

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:  
<http://hdl.handle.net/1887/61141>

**Author:** Louter, M.A.

**Title:** The migraine triad: chronification, depression, and medication overuse

**Issue Date:** 2018-01-30

## Nederlandse samenvatting

Hoewel voorheen al onderzoek is verschenen naar verschillende onderdelen van de migrainedriehoek: chronificatie, depressie, en medicatieafhankelijkheid, waren er nog altijd ontbrekende stukken van de puzzel. Dit proefschrift onderzocht verschillende aspecten van deze driehoeksrelatie, waarbij wij ons richtten op:

- klinische determinanten van depressie in migrainepatiënten (**hoofdstuk 2 en 3**),
- de associatie van depressie met migraine aanvalsfrequentie, zowel in dwarsdoorsnede onderzoek (**hoofdstuk 2**) als in longitudinale studieopzet (**hoofdstuk 3**),
- de rol van allodynie van de huid in zowel de comorbiditeit met depressie alsook migraine chronificatie (**hoofdstuk 2 en 3**),
- symptoomdimensies van affectieve stoornissen in migrainepatiënten, in vergelijking met personen zonder migraine met en zonder affectieve aandoeningen (**hoofdstuk 5**),
- de comorbiditeit van depressie in hemiplegische migraine, als een monogenetisch migraine fenotype (**hoofdstuk 4**),
- genetische factoren die betrokken zijn bij migraine chronificatie (**hoofdstuk 7**),
- de comorbiditeit van depressie in clusterhoofdpijn, als een ernstige episodische primaire hoofdpijnvorm anders dan migraine (**hoofdstuk 8**), en
- de behandeling van medicatieafhankelijke hoofdpijn.

De meest opmerkelijke bevindingen worden samengevat in dit hoofdstuk.

**Hoofdstuk 1** biedt een algemene introductie in het onderwerp van dit proefschrift. Epidemiologie, criteria, pathofysiologie, genetica, en behandeling van zowel migraine als depressie worden beschreven, alsook migraine chronificatie en de rol van medicatieafhankelijkheid. Voorts voorziet het hoofdstuk in een introductie over de comorbiditeit van migraine met depressie, wat we daarover al weten, en specifieke overblijvende vragen die in dit proefschrift behandeld zullen worden.

In **hoofdstuk 2** wordt de comorbiditeit van migraine met depressie bestudeerd in onze LUMINA populatie, inclusief de identificatie van migraine specifieke factoren die betrokken zijn bij deze associatie. In een groep met 2533 migrainepatiënten, voldeden er 1137 (45%) aan de criteria voor lifetime depressie. Een hoge migraine aanvalsfrequentie en de aanwezigheid van huidallodynie bleken migraine specifieke factoren geassocieerd met een toegenomen prevalentie van depressie. Verder waren slecht slapen, het vrouwelijk geslacht, een hoge BMI, alleenstaand zijn, roken, en een lage alcoholconsumptie algemene determinanten van depressie in onze populatie. Deze studie identificeerde allodynie, in aanvulling op een hoge

aanvalsfrequentie, als een nieuwe migraine specifieke factor geassocieerd met depressie.

**Hoofdstuk 3** beschrijft een studie onder 2331 migrainepatiënten uit de LUMINA populatie, waarbij we onderzoek deden naar huidallodynie (de gewaarwording van pijn als reactie op een niet-pijnlijke prikkel op de normale huid), in een longitudinale studieopzet. Allodynie wordt beschouwd als een klinische aanduiding voor centrale sensitizatie. We onderzochten of allodynie in migrainepatiënten een voorspeller kon zijn voor migraine chronificatie. Allodynie bleek, naar verwachting, hoogprevalent in onze migraineurs: 70% gaf aan allodynie te hebben tijdens migraineaanvallen. Allodynie bleek geassocieerd met de aanwezigheid van depressie (OR 1.52, 95% BI 1.26-1.84), alsook met het vrouwelijk geslacht, een lage leeftijd bij aanvang van de migraine, en een hoge migraine aanvalsfrequentie. Analyse van de longitudinale data liet zien dat allodynie een onafhankelijke voorspeller is voor een toename in het aantal migrainedagen gedurende een mediane follow-up duur van 2 jaar.

