Het migraineonderzoek van Spinozaprijswinnaar Michel Ferrari

‘Research is topsport’

Henk Maassen

Onlangs werd hoogleraar neurologie Michel Ferrari gelauwerd vanwege zijn bijdragen aan het begrip, de behandeling en de gevolgen van migraine. ‘Ik kan best enthousiast worden over een muis, maar *proof of the pudding* blijft de patiënt.’

Tekenend is een mailtje van een collega: ‘Ik vind het knap dat je een ziekte die bekend stond als een hysterische klacht van vrouwen met grote zonnebrillen en hoofddoekjes, hebt omgebogen tot een somatische ziekte met een biologisch substraat.’
Michel Ferrari, hoogleraar neurologie aan het LUMC, citeert uit zijn hoofd en met trots. De Spinozaprijs (2,5 miljoen euro) die hem op 9 juni werd toegekend, ziet hij ook zelf als een erkenning van migraine als een ‘echte’ ziekte. En ook als erkenning voor het werk van zijn multidisciplinaire researchteam. Natuurlijk, hij is zelf de rode draad in al het Leidse migraineonderzoek, maar zonder die samenwerking tussen clinici en genetici, elektrofysiologen, biochemici en moleculair biologen was de puzzel die migraine is niet zo ver ontrafeld. Alleen wie over de grenzen van zijn vakgebied durft te kijken komt verder, is zijn credo. ‘Qua opleiding ben ik neuroloog, ‘zegt hij, ‘maar ik heb ook in laboratoria gewerkt. Ik begrijp de cultuur in een lab, ik begrijp de klinische cultuur en ik kan met patiënten praten.’

‘Je moet tegenslagen incasseren, maar daar word je hard van’

Topsport

Wetenschap om de wetenschap, daar doet hij niet aan. ‘Ik doe translationeel onderzoek. Ik wil klinisch-praktische vragen oplossen. Mijn droom is een groep medicijnen te helpen ontwikkelen waarmee migraineaanvallen zijn te voorkomen zonder dat ze veel bijwerkingen hebben.’ Hij voegt daaraan toe: ‘Research is topsport, een marathon van repeterende sprintjes. Het pad gaat niet over rozen: je moet tegenslagen incasseren, maar daar word je hard van.’ Hij vertelt hoe hem een paar jaar geleden ‘een genetische goudmijn’ is ontvallen. In de centrale vallei van Costa Rica wonen anderhalf miljoen geïsoleerd opgegroeide nakomelingen van 86 Andalusische families uit de 16de eeuw. Samen met de universiteit van San José wilde Ferrari in dat zogeheten genetisch isolaat migrainegenen identificeren. ‘Het project is mislukt. We hebben er jaren aan geploeterd; het werkte niet, de cultuurverschillen waren te groot. Dan moet je je verlies kunnen nemen.’
Soms heeft een onderzoeker, hoe slim en gedreven hij ook is, een beetje geluk nodig. Ferrari heeft het verhaal al vaker verteld: in het begin van de jaren negentig zag hij op zijn spreekuur binnen een paar weken tijd twee patiënten met een zeldzame vorm van migraine. Het ging om familiaire hemiplegische migraine. FHM is een zeldzame variant van migraine zonder aura, waarbij tijdens de aanvallen éénzijdig krachtsverlies optreedt. De ziekte erft autosomaal dominant over. De patiënten kwamen uit het oosten des lands, maar claimden geen familie van elkaar te zijn. Dat leek Ferrari nogal bijzonder, hij zocht het uit en ontdekte dat ze een paar generaties terug wel degelijk met elkaar verbonden zijn. Ferrari terugkijkend: ‘Zo werd het genetisch goud. Al duurde het nog vier jaar



Michel Ferrari: 'Oneerbiedig gezegd ben ik ook niet zo geïnteresseerd in de genen. Ik ben geïnteresseerd in mechanismen.'

beeld: NWO

alvorens we samen met geneticus prof. Rune Frants het gen konden vinden.'
Dat was het begin van een van de drie onderzoekslijnen waarmee Ferrari en zijn team een wetenschappelijke toppositie verwierven. Naast genetica zijn dat de ontwikkeling en toetsing van nieuwe geneesmiddelen tegen migraine en het in kaart brengen van de hersenschade die het gevolg is van migraine.

