



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cluster headache and oxygen

Haane, D.Y.P.

Citation

Haane, D. Y. P. (2018, November 14). *Cluster headache and oxygen*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66887>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/66887>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66887> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Haane, D.Y.P.

Title: Cluster headache and oxygen

Issue Date: 2018-11-14

Chapter 9

Samenvatting & Toekomstperspectieven

Samenvatting

De studies, die in dit proefschrift zijn gebundeld, zijn gericht op de acute behandeling van clusterhoofdpijn (CH) met zuurstof en op de voorspellers van de werkzaamheid hiervan.

Hoofdstuk 2 omvat een historisch overzicht van zuurstoftherapie bij hoofdpijn en in het bijzonder bij CH.¹

In het begin van de 20^e eeuw, werd zuurstof vaak gebruikt voor de behandeling van angina pectoris, waarvan de associatie met vaatvernauwing bekend was.² Aangezien migraine, dat nog niet gescheiden was van CH, wellicht ook verondersteld werd te worden veroorzaakt door vasoconstrictie,³ werd zuurstof eveneens uitgetoetst als hoofdpijn behandeling. In de late jaren dertig ontstond een tegenovergesteld standpunt ten aanzien van de pathofysiologie van 'migraineuze hoofdpijn' en het effect van zuurstof: bij 'migraineuze hoofdpijn' is er geen vasoconstrictie, maar vasodilatatie, en zuurstof controleert waarschijnlijk geen hypoxie, maar veroorzaakt waarschijnlijk vasoconstrictie. Dit laatste werd reeds geconcludeerd in 1930.⁴

De eerste beschrijving van zuurstoftherapie bij hoofdpijn in 1940 handelde niet specifiek over CH.⁵ De eerste aanbeveling voor zuurstoftherapie voor CH was in 1952, toen Horton de pijn en de bijbehorende symptomen van CH beschreef.⁶ De reden waarom Horton begon met zuurstof als hoofdpijnbehandeling wordt niet duidelijk uit zijn vroege publicaties. Pas in 1961 werd zuurstof door Horton beschreven als vasoconstrictief.⁷

De werkzaamheid van (normobare) zuurstof met stroomsnelheden van 6, 7 en 12 liter/minuut (L/min.) als acute CH behandeling werd bevestigd in drie "clinical trials",^{8,9,10} waarvan de eerste 29 jaar na de eerste aanbeveling werd gepubliceerd.⁹ Vanaf dat moment, was zuurstof gevestigd als acute CH behandeling.

Naast *normobare* zuurstoftherapie, werden ook de abortieve en profylactische effecten van *hyperbare* zuurstoftherapie (HBO) bij CH onderzocht in een aantal studies, echter er werd geen hard bewijs voor de werkzaamheid hiervan gevonden.¹¹

Met (normobare) zuurstof was een effectieve, acute CH behandeling gevonden, waarvan het exacte mechanisme nog steeds onduidelijk is. Pas recent werd gesuggereerd dat behandeling met 100% zuurstof bij ratten werkt op parasympatische "pathways", om daar zijn abortieve effecten op opgewekte trigeminovasculaire activatie en autonome "pathway" activatie tijdens CH aanvallen uit te oefenen, in plaats van rechtstreeks op trigeminale afferenten naar durale vaten (dat wil zeggen een directe vaatvernauwing).¹²

In **Hoofdstuk 3** beschrijf ik een *retrospectieve* cross-sectionele correlatiestudie naar de voorspellende factoren voor de werkzaamheid van zuurstof bij CH.¹³

Honderdvijftien volwassen CH patiënten,¹⁴ die zuurstof voor het eerst minder dan 10 jaar ervoor en tenminste vier keer hadden gebruikt, werden geïncludeerd en in kaart gebracht met behulp van een vragenlijst (zie Bijlage A).