Als monogenetisch subtype is Hemiplegische Migraine (HM) een meer homogeen model om migraine pathofysiologie te bestuderen dan migraine subtypes met een complexer genetische achtergrond (zoals migraine met en zonder aura). Zodoende presenteren we in **hoofdstuk 4** een cross-sectionele studie onder 89 goed gedefinieerde HM patiënten en 235 gezonde controles. HM patiënten vertoonden een verhoogde odds voor lifetime depressie (OR 3.73, 95% BI 2.18-6.38) in vergelijking met controles. Het gebruik van acute anti-migraine medicatie was geassocieerd met lifetime depressie.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we een studie waarin we voor het eerst een onderscheid maken naar symptoomdimensies van het affectieve stoornissen spectrum in een grote hoeveelheid migrainepatiënten. Hierbij worden 3174 migrainepatiënten uit de LUMINA populatie vergeleken met 561 gezonde controles, 1129 patiënten met huidige psychopathologie, en 477 patiënten met psychopathologie in het verleden, alle afkomstig van de NESDA populatie. Gebruikmakend van de MASQ-30 vragenlijst werden depressieve symptomen dimensioneel gemeten, waarbij werd gefocust op 3 symptoomdomeinen: het gebrek aan positief affect, somatische opwindning, en negatief affect. Migrainepatiënten verschilden significant van gezonde controles op alle 3 dimensies. Voor het gebrek aan positief affect en de negatief affect dimensie waren migrainepatiënten vergelijkbaar met de groep patiënten met psychopathologie in het verleden. Voor de dimensie somatische opwindning waren de scores van migrainepatiënten veel meer vergelijkbaar met de groep patiënten met huidige psychopathologie.

**Hoofdstuk 6** beschrijft een retrospectieve gecontroleerde follow-up studie in 406 patiënten met medicatieafhankelijke hoofdpijn, met als doel vast te stellen

of de ondersteuning van een hoofdpijnverpleegkundige bij de behandeling van medicatieafhankelijke hoofdpijn, en om determinanten van respons op ontwenningbehandeling te bestuderen. De percentages voor succesvol afkicken waren significant hoger in de groep die door een hoofdpijnverpleegkundige werd begeleid dan in de groep zonder begeleiding (73.1% vs. 60.7%,  $p=0.008$ ), wat werd bevestigd in multivariate analyse (OR 1.73, 95 BI 1.11-2.71,  $p=0.016$ ). Ondersteuning door een hoofdpijnverpleegkundige was niet geassocieerd met respons (een reductie van 50% of meer in het aantal hoofdpijndagen, na succesvol afkicken). De onderliggende primaire hoofdpijndiagnose, vastgesteld na afkicken, was significant gecorreleerd met respons (met een sterkere respons in de groep met onderliggend migraine, dan in de groep met onderliggend spanningshoofdpijn).

Om voor het eerst inzicht te verwerven in de genetische achtergrond van chronische migraine, beschrijven we in **hoofdstuk 7** een studie waarvan het doel was om te zoeken naar bewijs dat genetische factoren betrokken zijn bij het chronificatieproces van migraine. Na selectie van 144 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) uit 48 kandidaatgenen, testten we voor een associatie in twee stappen: de eerste stage bevatte 262 chronische migrainepatiënten, de tweede stage 226 patiënten met hoog-frequente migraine. Acht SNPs waren significant geassocieerd met zowel chronische migraine als hoog-frequente migraine. Geen van deze SNPs overleefde echter de replicatiefase, waardoor deze studie geen significante resultaten opleverde.

We wilden onderzoeken of de associatie van hoofdpijnaanvallen met depressie specifiek was voor migraine. Omdat clusterhoofdpijn verscheidene klinische, therapeutische en pathofysiologische overeenkomsten vertoont met migraine, en studies betreffende de comorbiditeit van clusterhoofdpijn met depressie ontbraken, bleef de vraag over of depressie tevens comorbide was met clusterhoofdpijn. **Hoofdstuk 8** beschrijft dat 44% van de 462 clusterhoofdpijnpatiënten uit de LUCA populatie voldoet aan de criteria voor lifetime depressie (OR 2.77, 95% BI 1.70-4.51). Chronische ( $n=67$ ) vs. episodische ( $n=394$ ) patiënten hadden een hogere prevalentie van lifetime depressie en meer slaapproblemen. Huidige depressie was geassocieerd met huidige aanvallen (laatste aanval minder dan 1 maand geleden) (gecorrigeerde  $p=0.02$ ), maar dit effect verdween na correctie voor slaapproblemen.

