

## Migraine: hoofdpijnonderzoek bij tweelingen



Lannie Ligthart

Dit hoofdstuk gaat over hoofdpijn, met name over *migraine*. Eerst wordt besproken wat migraine precies is en wat er bekend is over de achterliggende oorzaken van deze aandoening. Daarna wordt, aan de hand van voorbeelden uit het tweeling- en familieonderzoek, ingegaan op de invloed van genetische factoren op het ontstaan van migraine.

Bijna iedereen heeft wel eens hoofdpijn gehad. Dit kan variëren van een zeurend hoofdpijntje dat een paar uur duurt, tot zeer pijnlijke en langdurige aanvallen waarbij iemand dagenlang in bed ligt. Er zijn vele soorten hoofdpijn, maar de bekendste en meest voorkomende typen hoofdpijn zijn de zogenaamde ‘spanningshoofdpijn’ en migraine. Van spanningshoofdpijn wordt vaak gezegd dat het voelt alsof er een ‘band om je hoofd’ zit. De pijn is doorgaans licht tot matig en de duur verschilt sterk per persoon. Bij sommige mensen duurt de hoofdpijn een half uur, bij anderen kan hij dagen tot zelfs weken aanhouden. Als iemand vaker wel dan niet spanningshoofdpijn heeft, wordt dit ‘chronische spanningshoofdpijn’ genoemd.

Migraine onderscheidt zich van spanningshoofdpijn door een aantal typerende kenmerken. De hoofdpijn is meestal zwaarder en wordt vaak verergerd door lichamelijke activiteiten zoals bijvoorbeeld traplopen. Ook hebben mensen met migraine vaak last van bijverschijnselen als misselijkheid of overgeven en overgevoeligheid voor licht en geluid. Tijdens een typische migraineaanval zal een patiënt dan ook het liefst in bed kruipen met de gordijnen dicht. Verder zit de hoofdpijn in veel gevallen aan één kant van het hoofd en wordt de pijn vaak omschreven als ‘bonkend’ of ‘kloppend’. De meeste migraineaanvallen duren tussen de vier uur en drie dagen, maar ook migraine kan in chronische vorm voorkomen.

## Aura

Sommige patiënten hebben voor of tijdens het begin van de hoofdpijnaanval last van neurologische verstoringen, die *auraverschijnselen* genoemd worden. De meeste aura's zijn visueel van aard. Een patiënt ziet dan bijvoorbeeld flikkerende zigzaglijntjes die langzaam groter worden en gepaard gaan met uitval van een deel van het gezichtsveld (een blinde vlek). Een migraine-aura kan zich ook anders manifesteren, bijvoorbeeld als een tintelend gevoel in bepaalde lichaamsdelen, problemen met spreken of in zeldzame gevallen zelfs verlamingsverschijnselen. Al deze symptomen zijn van tijdelijke aard: gewoonlijk duurt een migraine-aura tussen de vijf en zestig minuten.

## Diagnose

Het is tot op heden niet mogelijk om door middel van lichamelijk onderzoek vast te stellen of iemand aan migraine lijdt. Er zijn geen meetbare afwijkingen die een leidraad kunnen bieden bij het stellen van een diagnose. Daarom is de arts aangewezen op de klachten die de patiënt zelf rapporteert. Daarbij komt dat het niet altijd even duidelijk is of een bepaalde combinatie van klachten wel of niet migraine genoemd mag worden. Soms hebben mensen wel migraine-achtige klachten, maar slechts in geringe mate. Ze hebben dus 'een beetje' migraine. Dit vormde met name een probleem in het wetenschappelijk onderzoek naar migraine, omdat het daardoor moeilijk werd om de ene studie met de andere te vergelijken. Daarom heeft de *International Headache Society* diagnostische criteria opgesteld die artsen en onderzoekers kunnen gebruiken om te bepalen of iemand wel of geen migraine (of een andere vorm van hoofdpijn) heeft. De patiënt moet last hebben van een bepaald aantal en een bepaalde combinatie van symptomen om de diagnose te kunnen stellen (zie Box 1). Tegenwoordig worden deze criteria gehanteerd in het merendeel van de wetenschappelijke studies naar migraine.

