

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Migraine is een ernstige en veelvoorkomende hoofdpijnaandoening met grote impact op het leven van patiënten en hun familieleden. Een migraineaanval wordt gekenmerkt door matige tot ernstige hoofdpijn, vaak bonkend of kloppend en gelokaliseerd aan één kant van het hoofd. De hoofdpijn wordt vaak verergerd door fysieke activiteit. Tevens kan migraine gepaard gaan met overgevoeligheid voor licht en geluid, en misselijkheid en/of braken.

De twee meest voorkomende typen migraine zijn migraine met aura en migraine zonder aura. Het aura is een plaatselijke neurologische stoornis, die aan het begin van de aanval optreedt en van voorbijgaande aard is. Meestal gaat het om visuele stoornissen, zoals het uitvallen van een deel van het gezichtsveld (blinde vlekken), zigzagpatronen of lichtflitsen. Wat ook veel voorkomt zijn bijvoorbeeld tintelingen en een doof gevoel in de ledematen of spraakproblemen.

Hoewel we een redelijk beeld hebben van de mechanismen die de hoofdpijn en overige symptomen van migraine verklaren is er over de oorzaak nog relatief weinig bekend. Het doel van dit proefschrift was om meer te weten te komen over de erfelijkheid van migraine, over het verband tussen migraine en depressie, en ten slotte om met koppelings- en associatie onderzoek de genen te lokaliseren en identificeren die migraine veroorzaken.

Het proefschrift begint in hoofdstuk 1 met een overzicht van de literatuur over de epidemiologie en pathofysiologie van migraine. Het beschrijft hoe migraine wordt gediagnosticeerd, wat we weten over de onderliggende mechanismen, en over het verband tussen migraine en diverse psychiatrische en ook niet-psychiatrische aandoeningen. Ook wordt er een overzicht gegeven van wat er bekend is over de genetica van migraine. Wat we hiervan weten is voornamelijk afkomstig van een ernstige en zeldzame vorm van migraine, genaamd familiäre hemiplegische migraine (FHM). Er zijn mutaties in een drietal genen geïdentificeerd die deze aandoening kunnen veroorzaken. Studies naar ‘gewone’ migraine hebben nog niet geleid tot de identificatie van risicogenen.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van methoden die veel worden gebruikt in de genetische epidemiologie, en ook in dit proefschrift. Om de erfelijkheid van een aandoening te bepalen worden veelal tweelingstudies gebruikt. Linkage (‘koppelingsonderzoek’) wordt gebruikt om gebieden in het genoom, die betrokken zijn bij een aandoening te lokaliseren met behulp van familiedata en genetische markers zoals microsatelliet-data. Associatiestudies (doorgaans in ongerelateerde personen) worden gebruikt om te bepalen welke

genetische varianten (single nucleotide polymorphisms; SNPs) betrokken zijn bij een aandoening zoals migraine.

Hoofdstuk 3 en 4 beschrijven de datacollectie die voorafging aan de analyses. Dit onderzoek is voornamelijk gebaseerd op data van het Nederlands Tweelingenregister (NTR). Door middel van vragenlijstonderzoek verzamelt het NTR data over gezondheid, persoonlijkheid en leefgewoonten bij tweelingen en hun familieleden. In 2002 en 2004 zijn vragenlijsten verstuurd waarin uitgebreid werd gevraagd naar het voorkomen van hoofdpijn en specifiek naar symptomen van migraine. Hoofdstuk 3 beschrijft onder andere de samples die gebruikt zijn in dit proefschrift en de vragenlijst waarmee migraine werd gemeten. In hoofdstuk 4 wordt onderzocht of er verschillen zijn tussen mensen die wel en niet meededen aan het onderzoek. Hierin werd gevonden dat er geen verschil in migraineprevalentie was tussen mensen die wel en niet meedoen aan het vragenlijstonderzoek van het NTR.

