

Exciting excitable brains : a transcranial magnetic stimulation study in migraine

Citation for published version (APA):

Mulleners, W. M. (2001). *Exciting excitable brains : a transcranial magnetic stimulation study in migraine*. Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2001

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Summary

Summary

The studies collected in this thesis aimed at obtaining more evidence for and new insights into the supposed cortical hyperexcitability in migraine patients -in particular the occipital areas of the brain involved in visual perception and processing-, which is generally considered to be of relevance in the pathogenesis of the migraine constellation. The studies reported herein were, for the most part, embedded in a collaborative project of the Departments of Psychology (Lancaster, United Kingdom) and Neurology/Clinical Neurophysiology (Heerlen, The Netherlands), and were supported by a generous Project Grant of The Migraine Trust.

The data in the chapter on self-reported photophobia were in part obtained at a patient's information meeting in Heerlen (The Netherlands), though also in the United Kingdom and at a specialist headache clinic in Detroit. Most of the transcranial magnetic stimulation studies were performed at the Department of Clinical Neurophysiology of Atrium Medical Center (Heerlen, The Netherlands), although some of the subjects reported in chapter 6 were recruited at Lancaster University (UK). The subjects for the metacontrast study (chapter 7), were recruited from the headache clinic at Manchester Royal Infirmary (Dr. P. Rolan) as well as at the Lancaster Campus.

Chapter 2 reviews the available research data concerning the various neurological and ophthalmologic systems involved in the adaptation to and processing of visual stimuli, with respect to migraine. All structures of the visual system were systematically discussed, starting at the globe and continuing through the optic tract, lateral geniculate body and optic radiation back to the occipital pole. The clinical and psychophysical findings reviewed reveal a broad agreement that migraine is associated with (i) a pupillary sympathetic hypofunction, and (ii) a cortical hypersensitivity to visual stimuli (perhaps only in migraine with aura). It is put forward that evidence for other dysfunctionality in the eye, retina or visual pathways is still equivocal. Research aimed at understanding the neurological basis of the visual triggering of migraine, and of photophobia would assist a more complete understanding of the disorder, and perhaps shed light on processes occurring at the very initiation of an attack. Moreover, further investigations into the nature and cause of the dysfunction of the visual cortex in migraine with aura may assist the development of general pathophysiological theories.

In chapter 3 the findings of three studies examining self-reported interictal photophobic symptoms of patients with migraine and responses to a laboratory visual stress test (in a subset of the same patient groups) are described. Interest was focussed on these migraine symptoms as they may represent possible clinical counterparts of cortical neuronal hyperexcitability.

Thus, it would be predicted that migraineurs will report increased levels of discomfort to environmentally shared visual stimuli. Data on self-reported photophobic symptoms were obtained in a cohort of self-selected patients in The Netherlands and a series of consecutive referrals to a specialised Headache Clinic in the United States, and compared to a headache-free control population. In the United States study a specially designed laboratory test to examine the threshold for visual stress was also used. Patients reported significantly more everyday symptoms of photophobia than did controls and thresholds for visual stress were significantly lower in patients than in controls. These findings are important because they (i) highlight the high prevalence of photophobia in patients in the interictum, (ii) add weight to the notion that photophobic symptoms in everyday life may provide another diagnostic pointer for migraine in cases of clinical uncertainty, and (iii) are supportive of the growing consensus that migraine patients may be characterised by visual cortical hyperexcitability.

Chapter 4 reports the prevalence of magnetophosphenes and the median thresholds at which they were obtained, using transcranial magnetic stimulation (TMS) of the occipital cortex. The study design was similar to those used in previous occipital TMS studies. Data were obtained in migraine with and without aura, and were compared to an age and sex matched control group. The finding of lowered phosphene thresholds could be replicated in the migraine with aura group, and very similar thresholds were obtained in migraineurs without aura. It was argued that these observations confirm the existence of occipital hyperexcitability in migraine.

On the assumption that enhanced GABA-ergic neurotransmission may interact with cortical excitability parameters, the findings on magnetophosphene thresholds before and after valproate treatment in the migraine population described in the previous chapter are presented in chapter 5. Additionally, changes in phosphene threshold were analysed in relation to alterations in migraine frequency, postulating that the neuronal hyperexcitability concept would dictate that an increase in phosphene threshold should be paralleled by a decrease in migraine load. It was found that phosphene thresholds were raised after treatment, paralleling a decrease in headache parameters. However, these results were dependent on coil type in that they were obtained with the figure-of-eight coil only, possibly because of a higher test-retest reliability with this coil.

In chapter 6 the TMS-induced suppression of visual perception was compared in migraineurs with aura and headache-free subjects. It has been argued that this phenomenon most likely represents activation of cortical inhibitory networks. Moreover, the technique is very similar to the metacontrast masking design in that, rather than an abutting visual stimulus, a cortically applied electromagnetic masking stimulus is used as the mask, providing further

clues as to the inhibitory dependency of the perceptual suppression. As this parameter may be a more objective measure than phosphene threshold, and since deficient intracortical inhibition may be responsible for enhanced excitability, we applied this technique in migraine for the first time, in search for a more robust indication of cortical hyperexcitability and its putative mechanism. Overall, suppression of letter recognition was less effective in migraine with aura, peaking at the 100 msec target-pulse interval. Moreover, the significant difference between the groups probably arose because the time window during which suppression was possible in the MA patients was significantly narrower than in the control subjects.

