



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Greater occipital nerve modulation and clinical aspects of cluster headache

Brandt, R.B.

Citation

Brandt, R. B. (2025, October 21). *Greater occipital nerve modulation and clinical aspects of cluster headache*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4279596>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4279596>

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

APPENDIX

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Clusterhoofdpijn is een invaliderende en zeer ingrijpende ziekte waardoor patiënten belemmerd worden in hun dagelijks leven omdat zij moeten leven met ernstige aanvallen van extreme hoofdpijn. Deze aanvallen kunnen tot wel 10 keer per dag of – meestal – nacht voorkomen. Meestal komen de aanvallen in ‘clusters’ van weken tot maanden, gevolgd door een periode van maanden tot jaren aanvalsvrijheid: episodische clusterhoofdpijn. Bij een klein deel van de patiënten is er geen sprake van deze aanvalsvrije perioden voor drie aansluitende maanden en heet het chronische clusterhoofdpijn.

Het is nog niet bekend wat clusterhoofdpijn precies is en waardoor het ontstaat. In dit proefschrift wil ik meer duidelijkheid geven over de verschillende verschijningsvormen. Omdat de huidige behandelmethoden helaas niet altijd voldoende werken heb ik mij ook gericht op nieuwe behandelmethoden.

In deel één bespreek ik enkele nieuwe, of minder bekende, kenmerken van clusterhoofdpijn. Het gaat om bepaald risicogedrag van patiënten (*hoofdstuk 2*), symptomen van tekort aan mannelijke hormonen (*hoofdstuk 3*), en een opvallende lichtovergevoeligheid aan slechts één kant (*hoofdstuk 4*). Ook besteed ik aandacht aan enkele opvallende verschillen tussen clusterhoofdpijn en migraine. Daarna beschrijf ik een mogelijke relatie tussen clusterhoofdpijn en COVID-vaccinatie (*hoofdstuk 5*). In *hoofdstuk 6* komt de kwaliteit van leven voor deze patiënten aan bod. In het laatste hoofdstuk van **deel één** gaat over de verschillen in aanvalsfrequentie bij patiënten (*hoofdstuk 7*).

In **deel twee** verken ik twee manieren van neuromodulatie- het beïnvloeden van zenuwen – als middel om clusterhoofdpijn te bestrijden. Ik beschrijf de onderzoeken die we gedaan hebben naar de effecten van één enkele, of meerdere herhaalde, blokkades van de grote achterhoofdzenuw (great occipital nerve, GON) in *hoofdstuk 8* en *hoofdstuk 9*, en behandel ik in *hoofdstuk 10* over waarom deze behandeling lijkt te werken. Dit laatste aan de hand van de klinische observatie dat na een injectie aan de ene kant, de aanvallen soms aan de andere kant optreden. Tot slot beschrijf ik de langetermijnresultaten van een andere manier van neuromodulatie, namelijk elektrische stimulatie van de GON in *hoofdstuk 11* en *hoofdstuk 12*.

Deel 1 - Kenmerken van clusterhoofdpijn

Meerdere beschrijvingen in de literatuur en mijn eigen ervaringen uit de spreekkamer doet vermoeden dat er een ‘clusterhoofdpijn type’ bestaat. Zo weten we dat mensen met clusterhoofdpijn vaker roken, vaker drugs gebruiken, en toont eerder onderzoek dat bepaalde karakterkenmerken bij hen vaker voorkomen. Uit ons onderzoek met behulp van enkele

