



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Cluster headache: expansion of the clinical spectrum

Wilbrink, L.A.

### Citation

Wilbrink, L. A. (2019, June 19). *Cluster headache: expansion of the clinical spectrum*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/74055>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/74055>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/74055> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Wilbrink, L.A.

**Title:** Cluster headache: expansion of the clinical spectrum

**Issue Date:** 2019-06-19





# Addendum

**Nederlandse samenvatting  
List of publications  
Dankwoord  
Curriculum Vitae**



## Nederlandse samenvatting

Clusterhoofdpijn is een primaire vorm van hoofdpijn die wordt gekenmerkt door korte, heftige, unilaterale hoofdpijnaanvallen met ipsilaterale, faciale, autonome verschijnselen en/of bewegingsdrang. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is gericht op genetische, klinische en behandeling gerelateerde aspecten van clusterhoofdpijn. Het proefschrift is opgedeeld in drie delen: In **Deel 1** wordt de ontwikkeling en validatie van internetvragenlijsten beschreven. Deze vragenlijsten zijn gebaseerd op de huidige International Classification of Headache Disorders (ICHD) criteria en ontwikkeld voor betrouwbare werving van een grote populatie clusterhoofdpijnpatiënten voor grootschalig genetisch onderzoek. Deze clusterhoofdpijn werving hebben wij de Leiden University Cluster Headache Analysis: LUCA genoemd en het cohort de LUCA populatie. In **Deel 2** worden studies beschreven naar de comorbiditeit en klinische eigenschappen in de LUCA populatie met als doel inzicht in het pathofysiologische mechanisme te verbeteren. In **Deel 3** wordt het ontwerp van een gerandomiseerde studie naar het effect van occipitale zenuwstimulatie bij medicamenteus onbehandelbare, chronische clusterhoofdpijnpatiënten geïntroduceerd.

## Deel 1 Clusterhoofdpijn genetica

In **Hoofdstuk 2** wordt de validatie van onze wervingsstrategie voor patiënten met clusterhoofdpijn beschreven, de LUCA studie genaamd. Dit project werd gestart voor, en is reeds gebruikt voor, grootschalig genetisch en klinisch onderzoek. Voor deze validatiestudie werden 437 zelfverklaarde clusterhoofdpijnpatiënten geïnccludeerd en telefonisch benaderd voor een semigestructureerd interview voor validatie van de diagnose volgens de internetvragenlijst. De op de LUCA vragenlijst gebaseerde diagnose toonde een hoge positief voorspellende waarde, maar, ondanks de accuratesse, is de lengte van de LUCA vragenlijst een probleem bij toepassing in grootschalige populatiestudies. Daarom ontwikkelden we de kortere Quick Ascertainment of Cluster Headache (QATCH) vragenlijst door analyse van de vragen met de hoogste positief voorspellende waarden en hoogste positieve likelihood ratios

in een stapsgewijze logistische regressieanalyse. De QATCH vragenlijst bestaat uit drie vragen en suggereert dat mannen met kortdurende aanvallen en lange aanvalsvrije periodes een hoge kans hebben om clusterhoofdpijn te hebben.

## Deel 2 Clusterhoofdpijn: comorbiditeit en klinische kenmerken

In **Hoofdstuk 3** wordt een transversaal onderzoek beschreven naar de prevalentie van depressie in clusterhoofdpijnpatiënten in de LUCA studie. In onze LUCA studie werden 462 deelnemers met clusterhoofdpijn (394 episodisch en 67 chronisch) en 179 controles geïnccludeerd en vulden de vragenlijst over depressie in. De aanwezigheid van depressie werd onderzocht aan de hand van depressievragenlijsten: de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) en de Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CESD) met aanvullende vragen om vast te stellen of iemand ooit in zijn leven een depressie heeft gehad. De data werden geanalyseerd met logistische en lineaire regressie. De kans dat iemand ooit in zijn leven een depressie heeft doorgemaakt was drie keer groter in de groep met clusterhoofdpijn (43,9%) vergeleken met de controle groep (15,8%) (OR 2.77; 95% CI 1.70-4.51). Patiënten met chronische clusterhoofdpijn hadden een grotere kans om ooit een depressie te hebben doorgemaakt en meer slaapproblemen dan patiënten met episodische clusterhoofdpijn. Het hebben van een huidige depressie was geassocieerd met het hebben van recente aanvallen (<1 maand geleden), maar die associatie verdween na correctie voor slaapproblemen. Het is belangrijk om de diagnose depressie vroeg te stellen vanwege de mogelijke therapeutische consequenties. Longitudinale studies zijn nodig om te bepalen of er een causale relatie is.