Finally in chapter 7, the findings of a study employing a psychophysical paradigm known as metacontrast masking were reported. As there is very good evidence that the performance on this task is dependent on cortical inhibitory function, migraineurs with visual aura were tested and compared to headache free controls to test the hypothesis that visual cortical inhibition is deficient in migraine with aura. Moreover, the effect of prophylactic drug intervention on the masking experiment was studied. Migraineurs were more accurate in their target recognition and showed less interference of the target by the mask. Subjects on valproate had recognition curves similar to controls (and indeed overcompensated somewhat), as opposed to the patients on non-GABA prophylactics. Finally, for the migraine with aura patients a correlation between attack frequency and performance on the metacontrast masking test was observed.

Samenvatting

De onderzoeken welke in dit proefschrift vervat zijn, beogen aanvullend bewijs en nieuwe inzichten in de bij migraine veronderstelde corticale hyperexcitabiliteit te verschaffen, waarvan algemeen wordt aangenomen dat deze een belangrijke rol vervult in de pathogenese van migraine. Bij deze studies was de aandacht met name gericht op de occipitale hersengebieden, welke betrokken zijn bij de perceptie en verwerking van visuele informatie. Het merendeel van de onderzoeken werd verricht in het kader van een samenwerkingsproject tussen de afdelingen Psychologie (Lancaster, Groot-Brittannië) en Neurologie/Klinische Neurofysiologie (Heerlen, Nederland), hetgeen financieel mogelijk gemaakt werd door een Project Grant van The Migraine Trust.

De gegevens in hoofdstuk 3 werden deels verzameld tijdens een patiënten informatieavond welke gehouden werd in het Atrium Medisch Centrum te Heerlen, en verder bij personen in Groot-Brittannië alsmede in een gespecialiseerde hoofdpijnpolikliniek in Detroit. Het leeuwendeel van de magneetstimulatie onderzoeken werd op de afdeling Klinische Neurofysiologie van het Atrium Medisch Centrum verricht, echter een deel van de onderzochte personen beschreven in hoofdstuk 6 werd gerekruteerd onder studenten en personeel van de Universiteit van Lancaster (Groot-Brittannië). De personen in de 'metacontrast' studie werden verzameld op de hoofdpijnpolikliniek van de Manchester Royal Infirmary (Dr. P. Rolan) en op de campus van de Universiteit van Lancaster.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de wetenschappelijke stand van zaken met betrekking tot de neurologische en oftalmologische tracti welke van belang zijn voor de adaptatie en verwerking van visuele stimuli in de context van migraine. Alle onderdelen van het visuele systeem werden systematisch belicht, vanaf de oogbol via de tractus opticus, corpus geniculatum laterale, radiatio optica tot aan de occipitale schors. Op basis van klinische en psychofysische bevindingen kan worden gesteld dat migraine is geassocieerd met (1) een hypofunctie van de sympathische innervatie van de pupil en (2) een corticale hypersensitiviteit voor visuele stimuli (wellicht alleen in migraine met aura). Er wordt gesteld dat er nog geen overtuigend bewijs bestaat voor andere stoornissen in de functie van het oog, retina of visuele tracti. Voor een beter begrip van de aandoening is het van belang verder onderzoek te verrichten naar de neurologische basis van het luxeren van aanvallen door visuele stimuli, alsook naar de mechanismen van fotofobie, waardoor mogelijk meer inzicht wordt verkregen in de processen welke een rol spelen bij de initiatie van de migraineaanval. Bovendien kan nieuw onderzoek naar de aard en oorzaak van de dysfunctie van de visuele cortex bij migraine met aura bijdragen in de ontwikkeling van allesomvattende pathofysiologische theorieën.

In hoofdstuk 3 worden de resultaten van drie onderzoeken naar de door migrainepatiënten gerapporteerde symptomen van interictale fotofobie alsmede de reacties op een visuele-stress-test bij een subgroep van deze patiënten beschreven. Deze parameters waren onderwerp van speciale studie, omdat ze mogelijk een klinische weerspiegeling van corticale neuronale hyperexcitabiliteit vormen. De veronderstelling was dat migrainepatiënten meer hinder zouden ondervinden van algemene, in de omgeving aanwezige visuele stimuli. De gegevens met betrekking tot fotofobische symptomen werden verzameld in een deels uit de polikliniek-populatie geselecteerd, deels via een advertentie verkregen patiëntencohort in Nederland, en verder in een serie opeenvolgende verwijzingen naar een gespecialiseerde hoofdpijnpolikliniek in de Verenigde Staten; deze groepen werden vergeleken met een hoofdpijnvrije controlepopulatie. Bij de patiënten in de Verenigde Staten werd bovendien de drempel voor visuele stress onderzocht met behulp van een speciaal ontworpen laboratoriumtest. De patiënten rapporteerden significant meer dagelijkse fotofobiesymptomen en significant lagere drempelwaarden voor visuele stress dan controles. Deze bevindingen zijn temeer belangrijk omdat ze (1) de hoge prevalentie van fotofobie in het migraine interictum onderstrepen, (2) een verdere indicatie vormen dat alledaagse fotofobie (in geval van klinische onzekerheid) de diagnose migraine kunnen ondersteunen en (3) steun geven aan toenemende consensus dat migrainepatiënten gekenmerkt worden door visuele corticale hyperexcitabiliteit.

