage en student-assistenten wil ik bedanken voor hun bijdrages. Het was een eer om deel uit te maken van jullie opleiding. Ik hoop dat ik jullie enthousiasme voor onderzoek heb weten aan te wakkeren.

Als laatste bedank ik graag mijn vrienden en familie voor alle steun en alle luisterende oren. Mijn lieve geneeskunde vrienden: Aike, Marieke, Marjolein, Mary, Ratna, Sergio en Sophie, bij jullie kon ik altijd terecht als het even tegen zat, maar vooral ook voor veel gezelligheid. Mijn ex-huisgenootjes, Simone en Marlies, bedankt voor alles. Lieve Tamara, bedankt voor het bewaken van mijn werkuren en voor alle steun. Mijn zussen, Anita en Nelleke, bedankt dat jullie er altijd voor mij zijn als ik jullie nodig heb. We bewandelen elk een heel ander pad, waardoor jullie mij altijd geholpen hebben te relativieren. In het bijzonder wil ik mijn ouders bedanken. Lieve Bert en Tineke, zonder jullie steun, liefde en alle kansen die jullie mij hebben geboden was dit proefschrift niet tot stand gekomen.