De aanwezigheid van allodynie bij patiënten in onze LUCA studie is beschreven in **Hoofdstuk 4**. Bij 218/606 (36%) van de clusterhoofdpijnpatiënten werd allodynie gerapporteerd tijdens een aanval. Onafhankelijke risicofactoren voor allodynie waren vrouwelijk geslacht (OR 2.05; 95% CI 1.28-3.29), lage beginleeftijd (OR 0.98; 95% CI 0.96- 0.99), depressie gehad ooit in het leven (OR 1.63; 95% CI 1.06-2.50), comorbide migraine (OR 1.96; 95% CI 1.02-3.79), en het hebben van recente aanvallen (OR 1.80; 95% CI 1.13-2.86). Er was geen relatie

tussen allodynie en de duur van de aanvallen of het hebben van chronische clusterhoofdpijn. Ook bij migraine zijn het vrouwelijk geslacht en depressie risicofactoren voor allodynie. Onze hypothese luidt dat centrale sensitisatie, zoals bij migraine en vele andere pijnsyndromen, bij clusterhoofdpijn ook een rol speelt. In de klinische praktijk kan het besef dat clusterhoofdpijnpatiënten ook last kunnen hebben van allodynie in de toekomst een belangrijke rol spelen in therapiekeuzes.

In **Hoofdstuk 5** wordt een onderzoek beschreven over het 'cluster-tic'syndroom, een term die in de literatuur is gebuikt om variabele hoofdpijnsyndromen te beschrijven zoals; i) het naast elkaar voorkomen van clusterhoofdpijn en trigeminus neuralgie en ii) hoofdpijnaanvallen met kenmerken van zowel clusterhoofdpijn en trigeminus neuralgie, vaak in combinatie met typische trigeminus neuralgie en/of clusterhoofdpijn. Wij onderzochten het voorkomen en de kenmerken van trigeminus neuralgie in onze LUCA populatie van clusterhoofdpijnpatiënten met behulp van telefonische interviews. In 11/244 (4.5%) van de clusterhoofdpijnpatiënten waren aanvallen die voldeden aan de ICHD-II criteria voor trigeminus neuralgie ook aanwezig. Echter atypisch was: i) de meeste patiënten vermeldden symptomen in de eerste tak van de nervus trigeminus en niemand in de derde tak, ii) de pijn kon bij de meerderheid niet opgewekt worden (zogenaamde trigger factors), iii) de meeste patiënten vermeldden dat de korte aanvallen de ritmiciteit van de clusterhoofdpijn volgde. Bij iedereen was de trigeminus neuralgie ipsilateraal aan de clusterhoofdpijn. Wij concludeerden dat de korte trigeminus neuralgie-achtige aanvallen waarschijnlijk een deel van het clusterhoofdpijnspectrum waren en niet een apart hoofdpijnsyndroom. Er blijven echter twee mogelijkheden: i) een toevallig naast elkaar voorkomen van twee hoofdpijnsyndromen. In dat geval moeten beide hoofdpijnsyndromen apart behandeld worden. ii) Atypische trigeminus neuralgie-achtige aanvallen die samen voorkomen met clusterhoofdpijn zijn waarschijnlijk een deel van de clusterhoofdpijn. In dat geval moet de behandeling eerst gericht zijn op de clusterhoofdpijn en indien de trigeminus neuralgie-achtige aanvallen persisteren, moeten deze apart behandeld worden. De term cluster-tic zou moeten worden vermeden, omdat het, onterecht, een aparte entiteit suggereert met een eigen pathofysiologisch mechanisme en behandeling.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven we dat 22 van de 244 (9.0%) van de clusterhoofdpijnpatiënten in onze LUCA populatie aura symptomen vermeldden voorafgaand aan een clusterhoofdpijnaanval. De aura's waren vooral visueel van aard. De meerderheid (16/22 72.7%) van deze patiënten hadden geen comorbide migraine. De belangrijkste boodschap luidde dat dokters hun differentiële diagnose niet zouden moeten beperken tot migraine wanneer hoofdpijnaanvallen worden voorafgegaan door een aura. Dit is belangrijk omdat de diagnose clusterhoofdpijn vaak jaren vertraagd is vanwege andere migraineachtige verschijnselen zoals braken en fotofobie.