In hoofdstukken 5, 6 en 7 werd gekeken naar de fenotypische kenmerken van migraine, gebaseerd op de symptomen die zijn opgenomen in de officiële diagnostische criteria van de International Headache Society. Ook werd de comorbiditeit van migraine en depressie onderzocht, en de invloed van depressie op de erfelijkheid van migraine. De data hiervoor waren grotendeels afkomstig uit het vragenlijstonderzoek van het NTR; aanvullende data over depressie kwamen uit een grootschalig Nederlands depressieonderzoek (de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst; NESDA).

In hoofdstuk 5 werd latente klassen analyse gebruikt om te onderzoeken of er verschillende subtypen migraine bestaan. Een belangrijke vraag hierbij was of er aparte subtypes bestonden die overeenkwamen met de classificatie van migraine met aura (MA) en migraine zonder aura (MO). Volgens de officiële diagnostische criteria zijn MO en MA twee verschillende typen migraine, maar is daar ook empirisch gezien evidentie voor? Dit hebben we onderzocht door mensen te groeperen aan de hand van het patroon van symptomen dat ze rapporteerden. Uit de resultaten bleek dat patiënten voornamelijk gegroepeerd werden op basis van de ernst van hun migraine. Er waren weinig kwalitatieve verschillen, behalve dat in de ernstigste groep relatief vaker overgevoeligheid voor licht en geluid, misselijkheid/braken en aura voorkwam. Er was echter geen evidentie voor een subtype migraine dat specifiek gekenmerkt werd door aura. Zelfs in de groep met de ernstigste migraine had slechts ongeveer de helft van de mensen aurasymptomen. De erfelijkheid van migraine op basis van deze empirische classificatie werd geschat op 50%. Op basis van de officiële definitie was dat 49%. Samenvattend is er, op grond van de resultaten van de latente

klassen analyse, geen evidentie voor een specifiek subtype van migraine met aura.

Van depressieve patiënten weten we dat ze bovengemiddeld vaak aan migraine lijden. In hoofdstuk 6 werd onderzocht of depressieve patiënten aan dezelfde vorm van migraine lijden als niet-depressieve mensen, of dat er een subtype van migraine is dat geassocieerd is met depressie. Dit werd onderzocht met behulp van latente klassen analyse. De symptoomprofielen van depressieve patiënten en controles werden met elkaar vergeleken om te kijken of er kwalitatieve verschillen te zien waren. Hoewel de prevalentie van migraine, zoals verwacht, duidelijk hoger was in depressieve patiënten, werden er geen grote kwalitatieve verschillen gevonden. Depressieve patiënten rapporteerden iets vaker dat de hoofdpijn verergerde bij fysieke activiteit, en ook hadden ze iets vaker aurasymptomen. Verder waren de symptoomprofielen vrijwel gelijk. Het lijkt er dus op dat depressieve patiënten en controles aan hetzelfde type migraine lijden. Overigens betekent dit niet dat we mogen aannemen dat de oorzaak van migraine ook hetzelfde is in beide groepen.

In hoofdstuk 7 werd gezocht naar een verklaring voor de comorbiditeit van migraine met angst en depressie. Zou het zo kunnen zijn dat dezelfde set van genen beide aandoeningen beïnvloedt? Dit is goed mogelijk aangezien beide aandoeningen deels genetisch zijn (de erfelijkheid van angst/depressie was in onze studie ongeveer 55%). Verder hebben we getest of de erfelijkheid van migraine verschilt in mensen met een hoge en lage score op een maat voor angst en depressie. Tenslotte werd onderzocht of van het verband tussen migraine en angst/depressie mogelijk verklaard zou kunnen worden door een causaal verband (de ene aandoening leidt tot een verhoogde kans op de andere aandoening). De resultaten lieten zien dat migraine en angst/depressie voor een deel inderdaad door dezelfde genen worden beïnvloed. Verder bleek dat de erfelijkheid van migraine het hoogst was in mensen die laag scoorden op angst en depressie. Tot slot bleek uit een analyse van discordante tweelingparen dat het verband tussen de twee aandoeningen zich niet enkel laat verklaren doordat dezelfde genen meerdere aandoeningen beïnvloeden, maar dat er waarschijnlijk een causaal verband is. Mogelijk maken depressie en migraine bij sommige patiënten deel uit van een syndroom.