Genen

De genetica van migraine is vooral opgehelderd voor zeldzame vormen. Van de 'gewone' migraine weten we in dat opzicht nog betrekkelijk weinig. Ferrari beaamt dat. 'Maar', nuanceert hij, 'oneerbiedig gezegd ben ik ook niet zo geïnteresseerd in de genen. Ik ben geïnteresseerd in mechanismen. "Gewone" migraine is een polygenetische, multifactoriële aandoening, en daarom niet gemakkelijk genetisch te analyseren. FHM en twee andere zeldzame vormen van migraine zijn wat dat aangaat genetisch eenvoudiger. Wij hebben het gen voor de ene vorm ontdekt en een Franse groep dat voor de andere. Dat is belangrijk, want deze migraine komt qua symptomatologie helemaal overeen met "gewone" migraine. Ook deze mensen hebben hoofdpijn, aura's, misselijkheid en zijn overgevoelig voor audiovisuele prikkels. Patiënten met deze ziekten hebben er alleen nog een paar andere neurologische verschijnselen bij. De redenering is nu: als je het mechanisme voor deze zeldzame vormen oplost, dan draagt dat ook bij aan je begrip van "gewone" migraine.'
Het heeft in ieder geval al geleid tot transgene knock in-muizen, waarbij de genmutatie die bij mensen FHM veroorzaakt is ingebracht in het muizengenoom: het eerste goede diermodel voor migraine.

Trigger van de aanval

Inmiddels is bekend hoe de hoofdpijn bij migraine ontstaat, hoe een aura ontstaat; en we weten ook behoorlijk goed hoe een aanval is te onderdrukken. Maar, zegt Ferrari, hoe een aanval begint, is nog een open vraag. 'Daar richten wij ons onderzoek op.'
De veranderingen in de zenuwcellen beginnen waarschijnlijk in de hersenstam. Dat wordt bij een derde van de patiënten gevolgd door het optreden van een aura, waarschijnlijk door een tijdelijke inactivatie van delen van de hersenschors. Met een snelheid van ongeveer drie millimeter per minuut trekt vanuit het achterste deel van de visuele cortex een golf van sterke zenuwactiviteit over de cortex, die de neuronen tien tot zestig minuten lang uitschakelt. Dat proces heet *cortical spreading depression* (CSD).
Ferrari: 'Tot voor kort dachten we dat CSD alleen de aura veroorzaakte. Maar we vermoeden nu dat CSD ook een trigger is van de aanval als zodanig. Daar komen steeds meer aanwijzingen voor. Kijk bijvoorbeeld naar de bestaande migraineprofylactica: die komen uit zeven farmacologische klassen, waaronder calciumantagonisten, bètablokkers, AT-II-antagonisten, antidepressiva en anti-epileptica. Als je die middelen in het diermodel test, blijken ze één ding gemeen te hebben: ze voorkomen CSD.'

Profiel

Michel Ferrari is op 15 juli 1954 geboren in Tandjong Pandan, Indonesië.
In 1980 studeerde hij af in de geneeskunde aan de Universiteit Leiden, en promoveerde cum laude in 1992 op *Serotonin in Migraine*. Sinds 1 februari 2002 is hij hoogleraar neurologie aan het LUMC.
Hij vervulde meerdere belangrijke bestuursfuncties in nationale en internationale wetenschappelijke organisaties, was voorzitter van de International Headache Society en is dat momenteel van de Nederlandse Hoofdpijnvereniging en het Leiden Centre for Translational Neuroscience.
Ferrari heeft meer dan 350 publicaties en bijna 10.000 citaties op zijn naam staan.
Hij is getrouwd en heeft twee kinderen.