Gebruik makend van de Bonferroni-correctie voor “multiple testing”, waren er geen statistisch significante verschillen in de initiële univariate analyse van diverse factoren, die de “clear (oxygen) responders” met de “clear non-responders” én de “moderate responders” vergeleek.¹³

Een multivariate analyse van de significante variabelen van de initiële univariate analyse, wanneer de Bonferroni-correctie niet werd toegepast, liet zien dat 'roken in het verleden', een 'maximale duur van de CH aanval van 180 minuten (min.) of minder' en 'geen interictale hoofdpijn' onafhankelijk factoren waren, die de respons op zuurstof bepaalden. De aanwezigheid van elk van deze drie variabelen gaf patiënten een ongeveer drie tot vier maal hogere kans een “responder” dan een “non-responder” te zijn.¹³

In **Hoofdstuk 4** beschrijf ik een *prospectieve* cross-sectionele correlatie multicenter studie naar de voorspellende factoren voor de werkzaamheid van zuurstof bij CH.¹⁵

De studie maakte gebruik van twee vragenlijsten (zie Bijlage B en C). Vierennegentig volwassen CH patiënten,¹⁴ die voor het eerst zuurstoftherapie kregen en dit vervolgens gebruikten bij tenminste drie CH aanvallen, werden geïncludeerd. Om een vergelijking met de retrospectieve studie mogelijk te maken,¹³ werd de respons op zuurstof op nagenoeg dezelfde wijze geclassificeerd.¹⁵

Gebruik makend van de Bonferroni-correctie voor “multiple testing”, werd alleen een statistisch significant verschil in triptaan gebruik gevonden. In vergelijking met “clear responders” gebruikten “clear non-responders” veel vaker triptanen in de clusterperiode, waarin ze eveneens zuurstof voor de eerste keer ooit gebruikten.¹⁵

Betreffende een significant verschil in foto- en fonofobie, gevonden in de univariate sub-analyse wanneer de Bonferroni-correctie niet werd toegepast, plaats ik onze resultaten in het perspectief van de vaststelling dat de fotofobie circuits lokalisaties bevatten, waarvan thans bekend is dat zuurstof er zijn werking uitoefent bij CH: de “superior salivatory nucleus” en de vasculatuur.¹⁵

In **Hoofdstuk 5** beschrijf ik het ‘rebound effect van zuurstof’,¹⁶ dat voor studiedoeleinden gedefinieerd was als ‘een voor de individuele patiënt sneller dan normaal recidiverende CH aanval na volledige verlichting door zuurstoftherapie, of een toename van het aantal aanvallen per 24 uur (u.), terwijl zuurstoftherapie als acute aanvalsbehandeling gebruikt wordt’.¹⁶

Acht patiënten, die aan onze definitie beantwoordden (vier uit de retrospectieve studie,¹³ drie uit de toen nog lopende prospectieve studie¹⁵ en een CH patiënt, die niet in een van de twee studies geïncludeerd was), werden beschreven. De rapportage van het gedefinieerde “rebound effect” door slechts 4,4% van de gecombineerde studiegroep¹⁶ is veel minder dan gevonden in de literatuur, waar een duidelijke definitie van het “rebound” fenomeen ontbrak.⁹

De acht onderzochte patiënten ervoeren “rebound” CH niet na al hun aanvallen, maar bij gemiddeld 87,5% van de met zuurstof behandelde CH aanvallen. De gemiddelde duur tot de volgende CH aanval was 39 min. bij het gebruik van zuurstof *versus* 933 min. zonder. De gemiddelde frequentie was 4,1 CH aanvallen/dag bij het gebruik van zuurstof *versus* 2,5 CH aanvallen/dag zonder.¹⁶

Net als bij de factoren die de zuurstofrespons voorspellen, verdient het “rebound effect” klinische aandacht in de dagelijkse praktijk.¹⁶

In **Hoofdstuk 6** beschrijf ik onze studie van de *diagnostische* nociceptief specifieke blink reflex, om het (directe of indirecte) effect van zuurstof op medullaire interneuronen bij CH patiënten te onderzoeken.¹⁷