Hoofdstuk 8 en 9 richten zich op onderzoek naar welke genen migraine veroorzaken. Dit werd onderzocht met behulp van twee verschillende methoden: koppelingsonderzoek (linkage) en genoom-brede associatie (genome-wide association, afgekort tot GWA). In hoofdstuk 8 worden de resultaten van een linkage-studie beschreven. Deze studie bracht verschillende

regio's aan het licht die mogelijk betrokken zijn bij migraine, bijvoorbeeld op chromosoom 1q23, 13q32 en 20p12. Onze bevinding op chromosoom 1 lag zeer dicht bij het *ATP1A2* gen dat ook betrokken is bij FHM. Dit duidt erop dat dit FHM-gen mogelijk ook een rol speelt bij gewone migraine. Ook werden een aantal eerdere bevindingen gerepliceerd, zoals een locus op chromosoom 5q21, eerder beschreven in een Australische linkage-studie, en een gebied op chromosoom 10 wat gevonden werd in Australische en Finse linkage-studies. De bevinding op chromosoom 20 werd onlangs gerepliceerd in een linkage studie naar migraine in combinatie met bipolaire stoornis. Mogelijk is dit gebied bij beide aandoeningen betrokken.

In hoofdstuk 9 wordt een meta-analyse beschreven van GWA-studies in 6 verschillende Europese samples. Hierin vinden we verdere aanwijzingen voor de betrokkenheid van *ATP1A2* bij gewone migraine. Het beste resultaat werd gevonden in het *NGFR* gen (de nerve growth factor receptor). Dit is een uitermate plausibel kandidaat-gen voor migraine, aangezien het een belangrijke rol speelt in pijnperceptie. De NGF receptor komt onder andere voor in het trigeminale ganglion, wat een cruciale rol speelt bij pijnwaarneming en sensitisatie tijdens een migraine-aanval.

Verdere technologische ontwikkelingen op het gebied van genotyperen, het beschikbaar komen van grotere groepen patiënten met genoom-brede SNP data, verbeteringen in de statistische methoden om zulke gegevens te analyseren en follow-up methoden van de beste SNP resultaten zullen in de toekomst waarschijnlijk tot de ontdekking van meer kandidaat-genen voor migraine leiden. Het succes van de zoektocht naar migrainegenen is echter niet alleen afhankelijk van technologie. Een andere belangrijke factor is hoe we migraine meten. Niet alleen het diagnosticeren van de migraine zelf is van groot belang, maar ook het in kaart brengen van de aanwezigheid van comorbide aandoeningen zoals angst en depressie. In sommige gevallen kan de aanwezigheid van andere aandoeningen iets zeggen over de oorzaak van de migraine, bijvoorbeeld bij bepaalde neurologische aandoeningen. Het is goed voorstelbaar dat dit ook het geval is bij het samen voorkomen van migraine en psychiatrische stoornissen. Als we hier rekening mee houden kan dit het identificeren van de betrokken genen ook makkelijker maken. Het systematisch in kaart brengen en onderzoeken van het verband tussen migraine en comorbide aandoeningen kan ons mogelijk veel leren over het ontstaan ervan.

Als de genen die betrokken zijn bij migraine gevonden worden, zullen er functionele studies gedaan moeten worden om uit te wijzen wat de

achterliggende mechanismen zijn: hoe zorgt een bepaalde genetische variant ervoor dat er migraine ontstaat? Meer inzicht in deze mechanismen zal op den duur hopelijk leiden tot de ontwikkeling van verbeterde behandeling van migraine.