vragenlijsten en een gokspel blijkt dat mensen met clusterhoofdpijn vaker risicogericht gedrag vertonen. Zo roken ze vaker en gebruiken ze vaker drugs. Daarbij blijken ze vaker tatoeages te hebben. Ook scoorden mensen met episodische clusterhoofdpijn hoger op vragenlijsten die wijzen op risicogedrag. Mijn hypothese was dat er een onderliggende gemeenschappelijke basis kan zijn die zowel kan zorgen voor clusterhoofdpijn als voor een toename in risicogedrag. Opvallend genoeg was er een afname van risicogedrag te zien bij mensen met chronische clusterhoofdpijn. Dit kan verklaard worden door het hebben van een zeer invaliderende ziekte waarbij het niet ongebruikelijk is dat mensen zich meer risicomijdend opstellen. Tot slot zagen we dat mannen in de controlegroepen (zonder clusterhoofdpijn) meer risicogedrag vertoonden dan vrouwen, maar dit niet zo was in de groep met clusterhoofdpijn; daar was er geen verschil tussen mannen en vrouwen. Dit zou mogelijk kunnen betekenen dat clusterhoofdpijn bij vrouwen zich toch op een net wat andere manier uit dan bij mannen. Dit sluit aan bij eerdere resultaten over man/vrouw verschillen bij clusterhoofdpijn. De conclusie is hier dat episodische clusterhoofdpijn gepaard gaat met een toename in risicogedrag, en dat bij de chronische vorm van de aandoening dit juist wordt gedempt.

Een ander veelgenoemde verklaring voor het ‘clusterhoofdpijn type’ is een afwijkende testosteronconcentratie in het bloed. Clusterhoofdpijn een ziekte die vaker bij mannen voorkomt. De man:vrouw verhouding is inmiddels wel gezakt van 7:1 in de jaren 80 naar 2-3:1. Of deze afname toe te schrijven is aan een betere herkenning van clusterhoofdpijn bij vrouwen of een daadwerkelijke toename van clusterhoofdpijn (mogelijk gerelateerd aan de toename van roken bij vrouwen) staat momenteel nog ter discussie. Er is echter nog nauwelijks onderzoek gedaan naar de rol van de geslachtshormonen bij (het ontstaan van) clusterhoofdpijn. De kleine onderzoeken die gedaan zijn, waren helaas niet eenduidig en toonden zowel een verhoogd als verlaagd testosteron bij patiënten. In **hoofdstuk 3** laten we laten zien met behulp van de uitslag van twee vragenlijsten dat er zowel bij mannen met migraine als bij mannen met clusterhoofdpijn sprake is van een relatief tekort aan mannelijke geslachtshormonen (androgeendeficiëntie). Dit is het meest uitgesproken bij de chronische vormen van migraine en clusterhoofdpijn. De twee grootste vragen die opkomen bij dit onderzoek zijn: 1) meet de vragenlijst echt een androgeendeficiëntie of zijn de symptomen die de vragenlijst meet een teken van een chronische ziekte; en 2) als er inderdaad een androgeendeficiëntie bestaat, is dit dan een bijverschijnsel of is er echt een oorzakelijk verband met clusterhoofdpijn. Vervolgonderzoek waarbij we bloed gaan prikken bij mensen met clusterhoofdpijn bevindt zich momenteel in de afrondende fase en zal hopelijk meer duidelijkheid gaan geven. Een belangrijke conclusie die we er wel aan kunnen verbinden is dat er in ieder geval sprake is van klachten die kunnen wijzen op een androgeendeficiëntie (waaronder verstoring van het seksuele functioneren). Dit maakt het tot een medisch relevante bevinding waar meer aandacht voor moet komen in de spreekkamer.

In **hoofdstuk 4** heb ik mij gericht op een fenomeen waarvan gedacht werd dat dit met name bij migraine voorkomt: overgevoeligheid voor licht. Deze overgevoeligheid is maar heel weinig beschreven en kan een van de oorzaken zijn dat het langer duurt voordat iemand de diagnose clusterhoofdpijn en de daarbij behorende behandeling krijgt. We hebben dit fenomeen onderzocht met behulp van de Leiden Visual Sensitivity Scale (L-VISS). Dit is een vragenlijst die is ontwikkeld om de overgevoeligheid voor licht en prikkels bij mensen met migraine te meten. Hiermee hebben we aangetoond dat er inderdaad sprake is van een verhoogde gevoeligheid voor licht bij meer dan 90% van de mensen met episodische en chronische clusterhoofdpijn. Deze is het meest opvallend tijdens aanvallen, maar is ook aanwezig tussen de aanvallen in en zelfs buiten een actieve clusterhoofdpijnepisode. Een opvallende bevinding is dat deze overgevoeligheid bij ongeveer twee derde van de deelnemers eenzijdig is aan de kant van de pijn. Dit is een duidelijk verschil met de 90% tweezijdige overgevoeligheid bij mensen met migraine. Tot slot lijkt het er op dat vrouwelijke clusterhoofdpijnpatiënten een grotere overgevoeligheid voor licht hebben dan mannelijke clusterhoofdpijnpatiënten. In verband met de overlap met migraine en het belang van een snelle diagnose pleiten we ervoor om de aanwezigheid van eenzijdige overgevoeligheid voor licht in de diagnostische criteria op te nemen om zo het onderscheid tussen migraine en clusterhoofdpijn te verduidelijken.

Dit proefschrift is deels tot stand gekomen tijdens de COVID-19 (corona) pandemie. Hoofdpijn is vaak een van de symptomen van een COVID-19-infectie en lijkt dan regelmatig op migraine of spanningshoofdpijn. We zagen destijds in de polikliniek ook dat patiënten onevenredig vaak meldden dat er aan een – onverwachte- nieuwe clusterepisode een COVID-vaccinatie voorafging. In **hoofdstuk 5** beschrijf ik 7 patiënten die al geruime tijd aanvalsvrij waren en bij wie een nieuwe episode ontstond enkele dagen na de vaccinatie. De ontstaanswijze van clusterhoofdpijn is nog steeds niet opgehelderd en er zijn meerdere theorieën. Een van deze theorieën is dat het trigeminovasculaire systeem (de gevoelszenuw van het gezicht en de bloedvaten in de hersenen die daarmee in verbinding staan) zich bij clusterhoofdpijn continu in een op- en neergaande situatie van bijna-ontsteking bevindt, en dat bepaalde gebeurtenissen kunnen leiden tot activatie van dit systeem. Wij suggereren dat een auto-immuunrespons (het afweersysteem valt een deel van het eigen lichaam aan) na vaccinatie zo'n gebeurtenis zou kunnen zijn. Wat opvalt, is dat er aan ons geen gevallen bekend zijn van nieuwe onverwachte clusterhoofdpijnepisodes na vaccinatie tegen andere ziektes. Dit zou kunnen worden verklaard door het sterkere afweereffect van de COVID-19-vaccins, of door de specifieke eigenschappen van het COVID-19-virus zelf, omdat het al bekend is dat hoofdpijn een veelvoorkomende gemelde bijwerking is van COVID-19-vaccinatie, vooral bij mensen met migraine of spanningshoofdpijn.

De impact van clusterhoofdpijn op de kwaliteit van leven is vaak enorm groot. Tot voor kort werd de ernst van de clusterhoofdpijn en de impact op de kwaliteit van leven gemeten en geregistreerd op basis van de aanvalsfrequentie. Maar uiteindelijk willen we de patiënten zo goed mogelijk behandelen. Dan rijst de vraag of de maat die gebruikt wordt eigenlijk ook wel meet wat we willen bereiken. Met andere woorden: is de aanvalsfrequentie wel een goede manier om de kwaliteit van leven te meten. Het is erg opvallend hoe verschillend mensen de impact van hun clusterhoofdpijn op de kwaliteit van leven ervaren. Sommige mensen die veel meer aanvallen hebben rapporteren een betere kwaliteit van leven dan mensen met veel minder aanvallen. Naar aanleiding hiervan is er groeiende aandacht voor het daadwerkelijk meten van de kwaliteit van leven. In **hoofdstuk 6** hebben we een vragenlijst die specifiek ontwikkeld is om de kwaliteit van leven te meten bij mensen met clusterhoofdpijn vertaald naar het Nederlands: de Cluster Headache Quality of Life scale – Dutch version (CHQ-D), bedoeld voor gebruik in toekomstig onderzoek. Deze vertaling en het testen is tot stand gekomen door gebruik te maken van de TRAPD-methode: deze vijfstaps aanpak is bedoeld om de vragen zo duidelijk mogelijk te vertalen. Na totstandkoming van een Nederlandse vertaling hebben we de betrouwbaarheid getest door een groep van 40 patiënten de vragenlijst 2 keer in te vullen met 2 dagen ertussen. Uiteindelijk bleek de betrouwbaarheid en validiteit van de vertaling uitstekend en zijn we deze vragenlijst nu ook aan het gebruiken in nieuwe onderzoeken.

Tot slot heb ik in **hoofdstuk 7** gekeken naar de variabiliteit in aanvalsfrequentie. Zowel de variatie binnen één patiënt als variatie tussen verschillende patiënten. Een terugkerend probleem bij onderzoek naar clusterhoofdpijn is de episodische en fluctuerende aard van de aandoening. Aan de ene kant is het bij episodische clusterhoofdpijn belangrijk om de onderzoeksbehandeling zo snel mogelijk te starten vanwege de beperkte duur van de episodes, maar aan de andere kant wil je een zo betrouwbaar mogelijk beeld krijgen van de situatie voor de behandeling - de baseline-periode. Deze periode voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling moet voldoende lang zijn om een betrouwbare meting te krijgen. Bij chronische clusterhoofdpijn is het vaak raadzaam om een langere baseline-periode te hebben omdat de ziektelast kan fluctueren en potentiële deelnemers eerder hulp zullen zoeken wanneer de clusterhoofdpijn ernstiger is, wat de kans op spontane afname in de periode hierna vergroot (*regression to the mean*). Om een betrouwbaar beeld te schetsen van de mate van variatie hebben we gebruikgemaakt van de verzamelde dagboekgegevens uit het eerder uitgevoerde ICON onderzoek. Dit was een onderzoek gericht op zenuwstimulatie bij mensen met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Wij hebben de gegevens gebruikt van de 3 maanden vóór de implantatie van de neurostimulator. Een van de belangrijkste conclusies is dat wekelijkse registratie met terugwerkende kracht net zo betrouwbaar is als een doorlopende, dagelijkse registratie. Dit betekent dat deelnemers aan onderzoeken minder vaak (maar 1 keer per week) dagboeken in hoeven te vullen. We hebben

ook aangetoond dat de aanvalsfrequentie bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn minder stabiel is dan we dachten. Vooral bij mensen die 3 of meer aanvallen per dag hebben is er behoorlijk wat fluctuatie mogelijk. Ons advies is om minimaal 6 weken baseline-observatie te hebben voor een betrouwbaar beeld van de ziekteactiviteit. Tot slot hebben we aangetoond dat de aanvalsfrequentie het hoogst was in de lente, een bevestiging van de eerdere observatie van een jaarlijks ritme dat dus ook bij chronische clusterhoofdpijn bestaat.

Deel 2 – Modulatie van de grote achterhoofdzenuw

Ondanks het aantal beschikbare preventieve medicijnen zijn deze niet voor iedereen een goede oplossing. Ten eerste moeten de medicijnen worden opgebouwd voordat ze werkzaam zijn, ten tweede zijn dit medicijnen die vaak (hevige) bijwerkingen kunnen hebben. Ten derde zijn er helaas ook nog regelmatig patiënten die niet goed reageren op medicamenteuze behandeling en dagelijks aanvallen blijven houden. Deze vorm van clusterhoofdpijn heet medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn (medically intractable chronic cluster headache- MICCH), de meest extreme en invaliderende vorm van clusterhoofdpijn. Bovenstaande situaties vragen enerzijds om sneller werkende therapieën en voor de mensen met MICCH ander soort therapieën die het aantal aanvallen snel en blijvend kunnen verminderen. De laatste 10 jaar komt er steeds meer aandacht voor zenuwmodulatie, waarbij met name naar de grote achterhoofdzenuw wordt gekeken. Aan de ene kant is het mogelijk om deze zenuw te blokkeren (GON-injectie), en aan de andere kant kan deze zenuw ook gestimuleerd worden (occipitale zenuwstimulatie). De GON-injectie lijkt snel te werken maar de duur van het effect kan wisselen en is meestal enkele weken tot maximaal een paar maanden werkzaam. Hierom kan dit dus goed worden gebruikt als overgangsbehandeling (tijdelijke behandeling gedurende de periode dat mensen een toename in aanvallen hebben of gedurende de periode dat medicatie wordt opgebouwd) of bij mensen die veel bijwerkingen ervaren van andere behandelingen. De occipitale zenuwstimulatie is een invasieve ingreep die wordt gereserveerd voor mensen met MICCH vanwege het invasieve karakter.

In **hoofdstuk 8** heb ik de effectiviteit van herhaalde GON-injecties onderzocht bij mensen met chronische clusterhoofdpijn. Omdat in het Leids Universitair Medisch Centrum deze injecties regelmatig werden gedaan hebben we met terugwerkende kracht de dossiers van alle mensen met clusterhoofdpijn die deze behandeling één of meerdere keren hebben gekregen opgezocht. In dit dossieronderzoek tonen we aan dat in twee derde van de gevallen de injectie een positief effect had waarbij een derde van de patiënten zelfs tijdelijk geen aanvallen meer had. We zien geen afname van werkzaamheid bij herhaalde injecties bij dezelfde persoon en we hebben geen bijwerkingen waargenomen.

Aangezien dit een retrospectief, open-label onderzoek was hebben we een gerandomiseerd onderzoek opgezet om te onderzoeken of een eenmalige GON-injectie inderdaad werkt bij

mensen met episodische clusterhoofdpijn. In **hoofdstuk 9** beschrijf ik de resultaten van dit onderzoek. Omdat het een placebogecontroleerd onderzoek was waarbij de ene groep injecties krijgt met de werkzame stof, de andere groep zonder werkzame stof (placebo), zou de helft van de patiënten alleen een placebo-injectie krijgen. Gezien de heftige aanvallen wilden we ervoor zorgen dat iedereen in ieder geval een goede behandeling zou krijgen. We hebben ervoor gekozen om iedereen te behandelen volgens standaardprotocol met verapamil, een medicijn dat de aanvalsfrequentie kan verminderen. Mijn hypothese was dat mensen die de echte injectie zouden krijgen minder aanvallen zouden hebben en dus ook minder verapamil zouden gebruiken. Dit bleek ook zo te zijn, maar alleen gedurende de eerste 4 weken van het onderzoek. Er is een snel effect te zien van de GON-injectie op de aanvalsfrequentie, maar dit effect lijkt na ongeveer 4 weken uit te werken waarna er toch een verhoging van de verapamil nodig is. Dit heeft ervoor gezorgd dat de groep die de echte injectie kreeg uiteindelijk niet veel minder verapamil nodig had gedurende de hele onderzoeksperiode van 12 weken. Het effect op de korte termijn is echter duidelijk aanwezig. Mijn advies is dan ook om bij alle patiënten zo snel mogelijk een GON-injectie te geven, al dan niet in combinatie met standaardbehandeling met verapamil – afhankelijk van de andere aandoeningen en kans op bijwerkingen. Verder lijkt het advies te worden om, ook op basis van de resultaten beschreven in hoofdstuk 8, een nieuwe GON-injectie te geven zodra de eerste uitwerkt. Dit is nog niet in onderzoeken bewezen en wordt op dit moment uitgezocht in een vervolgonderzoek.