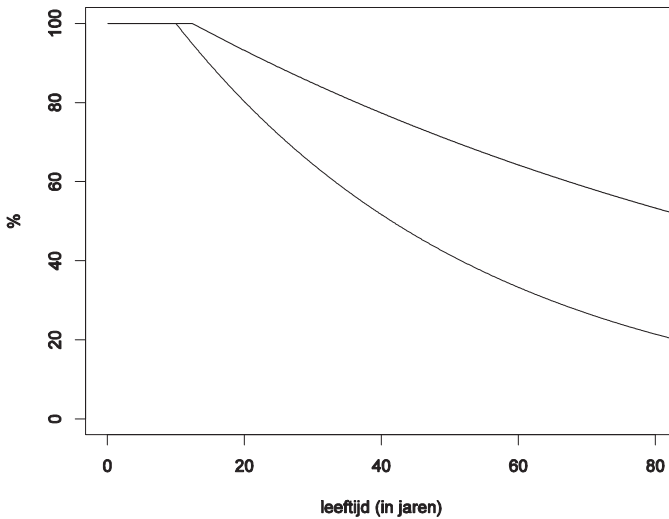
## Prevalentie

Wie in zijn omgeving rondvraagt wie er wel eens migraine heeft, zal waarschijnlijk merken dat hij meer migraine-patiënten kent dan hij dacht. Door gaans krijgt binnen een tijdsbestek van een jaar zo'n 10 tot 15% van de mensen minstens één keer een migraineaanval. Dit percentage wordt de 'prevalentie' genoemd. Prevalentiecijfers zijn erg afhankelijk van leeftijd. Bij kinderen komt migraine relatief weinig voor, maar zo rond de puberteit krijgen steeds

- A Tenminste vijf aanvallen die voldoen aan criteria B-D
- B Hoofdpijnaanval duurt 4–72 uur (onbehandeld of niet succesvol behandeld)
- C Hoofdpijn voldoet aan twee of meer van de volgende kenmerken:
  1. Eenzijdig
  2. Kloppend, pulserend, bonzend
  3. Matig tot ernstig van intensiteit
  4. Wordt verergerd door normale lichamelijke inspanning (bijv. lopen of traplopen) of leidt tot het vermijden hiervan
- D Gedurende de hoofdpijn minstens één van de volgende symptomen:
  1. Misselijkheid en/of braken
  2. Overgevoeligheid voor licht en geluid
- E Hoofdpijn wordt niet veroorzaakt door een andere aandoening

Box 1: De diagnostische criteria voor migraine zonder aura. De criteria voor migraine met aura zijn ongeveer hetzelfde, aangevuld met auraverschijnselen. In het geval van migraine met aura moet een patiënt minimaal twee aanvallen hebben gehad om de diagnose te krijgen. (© International Headache Society, 2003.)

meer mensen er last van. De prevalentie bereikt zijn piek rond het veertigste levensjaar, om daarna weer geleidelijk af te nemen. Een andere belangrijke factor is het geslacht: vrouwen hebben twee tot drie keer zo vaak migraine als mannen. Dit verschil ontstaat echter pas in de puberteit. Voor die tijd ligt de verhouding ongeveer gelijk. Sommige onderzoeken wijzen er zelfs op dat onder kinderen iets meer jongens dan meisjes migraine hebben. Mogelijk komt dit doordat de aandoening bij jongens gemiddeld iets eerder begint. Op volwassen leeftijd voldoet zo'n 6–8% van de mannen en 16–20% van de vrouwen aan een volledige migrainediagnose. Als je ook de mensen meerekent die wel klachten hebben maar net niet aan alle criteria voldoen, bedraagt dat percentage al gauw het dubbele. Het Nederlands Tweelingen Register (NTR) heeft onlangs een schatting gemaakt van het aantal mensen dat in zijn of haar leven ooit een keer migraine-achtige hoofdpijn zal krijgen. Uit deze analyse bleek dat zo'n 38% van de mannen en 72% van de vrouwen dit ooit in hun leven meemaken. Overigens maakt het geen verschil of je een tweeling bent of niet. Bij tweelingen komt migraine even vaak voor als bij hun broers en zussen die geen tweeling zijn.



Figuur 1: Schatting van het aantal mensen dat ooit migraine-achtige hoofdpijn zal krijgen. Op de horizontale as staat de leeftijd, op de verticale as het gedeelte van de bevolking dat nog nooit migraine-achtige hoofdpijn heeft gehad. De bovenste lijn geeft de mannen weer, de onderste de vrouwen. Met de leeftijd neemt het aantal mensen dat nog nooit migraine-achtige hoofdpijn heeft gehad steeds verder af.

## Individuele en maatschappelijke kosten

Migraine is een zeer belastende aandoening, zeker als de aanvallen met enige regelmaat optreden. Tijdens een echte migraineaanval is een patiënt tot weinig meer in staat, waardoor afspraken moeten worden afgezegd en men zich ziek moet melden op het werk. Hierop wordt niet altijd met evenveel begrip gereageerd, want als de patiënt wel op zijn werk is, lijkt hij of zij kerngezond. Daardoor wil nog wel eens de onterechte indruk ontstaan dat het aanstellerij is.

De aandoening heeft niet alleen grote impact op het leven van individuele patiënten, maar ook op de maatschappij als geheel. De maatschappelijke kosten zijn onder te verdelen in directe kosten (bijvoorbeeld kosten voor artsbezoek en medicatie) en indirecte kosten (bijvoorbeeld kosten door ziekteverzuim en verminderde productiviteit op dagen dat men wel werkt). De directe kosten van migraine zijn naar verhouding laag, onder andere doordat veel mensen niet snel een arts blijken te bezoeken voor hun migraine. De indirecte kosten daarentegen zijn enorm. In een studie uit 2004 werden de totale kosten voor Nederland alleen geschat op meer dan 2 miljard euro. Voor heel

Europa werden de kosten geschat op 27 miljard euro. Onderzoek naar deze aandoening is dus niet alleen voor patiënten, maar ook voor de maatschappij als geheel van groot belang.

## Oorzaken

Geleidelijk aan wordt steeds meer bekend over de mechanismen die migraine veroorzaken. Hoewel men nog weinig zeker weet, zijn er wel theorieën over hoe een aanval ontstaat. Over het algemeen wordt gedacht dat migraine begint met overgevoeligheid van de hersenen voor bepaalde prikkels. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door afwijkende concentraties van bepaalde stoffen in de hersenen. Deze overgevoeligheid van de hersenen zou patiënten gevoelig maken voor een verschijnsel genaamd *cortical spreading depression*. Hiervan wordt gedacht dat het ten grondslag ligt aan de auraverschijnselen die bij sommige patiënten voorafgaan aan de hoofdpijnaanval. Een aantal jaar voordat dit proces ontdekt werd, beschreef de neuroloog Karl Lashley zijn eigen visuele aura, dat bestond uit een blinde vlek met een flikkerende rand, die zich langzaam door zijn gezichtsveld verplaatste. Hij vormde de theorie dat de blinde vlek waarschijnlijk veroorzaakt werd door een gebied in de visuele hersenschors waar de hersenactiviteit onderdrukt werd. De flikkerende rand om de blinde vlek heen werd, dacht hij, veroorzaakt door een aangrenzend gebied waar de hersenactiviteit juist verhoogd was. Op basis van de snelheid waarmee de vlek zich door zijn gezichtsveld verplaatste, berekende hij dat deze golf van afwijkende hersenactiviteit zich met een snelheid van ongeveer 3 mm per minuut door de hersenschors moest verplaatsen. Enige jaren later werd precies zo'n proces waargenomen in de hersenen van een konijn, waarmee werd bevestigd dat dit proces bij dieren inderdaad bestond, dus wellicht ook bij mensen. Inmiddels hebben experimenten aangetoond dat bij mensen inderdaad een dergelijk proces optreedt tijdens een aanval van migraine met aura.

Het is nog onduidelijk waardoor de hoofdpijn ontstaat bij een migraine-aanval. Wat we wel weten, is dat de pijn veroorzaakt wordt door een ontregeling in het *trigeminovasculaire systeem*. Dit is een systeem in de hersenen waar onder meer delen van de hersenstam en de vijfde hersenzenuw (de *nervus trigeminus*) deel van uitmaken. De nervus trigeminus heeft onder andere vertakkingen naar de hersenvliezen. De activering van het trigeminovasculaire systeem gaat gepaard met iets wat lijkt op een ontstekingsreactie rond de bloedvaten van de hersenvliezen. Ook zijn er aanwijzingen dat bepaalde delen van het trigeminovasculaire systeem tijdens een aanval overgevoelig worden voor sensorische prikkels, een proces dat *sensitisatie* wordt genoemd.