In hoofdstuk 4 wordt verslag gedaan van de prevalentie van magnetofofenen, alsmede de mediane intensiteitsdrempel waarbij ze werden gegenereerd met behulp van transcraniële magneetstimulatie (TMS) van de occipitale cortex. De onderzoeksopzet was vergelijkbaar met die welke in eerdere occipitale TMS-studies gebruikt werd. De gegevens van patiënten met en zonder aura werden vergeleken met een voor geslacht en leeftijd gematchte controlegroep. In analogie aan sommige eerdere studies werd in de migraine-met-aura populatie een verlaagde fosfeendrempel gevonden, en werden ook bij de patiënten zonder aura vergelijkbare drempelwaarden gezien. Er wordt gesteld dat deze observaties het bestaan van occipitale hyperexcitabiliteit bij migraine bevestigen.

Gebaseerd op de vooronderstelling dat een toegenomen GABA-erge neurotransmissie van invloed zal zijn op parameters van corticale prikkelbaarheid, worden in hoofdstuk 5 de fosfeendrempelwaarden van de migrainepatiënten uit hoofdstuk 4 vóór en ná behandeling met valproïnezuur beschreven. Bovendien werden de veranderingen van deze drempelwaarden gerelateerd aan de veranderingen van de aanvalsfrequentie, er van uitgaande dat volgens de theorie van de neuronale hyperexcitabiliteit een toename van de fosfeendrempel gepaard zou moeten gaan met een verlaging van de aanvalsfrequentie.

Inderdaad was de gemiddelde fosfeendrempel toegenomen na behandeling met valproïnezuur met parallel daaraan een afname van de hoofdpijnindices. Echter, de resultaten bleken afhankelijk te zijn van het gebruikte coil type en werden alleen gevonden met de 'figure-of-eight' coil, mogelijk als gevolg van een hogere test-retest betrouwbaarheid met dit type coil.

In hoofdstuk 6 wordt de door TMS geïnduceerde suppressie van visuele perceptie vergeleken tussen patiënten met migraine met aura en hoofdpijnvrije controlepersonen. Er is verondersteld dat dit fenomeen zeer waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een activatie van corticale inhiberende netwerken. Bovendien is deze techniek enigszins vergelijkbaar met het 'metacontrast masking' experiment, in die zin dat in plaats van een aanpalende, maskerende visuele stimulus een maskerende electromagnetische stimulus op de visuele cortex aangewend wordt. Deze overeenkomst zou derhalve als een verdere aanwijzing voor de relatie van perceptuele suppressie met corticale inhibitie geïnterpreteerd kunnen worden. Deze techniek werd aangewend om meer overtuigende aanwijzingen voor het bestaan van corticale hyperexcitabiliteit te vinden, met name omdat ze een objectievere maat voor corticale prikkelbaarheid is dan bepaling van fosfeendrempelwaarden, en tevens om de veronderstelling te toetsen dat een afgenomen corticale inhibitie ten grondslag ligt aan de toegenomen excitabiliteit. In het algemeen was de onderdrukking van de letterherkenning minder effectief in de migrainegroep, waarbij het grootste verschil met de controlepersonen werd gevonden bij een tijdsinterval van 100 msec tussen letterpresentatie en magneetstimulus. Dit significante verschil werd waarschijnlijk veroorzaakt doordat het tijdsvenster, waarin onderdrukking van de letterherkenning optrad, bij migrainepatiënten significant smaller was dan bij controlepersonen.

In hoofdstuk 7 tenslotte zijn de bevindingen van een onderzoek, waarbij een psychofysisch paradigma bekend als 'metacontrast masking' gebruikt werd, weergegeven. Aangezien er overtuigende bewijzen zijn dat de prestatie bij deze taak afhankelijk is van corticale inhibitie, werden patiënten met visuele aura vergeleken met hoofdpijnvrije controlepersonen in de veronderstelling dat de inhibitie van de visuele cortex bij migraine met aura tekortschiet. Bovendien werd de invloed van profylactische medicatie op de resultaten bestudeerd. Migrainepatiënten waren accurater in het herkennen van de doelstimulus en waren minder gevoelig voor interferentie door de maskerende stimulus. De patiënten die behandeld werden met valproïnezuur presteerden vergelijkbaar met controlepersonen (en overcompenseerden enigszins), in tegenstelling tot de patiëntengroep die non-GABA-erge profylactische medicatie gebruikte. Tenslotte werd bij de migrainepatiënten een correlatie tussen de aanvalsfrequentie en de resultaten bij de 'metacontrast masking' test gevonden.