Dat inzicht kan de basis zijn voor een nieuw profylacticum. Ferrari houdt zijn ideeën daarover nog even voor zich. 'Eerst maar eens onderzoek doen.'
Onderzoek dat tot dusver al een aantal mythes over migraine heeft ontkracht. Stress, bijvoorbeeld, lokt aanvallen niet uit. Eén van Ferrari's promovendi heeft recentelijk twee groepen patiënten langdurig gevolgd. Eén groep meende dat stress hun aanvallen veroorzaakte; de andere groep zag geen relatie tussen stress en migraine. Bij die laatste groep werd inderdaad geen enkel verband gevonden tussen stresserende omstandigheden en het optreden van migraine. Maar dat gold ook voor de eerste groep. Deze mensen ervoeren bepaalde gebeurtenissen weliswaar als stressvol, maar dat ging niet gepaard met veranderingen in objectieve stressparameters zoals verhoogd cortisol of hartslag. 'Er was dus volgens wetenschappelijke maatstaven geen sprake van stress.'
Wat er gebeurt is iets anders: de meeste migraineaanvallen worden ingeleid met *premonitory symptoms*, PMS. Dat die afkorting dezelfde is als voor premenstrueel syndroom, is niet zo gek. 'De overeenkomst is groot', aldus Ferrari. 'Een of twee dagen voor een aanval veranderen patiënten: ze raken geprikkeld, gaan vocht vasthouden, worden depressief of juist manisch. Ze krijgen trek in ander, vaak zoet voedsel. En ze gaan gewone gebeurtenissen als stressvol ervaren.'

'Een migrainepatiënt heeft een minder goed filter tegen licht-, geluids- en pijnsignalen'

Mythe

Een andere, (bijna) ontkrachte mythe is dat vaatverwijding de oorzaak zou zijn van hoofdpijn bij migrainepatiënten. Je kunt bij migrainepatiënten een aanval opwekken, bijvoorbeeld met stikstofoxide (NO) en vervolgens met een fMRI de gebeurtenissen in de hersenen volgen. Vaatverwijding is daarbij niet waargenomen. 'Mogelijk dat zich dat voordoet in zeer kleine vaatjes', oppert Ferrari. 'We hebben sinds kort een MRI-apparaat met een groter oplossend vermogen, dus gaan we die hypothese ook onderzoeken.' Ferrari verwacht niet dat er iets uitkomt, maar hij wil die theorie wel falsificeren.
Hoe is de pijn dan wel te verklaren? 'Een mens krijgt voortdurend prikkels. Op sommige prikkels sla je acht, andere laat je voor wat ze zijn. Een migrainepatiënt kan dat niet. Hij heeft een minder goed filter tegen licht- en geluidssignalen en ook tegen lichte pijnsignalen. Je zou



Migraine: niet een hysterische klacht van vrouwen met grote zonnebrillen en hoofddoekjes, maar een somatische ziekte met een biologisch substraat.

beeld: iStockphoto

SAMENVATTING

- Hoogleraar neurologie Michel Ferrari won kortgeleden de Spinozaprijs voor zijn migraineonderzoek.
- Ferrari verwierf zijn wetenschappelijke toppositie met genetisch onderzoek, de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en het achterhalen van hersenschade als gevolg van migraine.
- Zijn banden met de farmaceutische industrie zijn fel bekritiseerd, maar acht hij zeer verdedigbaar.

kunnen zeggen: op hersenstamniveau gaat de rem eraf. Een andere mogelijke verklaring is dat er een steriele ontsteking ontstaat rondom de hersenvliezen, een aseptische meningitis. Niet zo vreemd als je bedenkt dat migrainehoofdpijn erg op de pijn bij meningitis lijkt. Daar doen andere groepen onderzoek naar.'
Nog een mythe: je ondervindt geen schade van migraine. Ook niet waar. Ferrari's groep toonde in 2004 aan dat migrainepatiënten een verhoogd risico hebben op afwijkingen in de witte stof, op kleine infarcten in het cerebellum en op ijzeropstapeling in de hersenstam. Allemaal van subklinische signatuur, dat wel. Ferrari: 'Destijds deden we transversaal onderzoek en konden we niet uitsluiten dat het om toeval ging of dat, zeer onwaarschijnlijk, de schade de migraine juist veroorzaakte. Nu hebben we met de radiologen een longitudinaal bevolkingsonderzoek afgerond onder mensen zonder migraine, met lichte, middelmatige en ernstige migraine.' Over de uitkomsten wil Ferrari niets zeggen, die presenteert hij in september op een belangrijk congres.
Al wat langer bekend is dat migraine het risico op hersen- en hartinfarcten voor het veertigste levensjaar verhoogt. 'Ruwweg een zeven- tot negenmaal verhoogd risico op een hersen infarct. Rook je daarbij of gebruik je de pil, dan is de kans 17 tot 34 keer groter. Let wel, dat is een verhoging ten opzichte van de gezonde, normale situatie. De kans op een infarct op jonge leeftijd is heel laag en blijft dus ook laag. Het verklarende mechanisme kennen we niet.'
Boven de veertig zijn andere risicofactoren zoals hoge bloeddruk zo prominent dat de bijdrage van migraine navenant afneemt.