In **Hoofdstuk 7** wordt de aanwezigheid en het type (gegeneraliseerd of focaal) epilepsie in onze grote LUCA populatie beschreven. We vonden een lifetime prevalentie van epilepsie van 2.0% (95% CI 1.1, 3.4), wat hoger is dan beschreven in een recente meta-analyse van internationale populatie studies (0.76% 95% CI: 0.62, 0.94). Wat deze bevinding ondersteunt, is de prevalentie van epilepsie in ons migraine cohort LUMINA 123/5924 (2.1% 95% CI: 1.7, 2.5), wat gelijk was aan de prevalentie bij onze clusterhoofdpijnpatiënten en vergelijkbaar aan wat beschreven is in de literatuur (0.7-2.3%). We bepaalden ook de aanwezigheid van migraine en vonden een prevalentie van actieve migraine voor vrouwen van 22.2% en voor mannen van 7.4%, wat gelijk is aan de prevalentie in de algemene populatie (22.4% voor vrouwen en 6.5% voor mannen voor vergelijkbare leeftijdsgroepen). Geen van de deelnemers vermeldde aanwezigheid van alle drie de aandoeningen (clusterhoofdpijn, epilepsie en migraine). Comorbiditeit van clusterhoofdpijn en epilepsie ondersteunt de hypothese dat corticale, verhoogde exciteerbaarheid een rol kan spelen bij clusterhoofdpijn.

### **Deel 3 De ICON studie**

In **Hoofdstuk 8** beschrijven we een innovatief ontwerp van een studie naar occipitale zenuwstimulatie in medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Deze studie, de ICON studie genaamd, is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, parallel groep, internationale klinische studie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn waarbij hoge (100%) stimulatie vergeleken wordt met lage (30%) stimulatie. We kozen voor dit 'hoge versus lage' stimulatie ontwerp, in plaats van het meer gebruikte 'aan versus uit' ontwerp, om problemen van deblinding door

paresthesie te minimaliseren. De primaire uitkomstmaat is het gemiddelde aantal aanvallen gedurende de laatste 4 weken van de geblindeerde periode van 6 maanden. Na deze geblindeerde periode volgt een open fase van ook 6 maanden.

**Hoofdstuk 9** bevat een algemene discussie over de belangrijkste bevindingen beschreven in dit proefschrift, die kunnen worden samengevat als volgt:

- We ontwikkelden een makkelijke en semi-geautomatiseerde manier om veel clusterhoofdpijnpatiënten te verzamelen voor grootschalig genetisch-epidemiologisch onderzoek, genoemd de LUCA studie
- Clusterhoofdpijn is geassocieerd met een drie keer zo hoge kans op 'lifetime' depressie vergeleken met controles
- Ongeveer een derde van de clusterhoofdpijnpatiënten vermeldt allodynie tijdens aanvallen
- De term cluster-tic zou moeten worden vermeden, omdat het, onterecht, een aparte entiteit suggereert met een eigen pathofysiologisch mechanisme en behandeling
- We vonden comorbiditeit van clusterhoofdpijn en epilepsie. Deze bevinding ondersteunt de hypothese dat corticale verhoogde exciteerbaarheid een belangrijke rol speelt in clusterhoofdpijn
- De ICON studie zal bepalen of occipitale zenuw stimulatie een effectieve behandeling is voor patiënten die lijden aan medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn.