



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Navigating the waves of cluster headache: clinical aspects and GON modulation

Naber, W.C.

Citation

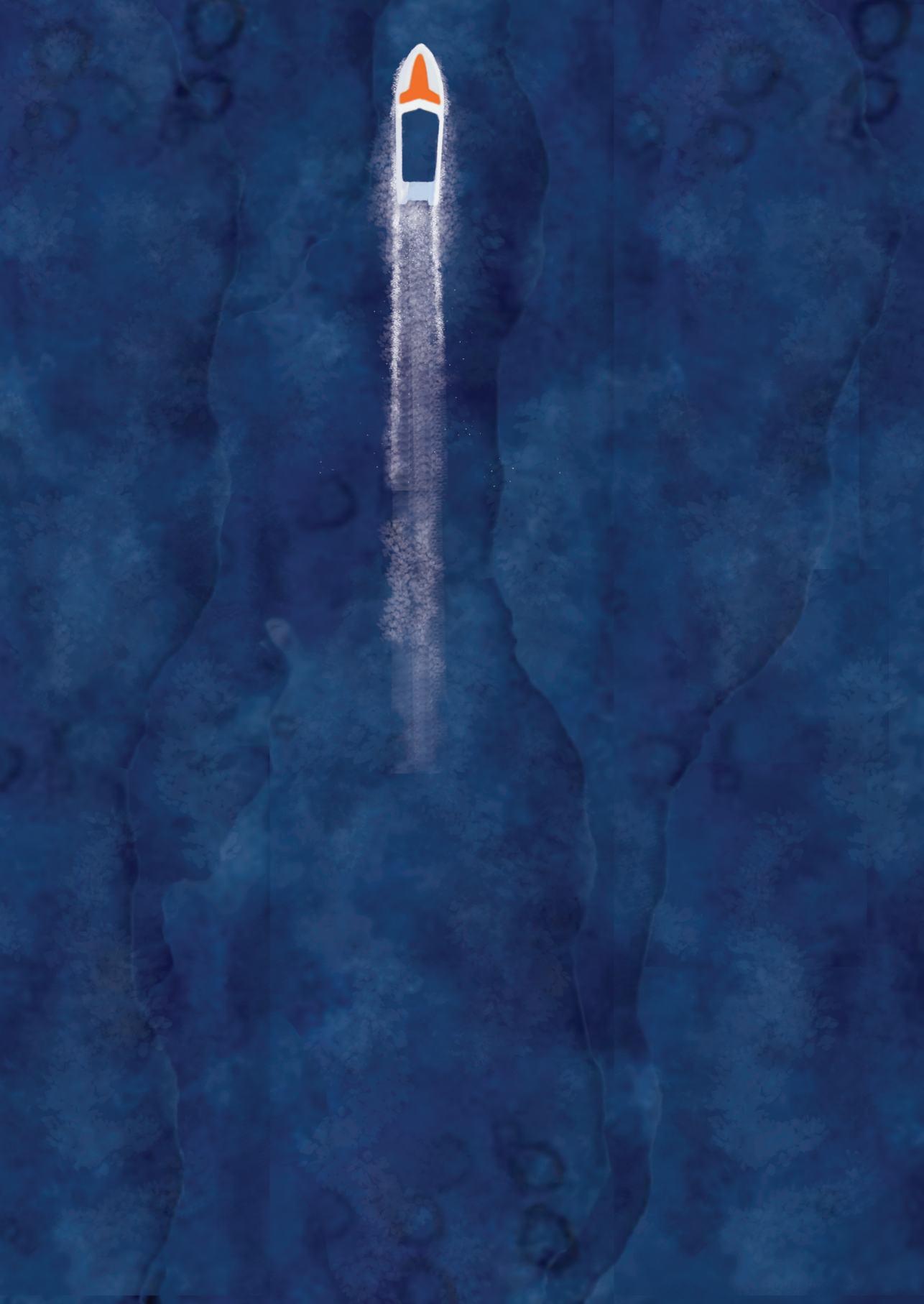
Naber, W. C. (2026, June 10). *Navigating the waves of cluster headache: clinical aspects and GON modulation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4306536>

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/1887/4306536>

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





**APPENDIX:
NEDERLANDSE SAMENVATTING
PORTFOLIO
LIST OF PUBLICATIONS
CURRICULUM VITAE
DANKWOORD**

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Algemene introductie over clusterhoofdpijn

Clusterhoofdpijn is een hoofdpijnaandoening die wordt gekenmerkt door eenzijdige, extreem pijnlijke aanvallen rondom het oog, gepaard gaande met autonome verschijnselen aan de pijnzijde (bv. een tranend oog, hangend ooglid of verstopte neus) en een gevoel van rusteloosheid. De aanvallen duren 15 minuten tot 3 uur en kunnen tot 8 keer per dag voorkomen. De prevalentie van clusterhoofdpijn is ongeveer 1 op 1000. De aandoening komt vaker voor bij mannen (ratio 2–4:1 in Westerse landen). Het percentage rokers is hoog bij clusterhoofdpijn (70–90%).