Stress

Ontkrachting van mythen houdt wat Ferrari betreft niet op bij migraine. 'Het is handig', legt hij uit, 'om uit te gaan van drie groepen hoofdpijn. Ten eerste migraine. Ten tweede de groep van *trigeminal autonomic cephalgias* (TAC's), waartoe clusterhoofdpijn behoort en waarbij niet alleen de vijfde hersenzenuw is aangedaan, maar ook autonome ontregeling ontstaat. En ten slotte de grote vergaarbak van spanningshoofdpijn. Met de aanvalsgewijze vorm van die laatste is iedereen bekend. Daarmee ga je niet naar de dokter. Problematisch is chronische spanningshoofdpijn. Daar weten we betrekkelijk weinig van. Over de oorzaken tasten we nog in het duister. Maar in ieder geval slaat de naam nergens op. Er is gekeken onder welke omstandigheden patiënten deze hoofdpijnklachten krijgen en in hoeverre spierspanningen een rol spelen. Er is geen enkel verband gevonden tussen stress en dit type klachten.'

Triptanen

Ferrari heeft mee aan de wieg gestaan van de triptanen. In het verleden is hij bekritiseerd om zijn banden met de farmaceutische industrie. Onlangs nog publiceerde The Lancet een gepeperde brief van twee Groningse neurologen waarin ze een artikel over de werkzaamheid van een nieuwe klasse migrainemedicijnen kwalificeerden als 'advertorial'. Want acht van de twaalf auteurs waren in dienst van Merck. Ferrari was een van de overige vier. Het antwoord van Ferrari op die brief was, zegt hij zelf, 'minstens zo gepeperd en verloochende mijn geboorteland Indonesië niet: als sambal'.
Volgens hem is een volledig onafhankelijke topexpert die de farmacologische, biologische en klinische effecten van een nieuwe klasse van medicijnen kent 'een oxymoron'. 'Je wordt alleen maar expert door samen te werken met wetenschappers die betrokken zijn bij de preklinische en klinische ontwikkeling van een nieuwe stof. En die deskundigen werken meestal in de industrie. Ik ben altijd heel open over mijn samenwerking met de farmaceutische industrie. Daarmee heb ik 't mezelf niet gemakkelijk gemaakt. De industrie heeft een slechte reputatie opgebouwd met het beïnvloeden van voorschrijvers. Dat vertroebelt alle goede dingen die ze ook doen. Als je goede afspraken maakt, kun je heel goed met ze samenwerken, met name bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Het is ook nodig. Op de universiteit zijn we goed in hypothesevorming, in testen, en wij beschikken uiteraard over de patiënten. Maar wij kunnen geen chemische stoffen ontwikkelen.'

Volgende afspraak

Michel Ferrari is drukbezet; vooral deze dagen heeft hij een volle agenda. De media-aandacht is groot en, zo laat hij blijken, niet altijd een genoegen. Gehaast moet hij een eind maken aan het interview voor een volgende afspraak.
Heeft hij eigenlijk nog wel tijd om patiënten te zien? Hij knikt. 'Ja. Ik zie elke week een hele dag patiënten. Ik kan best enthousiast worden over een muis, maar *proof of the pudding* blijft de patiënt. Zo heb ik al enige jaren een patiënt op wiens hoofd tijdens een migraineaanval een zwelling verschijnt. Na de aanval is de zwelling weg. Kortgeleden ontdekte ik in de literatuur een identiek geval. Zo'n casus maakt dat je beseft hoeveel ingewikkelder de ziekte is dan je soms denkt. Patiënten houden je als onderzoeker met beide benen op de grond.'

Het genoemde artikel van Ferrari in The Lancet, de reactie van Groningse neurologen en de repliek van Ferrari daarop, kunt u vinden bij dit artikel op www.medischcontact.nl. Hier vindt u ook verwijzingen naar het juryrapport van de NWO-Spinozapremie en een website met aanvullende informatie.