De superficiële, nociceptieve A-delta vezels van beide *nn supraorbitales* werden selectief gestimuleerd,¹⁸ tot een gemiddelde van zes series.¹⁷

We kwamen onverwachte *therapeutische en profylactische* effecten van de stimulatie tegen. Deze serendiepe resultaten manifesteerden zich tijdens de studie van de eerste zeven CH patiënten, die allemaal in hun clusterperiode waren of chronische clusterhoofdpijn (CCH) hadden. Geen van deze zeven patiënten ervoer een spontane CH aanval tijdens de klinische studietijd met een mediaan van 8,4 u. Bovendien ervoeren drie patiënten, die actieve CH hadden sinds tenminste 6 maanden, een CH aanvalsvrijheid van tenminste 13 dagen na studieparticipatie.¹⁷

In **Hoofdstuk 7** beschrijf ik, als referentiewaarden voor toekomstige studies, de verzamelde nociceptief specifieke blink reflex R2 parameters van de studie van tien mannelijke CH patiënten buiten een CH aanval, maar in een clusterperiode of met CCH, en het effect van inhalatie van zuurstof met een hoge stroomsnelheid op deze parameters.¹⁹

Er waren geen significante verschillen in de nociceptief specifieke blink reflex R2 parameters voor *versus* tijdens en voor *versus* 6 u. na zuurstofinhalatie ($n = 10$ en 9 respectievelijk), en voor zuurstofinhalatie wanneer de symptomatische zijde vergeleken werd met de asymptomatische zijde ($n = 10$).¹⁹

Toekomstperspectieven

De verschillende studies van dit proefschrift, toegevoegd aan die in de literatuur, suggereren verschillende doelen voor (verdere) studies. In aanvulling op de bespreking van de voorgaande studies, zal ik kort ingaan op de huidige studies en literatuur van een aantal van deze verschillende doelen, als basis voor verder onderzoek.

Zuurstofstroomsnelheden, technieken van zuurstoftoediening, ademhalingspatronen en gastemperaturen en -drukken

Het gunstigere effect van zuurstof ten opzichte van sublinguaal ergotamine tartraat en placebo is aangetoond bij stroomsnelheden van 7 en 12 L/min., respectievelijk.^{9, 10} Het verschil in werkzaamheid tussen 7 L/min. en 12 L/min. is echter nooit onderzocht in een gecontroleerde studie. Onze huidige, lopende “CLuster headache ATtacks OXYgen Treatment (CLATOXYT) trial” (trial ID NTR3801) heeft het primaire doel om te onderzoeken of er een verschil in behandelingseffect bestaat tussen deze twee zuurstofstroomsnelheden bij de acute behandeling van CH aanvallen. Deze studie bij nieuw gediagnosticeerde of zuurstof naïeve volwassen CH patiënten, maakt gebruik van een dubbelblind “crossover design”, twee vragenlijsten en een dagboek. Op dit moment is ongeveer 90% van het beoogde, totale aantal patiënten geïncludeerd.

We hebben onlangs de werkzaamheid van de standaard “non-rebreathing” maskers, met normobare zuurstof op kamertemperatuur, bij het verlichten van pijn bij CH, herbekeken.²⁰

Betreffende de fractie van ingeademde zuurstof, zijn “interfaces” zoals “tusk masker” varianten tenminste gelijk aan de standaard “non-rebreathing” maskers, en is “demand valve oxygen” zelfs superieur.²⁰ Momenteel is alleen “demand valve oxygen” (in combinatie met een initiële hyperventilatie) onderzocht in een pilot studie als nieuw zuurstoftoedieningssysteem bij de acute behandeling van CH. Het aantal van vier deelnemers was te klein om harde conclusies te trekken, hoewel de positieve trend de noodzaak tot verder onderzoek in grotere patiëntengroepen suggereert.²¹

Hoewel hyperventilatie kan resulteren in een toename van de partiële zuurstofdruk, hypocapnie en vasoconstrictie,²⁰ is het effect van hyperventilatie op pijnverlichting tijdens een CH aanval niet uitgebreid onderzocht. Of hyperventilatie superieur is aan een normale ademhaling met betrekking tot pijnvermindering bij CH is onbekend en zou verder onderzoek kunnen vereisen.

In een studie, waarin een verwachte superieure rol van de temperatuur van geïnhaleerd gas boven de zuurstofconcentratie werd onderzocht, werd aangetoond dat de inhalatie van kamerlucht van 5 °C met een stroomsnelheid van 6 L/min. gedurende tenminste 15 min. een significante verlichting gaf bij 85% van de tachtig behandelde CH aanvallen, een resultaat vergelijkbaar met 100% zuurstof (waarvan geen details werden verstrekt over de toediening).²² In een pilot studie gaf intranasale afkoeling tot ongeveer 2 °C, door verdamping van door perfluorhexaan gekoeld zuurstof, bij een 'lage' stroomsnelheid gedurende een maximum van 20 min. een volledige of partiële pijn- en symptoomverlichting onmiddellijk na de behandeling bij 40% en 50% van twintig behandelde migraine aanvallen, respectievelijk.²³ Concluderend kan cryotherapie, toegediend als gekoeld gas (kamerlucht of 100% zuurstof), een nog onderschat therapeutisch effect bij neurovasculaire hoofdpijn hebben. Vooral kamerlucht, en niet per sé 100% zuurstof, kan mogelijk een effectieve acute behandeling bij CH zijn, als gekoeld.²² Dit zou een doel kunnen zijn voor verdere studies.

De effecten van 100% zuurstof met een druk boven één atmosfeer (hyperbare zuurstof) zijn bestudeerd bij CH. Het huidige bewijs is onvoldoende om acute¹¹ of profylactische effecten ervan te bevestigen.²⁴ Een hyperbaar perslucht mengsel kan onder andere geleverd worden door “continuous positive airway pressure”. Een profylactisch effect van “continuous positive airway pressure” werd beschreven in een aantal CH casussen geassocieerd met (voornamelijk obstructief) slaapapneu syndroom.^{25, 26, 27, 28, 29, 30, 31} Derhalve zou het effect van lucht, niet alleen gekoeld zoals eerder vermeld, maar ook met hogere drukken een doel kunnen zijn voor toekomstige studies.

“Calcitonin gene-related peptide”, de nicotinerge acetylcholine receptor en de fotofobie circuits

Het endogene neuropeptide “calcitonin gene-related peptide” (CGRP) bindt op een competitieve, antagonistische wijze met exogeen nicotine aan de nicotinerge acetylcholinereceptor en blokkeert de activering ervan door presynaptisch vrijgemaakt acetylcholine. Het wordt verondersteld de signaal-ruisverhouding in de synaps te verbeteren.³²

CGRP is gelinkt aan fotofobie en wordt verondersteld nociceptie te moduleren door de transmissie te vergroten. CGRP-receptoren worden gevonden in de ventroposteriomediale thalamus. De posterieure thalamus is een van de niveaus van interactie tussen trigeminale pijn modulerende systemen en fotofobie.³³ De (mate van inhibitoire) werking van CGRP op de nicotinerge acetylcholinereceptor in de synapsen in fotofobie circuits zou een focus voor verder onderzoek kunnen zijn.