Dit zou kunnen verklaren waarom de hoofdpijn erger wordt bij bijvoorbeeld traplopen en niezen, activiteiten die de druk in de schedel verhogen, maar normaal gesproken niet pijnlijk zijn.

## Genetica

Het is een bekend gegeven dat migraine in bepaalde families veel voorkomt. Wetenschappelijk onderzoek heeft inmiddels aangetoond dat de aandoening voor een aanzienlijk deel genetisch bepaald is. Iemand die een broer, zus of ouder met migraine heeft, heeft een verhoogde kans om het zelf ook te krijgen. En voor mensen met een eeneiige tweelingbroer of -zus met migraine is die kans zelfs nog groter. Een van de grootste studies naar de erfelijkheid van migraine is uitgevoerd door het NTR in samenwerking met een aantal andere grote tweelingregisters in Europa en Australië. In deze studie werden gegevens van tweelingen uit Australië, Denemarken, Finland, Nederland, Zweden en Groot-Brittannië gecombineerd voor een grote analyse waarin werd berekend hoe belangrijk erfelijke factoren zijn bij het ontstaan van migraine. In de individuele landen liepen schattingen van de erfelijkheid uiteen van 34% in Australië tot 57% in Denemarken. Gebaseerd op de gegevens van alle landen samen (in totaal 29.717 tweelingparen) werd de erfelijkheid van migraine geschat op 46% (zie Tabel 1). Dat wil zeggen dat de verschillen tussen mensen op het punt van migraine voor ongeveer de helft terug te voeren waren op verschillen in genetische aanleg. De rest van de variatie bleek te worden verklaard door omgevingsfactoren die per individu verschillend zijn. Omgevingsfactoren die tweelingen met elkaar gemeen hebben, zoals de gezinsomgeving, lijken bij migraine geen rol te spelen.

**Tabel 1. Erfelijkheidsschattingen migraine**

Nederland	53% / 52% *
Australië	34%
Finland	41% / 51% *
Denemarken	57%
Groot-Brittannië	41%
Zweden	44%
Totaal	46%

Schattingen van de erfelijkheid van migraine in diverse Europese en Australische tweelingstudies. Verschillen tussen de landen kunnen optreden doordat er verschillen tussen de populaties bestaan, maar ook doordat de studies op verschillende manieren zijn uitgevoerd (bijvoorbeeld met vragenlijsten of door middel van telefonische interviews).

\* Opgesplitst in twee groepen: jongere en oudere tweelingen.

Tot op heden is relatief weinig bekend over de genen die bij migraine betrokken zijn. Er bestaat wel een zeldzame en zeer ernstige variant van migraine met aura die in verband is gebracht met een aantal genen. Deze aandoening wordt familiale hemiplegische migraine (FHM) genoemd. Bij patiënten met FHM treedt tijdens de migraineaanval halfzijdige verlamming (hemiplegie) op. In een aantal FHM-families bleek deze aandoening veroorzaakt te worden door afwijkingen in een gen op chromosoom 19 met de naam *CACNA1A*. In andere families bleken mutaties in het *ATP1A2*-gen op chromosoom 1 de oorzaak te zijn. Recenter werd zelfs nog een derde gen gevonden dat betrokken is bij FHM, het *SCN1A*-gen, gelegen op chromosoom 2. Het is dus mogelijk dat afwijkingen in verschillende genen tot dezelfde aandoening leiden. Hoe de gevonden afwijkingen precies leiden tot het ontstaan van migraine is nog niet bekend, maar wat deze genen met elkaar gemeen hebben is dat ze allemaal eiwitten produceren die betrokken zijn bij het transport van bepaalde stoffen via het celmembraan. Dit is een belangrijke aanwijzing, die onderzoekers mogelijk kan helpen om te verklaren hoe een migraineaanval ontstaat.