In de periode dat we de GON-injectie als reguliere behandeling hebben gegeven viel het ons op dat sommige patiënten aangaven dat er een bijzondere bijwerkingen voorkwamen: het wisselen van kant tijdens de episodes. Een van de kenmerken van clusterhoofdpijn is dat de pijn doorgaans slechts aan één kant van het gezicht gevoeld wordt. Het is wel beschreven dat de zijde van de pijn kan wisselen tussen verschillende clusterepisoden, maar eigenlijk nooit tijdens een episode. **Hoofdstuk 10** beschrijft 7 gevallen waarbij de zijde van de pijn kort na de GON-injectie wisselt. Dit lijkt een gevolg te zijn van de injectie gezien de duidelijke tijdsrelatie en omdat deze specifieke mensen de aanvallen eerder uitsluitend aan één kant hadden. Mijn hypothese is dat de GON-injectie inwerkt op de hypothalamus. Dit is een hersengebied dat al lange tijd in de belangstelling staat bij clusterhoofdpijn; het is eenzijdig actief aan de kant van de pijn tijdens een aanval. De hypothalamus lijkt een zeer grote rol te spelen en wordt ook wel de ‘aanvalsgenerator’ genoemd. Mijn hypothese is dat de GON-injectie ervoor zorgt dat de overactiviteit van de hypothalamus aan de kant van de injectie wordt gedempt, waarbij de andere kant deze rol over kan nemen, resulterend in een wisseling van de aanvalszijde.

Een andere manier van zenuwmodulatie is juist het stimuleren van de zenuw- zenuwstimulatie. Hierbij worden er twee elektroden onder de huid op het achterhoofd geïmplantéerd die

verbonden zijn aan een onder de huid geïmplanteed stimulatorkastje op de onderrug. In 2021 is er een belangrijk onderzoek gepubliceerd dat de positieve effecten van zenuwstimulatie bij mensen met medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn beschrijft: het ICON onderzoek. In **hoofdstuk 11** onderzoek ik de langetermijneffecten van deze stimulatie. We gebruiken hiervoor data van alle patiënten die in Nederland dit implantaat hebben gekregen. Omdat we op één specifiek moment de gegevensverzameling uit dit onderzoek hebben gestopt, hebben we gegevens van mensen tot verschillende tijd na implantatie. We hebben gegevens van 1 jaar na transplantatie tot bij sommige mensen zelfs tot 12,5 jaar na implantatie. We hebben de ontbrekende gegevens tot 5 jaar na het einde van het ICON onderzoek (6 jaar na implantatie) op een statistisch verantwoorde manier aangevuld, indien nodig. Er blijken zeer positieve resultaten waarbij een meerderheid (~60%) van de deelnemers een duidelijke aanvalsvermindering heeft en het overgrote deel (~80%) aangeeft dat ze verbetering ervaren ten opzichte van de situatie vóór de stimulatie. Een belangrijk punt bij dit soort behandelingen is dat, omdat er iets wordt geïmplanteed, er een angst kan zijn voor complicaties. Gelukkig blijkt bijvoorbeeld een heroperatie wegens infectie zeldzaam te zijn. Een heroperatie wegens verschuiving van de elektrodes of batterijvervanging komt gemiddeld eens per 3 jaar voor. Tot slot is een opvallende bevinding van dit onderzoek dat een groot deel van de deelnemers zelf verbetering ervaart, ook als er geen noemenswaardige vermindering is van de aanvalsfrequentie.

In **hoofdstuk 12** heb ik nog gezocht naar factoren die een positief of negatief effect kunnen hebben op de werking van de zenuwstimulatie. Als we handvatten kunnen hebben om het effect van de zenuwstimulatie te voorspellen kun je patiënten bij wie deze behandeling waarschijnlijk toch niet zou werken de implantaatoperatie besparen. Om dit te onderzoeken heb ik de resultaten beschreven in hoofdstuk 11 nog een keer geanalyseerd. We hebben geen factoren kunnen vinden die geassocieerd zijn met een positief of negatief effect op deze zenuwstimulatie. Wij adviseren dus om iedereen die medicamenteus onbehandelbare chronisch clusterhoofdpijn heeft, deze behandeling aan te bieden.

Tot slot bevat **hoofdstuk 13** een algemene discussie waarin ik de resultaten bespreek en ook de mogelijkheden die al deze bevindingen voor de toekomst van de behandeling van clusterhoofdpijn kunnen betekenen.