Naast de neuromodulatorische werkingen heeft CGRP ook neurovasculaire werkingen. Het kan faciale en meningeale vasodilatatie induceren na stimulatie van de trigeminale nucleus caudalis. Volgend op deze trigeminale nucleus caudalis stimulatie, wordt verondersteld dat trigeminale CGRP-vrijmaking indirect wordt verminderd door blokkering van de nicotinerge acetylcholinereceptor.³⁴ Omdat durale vaten geen functionele, cholinerge, nicotinerge acetylcholinereceptoren bevatten, zou de regulatie van nicotinerge acetylcholinereceptoren aanwezig in het ganglion sphenopalatinum van de n. facialis,³⁵ en de interactie ervan met CGRP ter hoogte van de lokale synapsen, een focus kunnen zijn voor verder onderzoek, nog afgezien van een mogelijke opregulatie van de nicotinerge acetylcholinereceptoren bij rokers in de hersenstam.¹⁵

Bilaterale, tijdcontingente, nociceptief specifieke, transcutane supraorbitale zenuwstimulatie

Gericht op supraorbitale zenuwstimulatie zijn er anekdotische “case reports”, die bij CCH de werkzaamheid beschrijven van *invasieve* supraorbitale zenuwstimulatie, alleen en in combinatie met supratrochleaire en/of infraorbitale en/of occipitale zenuwstimulatie.^{36, 37, 38}

De *n supraorbitalis* kan gemakkelijk worden gestimuleerd op een *niet-invasieve* wijze, transcutaan, wat voordelen biedt ten opzichte van invasieve stimulatie, zoals beschreven in hoofdstuk 6.¹⁷ Het is duidelijk dat verdere studies nodig zijn, niet alleen naar het werkingsmechanisme van perifere neurostimulatie, maar ook naar het mogelijke, profylactische effect van bilaterale, tijdcontingente, nociceptief specifieke, transcutane supraorbitale zenuwstimulatie bij episodische clusterhoofdpijn (ECH) en CCH.

Referenties

- 1 Haane DY, Dirkx TH and Koehler PJ. The history of oxygen inhalation as a treatment for cluster headache. *Cephalalgia* 2012; 32: 932-939.
- 2 Beasley R, Aldington S, Weatherall M, *et al.* Oxygen therapy in myocardial infarction: an historical perspective. *J Roy Soc Med* 2007; 100: 130-133.
- 3 Richter H. Die Migräne. In: Bumke O and Foerster O (eds) *Handbuch der Neurologie*. Vol. 17. Berlin: Springer, 1935, pp.166-245.
- 4 Wolff HG and Lennox WG. Cerebral circulation: 12. The effects on glial vessels of variations in the oxygen and carbon dioxide concentrations of the blood. *Arch Neurol Psychiatr* 1930; 23: 1097-1120.
- 5 Alvarez WC and Mason AY. Results obtained in the treatment of headache with the inhalation of pure oxygen. *Mayo Clin Proc* 1940; 15: 616-618.
- 6 Horton BT. Histaminic cephalgia. *Lancet* 1952; 72: 92-98.
- 7 Horton BT. Histaminic cephalgia (Horton's headache or syndrome). *Maryland State Med Journal* 1961; 10: 178-203.
- 8 Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v. air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42: 362-363.
- 9 Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981; 21: 1-4.
- 10 Cohen AS, Burns B and Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. *JAMA* 2009; 302: 2451-2457.
- 11 Bennet MH, French C, Schnabel A, *et al.* Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 12: CD005219.
- 12 Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, *et al.* Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache* 2009; 49: 1131-1143.
- 13 Backx AP, Haane DY, De Ceuster L, *et al.* Cluster headache and oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved? A retrospective cross-sectional correlation study. *J Neurol* 2010; 257: 1533-1542.
- 14 Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(suppl 1): 9-160.
- 15 Haane DY, De Ceuster LM, Geerlings RP, *et al.* Cluster headache and oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved? A prospective cross-sectional correlation study. *J Neurol* 2013; 260: 2596-2605.
- 16 Geerlings RP, Haane DY and Koehler PJ. Rebound following oxygen therapy in cluster headache. *Cephalalgia* 2011; 31: 1145-1149.
- 17 Haane DY and Koehler PJ. Nociception specific supraorbital nerve stimulation may prevent cluster headache attacks: serendipity in a blink reflex study. *Cephalalgia* 2014; 34: 920-926.
- 18 Kaube H, Katsarava Z, Käufer T, *et al.* A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 413-416.
- 19 Haane DY, Plaum A, Koehler PJ, *et al.* High-flow oxygen therapy in cluster headache patients has no significant effect on nociception specific blink reflex parameters: a pilot study. *J Headache Pain* 2016; 17: 7.
- 20 Oude Nijhuis JC, Haane DY and Koehler PJ. A review of the current and potential oxygen delivery systems and techniques utilized in cluster headache attacks. *Cephalalgia* 2016; 36: 970-979.
- 21 Rozen TD and Fishman RS. Demand valve oxygen: a promising new oxygen delivery system for the acute treatment of cluster headache. *Pain Med*. 2013; 14: 455-459.
- 22 McLeod MS, Andrasik F, Packard RC, *et al.* Cold room air inhalation to abort cluster headaches; an exploratory study. *J Headache Pain* 2002; 3: 33-36.
- 23 Vanderpol J, Bishop B, Matharu M, *et al.* Therapeutic effect of intranasal evaporative cooling in patients with migraine: a pilot study. *J Headache Pain* 2015; 16: 5.
- 24 Schnabel A, Bennet M, Schuster F, *et al.* Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat migraine and cluster headache pain. Cochrane review. *Schmerz* 2008; 22: 129-132, 134-136.
- 25 Nath Zalleck S and Chervin RD. Improvement in cluster headache after treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2000; 1: 135-138.
- 26 Buckle P, Kerr P and Kryger M. Nocturnal cluster headache associated with sleep apnea. A case report. *Sleep* 1993; 16: 487-489.
- 27 Lüdemann P, Frese A, Happe S, *et al.* Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology* 2001; 56: 984.
- 28 Mitsikostas DD, Vikelis M and Viskos A. Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome. *Cephalalgia* 2008; 28: 139-143.