Bij de meer alledaagse vormen van migraine zijn waarschijnlijk veel meer genen betrokken dan bij FHM. ‘Gewone’ migraine is een zogenaamde *complexe* aandoening. Dat wil zeggen dat een groot aantal genen samen verantwoordelijk is voor het ontstaan van de klachten. Het is daarbij bovendien mogelijk dat er interactie is tussen genen, dat wil zeggen dat het effect van een gen afhankelijk is van de werking van een ander gen. Dit maakt het voor gewone migraine een stuk ingewikkelder om erachter te komen welke rol de diverse genen spelen bij de aandoening.

Ook het NTR is bezig met onderzoek naar de genen die betrokken zijn bij migraine. Dit onderzoek wordt gedaan met behulp van DNA dat wordt verzameld bij tweelingen en hun ouders, broers en zussen. Eenvoudig gezegd wordt er gekeken of broers en zussen die beiden migraine hebben, ook genetisch gezien meer op elkaar lijken. Dit wordt bekeken op heel veel verschillende plekken in het genoom. Als blijkt dat familieleden met migraine op een bepaalde plek op een chromosoom meer op elkaar lijken dan familieleden zonder migraine, is er sprake van wat in vaktermen *linkage* (‘koppeling’) wordt genoemd. Dit betekent dat er zich in dat gebied een gen zou kunnen bevinden dat een rol speelt bij migraine. In het onderzoek waar het NTR momenteel aan werkt, zijn aanwijzingen gevonden dat er mogelijk linkage is in het gebied waar ook het *ATP1A2*-gen ligt, wat erop zou kunnen wijzen dat dit gen niet alleen een rol speelt bij FHM, maar ook bij gewone migraine. Ook in andere studies zijn aanwijzingen gevonden voor betrokkenheid van FHM-genen bij niet-hemiplegische migraine.

Als er vermoedens zijn dat een bepaald gen interessant is, moet vervolgens worden aangetoond dat mensen met een bepaalde variant van dit gen vaker

dan gemiddeld migraine hebben. Maar hoe komen we erachter welke genen interessant zijn? Soms liggen er in het ‘verdachte’ gebied een heleboel genen, die op allerlei manieren een rol zouden kunnen spelen. Om interessante *kandidaat-genen* te identificeren maken onderzoekers meestal gebruik van informatie die ze al hebben over de werking van een aandoening. In het geval van migraine zou men bijvoorbeeld kunnen denken aan genen die betrokken zijn bij het transport van stoffen via het celmembraan, omdat we al weten dat soortgelijke genen betrokken zijn bij FHM. Een andere mogelijkheid is om te kijken naar aandoeningen die gerelateerd zijn aan migraine. Zo weten we bijvoorbeeld dat migrainepatiënten een verhoogde kans hebben op een aantal andere aandoeningen, waaronder depressie en epilepsie. Zou het kunnen zijn dat deze aandoeningen (deels) door dezelfde genen worden veroorzaakt?

## Comorbiditeit

Het vaak samen voorkomen van twee aandoeningen wordt in de vakliteratuur *comorbiditeit* genoemd. Er is veel onderzoek gedaan naar comorbiditeit van migraine met allerlei aandoeningen en persoonlijkheidskenmerken. De meeste studies richten zich op psychiatrische stoornissen zoals depressie en angststoornissen. Maar ook naar niet-psychiatrische aandoeningen als epilepsie, astma, overgewicht en beroertes wordt veel onderzoek gedaan.

Uit meerdere onderzoeken is gebleken dat mensen die migraine hebben, vaker dan gemiddeld depressief zijn. Ook in de gegevens van het NTR is dit zichtbaar. Mensen die in de NTR-vragenlijsten veel migrainesymptomen rapporteerden, hadden ook een duidelijk hogere score op de depressie-vragenlijst. Dit gold zowel voor mannen als voor vrouwen. Een andere, aan depressie gerelateerde eigenschap die het NTR onderzocht heeft, is neuroticisme. Dit is een persoonlijkheidskenmerk dat het beste te omschrijven is als ‘emotionele instabiliteit’. Mensen die hoog scoren op neuroticisme hebben de neiging snel angstig, boos of somber te worden en zijn minder goed in staat om met tegenslagen of stress om te gaan dan andere mensen. Uit de gegevens van het NTR blijkt dat mensen met migraine gemiddeld hoger scoren op de neuroticisme-vragenlijst dan mensen zonder migraine. Hoe dit komt, is op dit moment nog onduidelijk. Een mogelijke verklaring zou zijn dat mensen die vaak migraine hebben, hier somber van worden. Het zou echter ook zo kunnen zijn dat er sprake is van een gemeenschappelijke oorzaak. Uit een Amerikaans onderzoek bleek bijvoorbeeld dat mensen met migraine meer kans hebben om later depressief te worden, maar het omgekeerde geldt ook: depressieve mensen hebben een grotere kans om later migraine te krijgen. Mogelijk komt dit doordat een bepaalde combinatie van genen of een bepaalde omgevingsfactor



mensen gevoelig maakt voor beide aandoeningen. Dit is een van de vragen waarnaar het NTR de komende tijd meer onderzoek wil gaan doen.

Overgewicht is een ander kenmerk waarvan sommige onderzoekers vermoeden dat het samenhangt met migraine. In een Amerikaanse studie bleek migraine onder mensen met overgewicht weliswaar niet vaker voor te komen, maar de aanvallen werden door hen wel ervaren als ernstiger, frequenter en meer belemmerend. Ook dit heeft het NTR onderzocht in haar eigen data. Hiervoor werd van alle deelnemers de 'body mass index' (BMI) bepaald. Deze wordt berekend door het gewicht (in kilo's) te delen door het kwadraat van de lengte (in meters). De uitkomst geeft weer of iemand een gezond gewicht heeft voor zijn lengte. Uit de gegevens van het NTR bleek, net als in de Amerikaanse studie, dat mensen met een hoge BMI niet vaker migraine hadden dan mensen met een normale of lage BMI. De andere bevindingen van de Amerikaanse studie werden niet bevestigd door de NTR-gegevens. Mensen met overgewicht hadden geen zwaardere hoofdpijn en ook de frequentie van hun hoofdpijnaanvallen was niet of nauwelijks hoger dan bij mensen met een normaal gewicht. Het is dus nog onduidelijk of er echt een verband is tussen de ernst van migraineaanvallen en overgewicht, maar het lijkt erop dat het in elk geval geen heel sterk verband is.

Een interessant en actueel voorbeeld van een aandoening die lijkt samen te hangen met migraine, is epilepsie. Dat er een verband bestond tussen migraine en epilepsie was al langer bekend. Epilepsiepatiënten bleken vaker dan gemiddeld migraine te hebben en onder migrainepatiënten bleek vaker dan gemiddeld epilepsie voor te komen. Ook lijken migraine en epilepsie in sommige opzichten op elkaar. Beide aandoeningen treden aanvalsgewijs op en ook de stadia binnen deze aanvallen vertonen overeenkomsten. Zo komen ook bij epilepsiepatiënten aura's voor, hoewel de symptomen hiervan anders zijn dan die van migraine-aura's. Wat het verband tussen migraine en epilepsie nog interessanter maakt, is het feit dat een van de FHM-genen, namelijk het SCN1A-gen, eerder al in verband is gebracht met epilepsie. Blijkbaar kunnen afwijkingen in dit gen leiden tot symptomen van zowel epilepsie als migraine. Het is niet ondenkbaar dat er meer genen zijn die betrokken zijn bij zowel epilepsie als migraine.

Ontdekkingen als deze geven onderzoekers waardevolle aanwijzingen in welke richting ze moeten zoeken. De laatste jaren is grote vooruitgang geboekt in het onderzoek naar migraine. Gezien de complexiteit van de aandoening zal er echter nog heel wat werk verzet moeten worden voor we de onderliggende processen volledig zullen kunnen verklaren. Door middel van onderzoek onder tweelingen en hun families hoopt het NTR een belangrijke bijdrage te kunnen leveren aan het onderzoek naar deze veel voorkomende en

ernstige aandoening, zodat deze in de toekomst hopelijk beter behandeld of misschien zelfs genezen kan worden.

**Literatuur:**

Sacks, Oliver (2003). *Migraine*, Meulenhoff, Amsterdam.

Ferrari, dr. Michel & Haan, dr. Joost (1997, 2000). *Alles over hoofdpijn en aangezichts-  
pijn*, Bruna, Utrecht.