- 29 Nobre ME, Filho PF and Dominici M. Cluster headache associated with sleep apnoea. *Cephalalgia*
2003; 23: 276-279.
- 30 Evers S, Barth B, Frese A, *et al.* Sleep apnea in patients with cluster headache: a case-control study.
Cephalalgia 2014; 34: 828-832.
- 31 Barloese MC, Jennum PJ, Lund NT, *et al.* Sleep in cluster headache – beyond a temporal rapid eye
movement relationship? *Eur J Neurol* 2015; 22: 656-e40.
- 32 Di Angelantonio S, Giniatullin R, Costa V, *et al.* Modulation of neuronal nicotinic receptor function by
the neuropeptides CGRP and substance P on autonomic nerve cells. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1061-
1073.
- 33 Rossi HL and Recober A. Photophobia in primary headaches. *Headache* 2015; 55: 600-604.
- 34 Just S, Arndt K and Doods H. The role of CGRP and nicotinic receptors in centrally evoked blood flow
changes. *Neurosci Lett.* 2005; 381: 120-124.
- 35 Kowacs F, Williamson DJ and Goadsby PJ. Neurogenic vasodilation of dural blood vessels is not
mediated by cholinergic transmission in the anaesthetised rat. *Eur J Pharmacol* 2004; 493: 133-137.
- 36 Narouze SN and Kapural L. Supraorbital nerve electric stimulation for the treatment of intractable
chronic cluster headache: a case report. *Headache* 2007; 47: 1100-1102.
- 37 Vaisman J, Markley H, Ordia J, *et al.* The treatment of medically intractable trigeminal autonomic
cephalgia with supraorbital/supratrochlear stimulation: a retrospective case series. *Neuromodulation*
2012; 15: 374-380.
- 38 Mammis A, Gudesblatt M and Mogilner AY. Peripheral neurostimulation for the treatment of refractory
cluster headache, long-term follow-up: case report. *Neuromodulation* 2011; 14: 432-435.