Clusterhoofdpijn dankt zijn naam aan het feit dat de hoofdpijnaanvallen meestal niet continu zijn, maar “clusteren” in periodes met veel aanvallen. Deze episodes met veel aanvallen worden afgewisseld met rustige periodes zonder aanvallen (remissie). In dit proefschrift wordt dit vergeleken met de “golven van clusterhoofdpijn”. Op basis van dit patroon worden twee vormen onderscheiden: episodische en chronische clusterhoofdpijn. Bij *episodische clusterhoofdpijn* (ECH, 85% van de patiënten) komen de aanvallen voor in episodes die weken tot maanden duren. De episodes worden afgewisseld met remissies van minimaal drie maanden tot meerdere jaren. Bij de ernstigste vorm, *chronische clusterhoofdpijn* (CCH, 15% van de patiënten), hebben patiënten geen of zeer korte remissies (nooit langer aanvalsvrij dan drie aaneengesloten maanden).

De exacte pathofysiologie van clusterhoofdpijn is onbekend. De hypothalamus wordt vermoed als “aanvalsgenerator” en van verschillende factoren, waaronder licht, slaap en de biologische klok, wordt vermoed dat zij de gevoeligheid van de hersenen voor het ontstaan van aanvallen beïnvloeden.

Omdat de oorzaak van clusterhoofdpijn onbekend is, richt de behandeling zich op het wegnemen van symptomen. Er wordt geprobeerd aanvallen snel te onderdrukken (aanvalsbehandeling) en nieuwe aanvallen te voorkomen (preventieve behandeling). Bij de preventieve behandeling zijn verapamil, lithium en topiramaat de eerstelijnsmiddelen. Een andere effectieve behandeling is het beïnvloeden van de grote achterhoofdszenuw (GON). Dit kan op twee manieren: GON-infiltratie, waarbij corticosteroïden vlak onder de huid worden ingespoten rondom de GON en occipitale zenuwstimulatie (ONS), waarbij de GON wordt beïnvloed door elektrische impulsen via geïmplanteerde elektroden.

Doel van dit proefschrift

Dit proefschrift richt zich op de klinische aspecten en behandeling van clusterhoofdpijn. Het overkoepelende doel van de onderzoeken in dit proefschrift was patiënten, artsen en onderzoekers beter in staat te stellen clusterhoofdpijn te begrijpen en te behandelen, ondanks dat de ziekte soms meer en soms minder actief is. Deze uitdaging wordt in dit proefschrift verbeeld als het “navigeren van de golven van clusterhoofdpijn”. Dit doel is in dit proefschrift uitgewerkt in twee thema’s: het *verkennen van de golven* (gericht op beter begrijpen van clusterhoofdpijn) en het *breken van de golven* (gericht op therapeutische strategieën, voornamelijk op GON-infiltratie).

Deel I – Het verkennen van de golven

Het **eerste deel** van dit proefschrift richt zich op het *verkennen van de factoren die de “golven” van clusterhoofdpijn* bepalen. Het natuurlijke beloop van clusterhoofdpijn bij patiënten is lastig te voorspellen, doordat de oorzaak onbekend is en de ziekteactiviteit fluctueert. Hierdoor kan de veel gestelde vraag “*Wanneer stoppen mijn clusterhoofdpijnaanvallen?*” nog niet worden beantwoord. Om meer inzicht te krijgen in die vraag, werd in **hoofdstuk 2** langdurige remissie van clusterhoofdpijn onderzocht door 125 mensen met remissie telefonisch te interviewen. Remissie begon bij de meeste patiënten rond het 55e levensjaar, na 25 jaar actieve ziekte. Langdurige remissie bleek niet eenvoudig gekoppeld aan één factor zoals ziekteduur, maar wordt waarschijnlijk veroorzaakt door meerdere factoren samen. De kans op remissie was groter bij mensen die: episodische clusterhoofdpijn hadden, een hogere leeftijd hadden toen de clusterhoofdpijn begon, pijnlijkere aanvallen hadden of stopten met roken. Dat mensen die stoppen met roken vaker in remissie gaan, wijst erop dat roken misschien een rol speelt bij het ontstaan van clusterhoofdpijn.

Zowel in de spreekkamer als op sociale media wordt gesuggereerd dat bepaalde drugs, met name psychedelica, mogelijk therapeutisch kunnen zijn bij clusterhoofdpijn. In **hoofdstuk 3** werd het gebruik en de effecten van illegale drugs op clusterhoofdpijn onderzocht door middel van een vragenlijst die door 643 mensen met clusterhoofdpijn werd ingevuld. De resultaten werden vergeleken met de algemene bevolking. Mensen met clusterhoofdpijn gebruikten vaker illegale drugs. Bij een deel van de gebruikers van psilocybine, LSD, heroïne en amfetamine werd een vermindering van de hoeveelheid en/of -duur van aanvallen gerapporteerd. De vraag blijft of het verhoogde drugsgebruik te wijten is aan een daadwerkelijk verlichtend effect, placeborespons, overtuiging, of een gemeenschappelijke oorzaak van clusterhoofdpijn en verslavingsgedrag.

Om deze vraag te beantwoorden werd in **hoofdstuk 4** het risicogedrag van mensen met clusterhoofdpijn, met migraine en gezonde controles onderzocht met behulp



van (i) de Balloon Analogue Risk Task (BART) en (ii) acht vragenlijsten (o.a. Zuckerman). Het risicogedrag was verhoogd bij de episodische vorm van clusterhoofdpijn volgens de Zuckerman-vragenlijst, maar juist verlaagd bij de chronische clusterhoofdpijn volgens de BART. De hypothese luidt dat er een inherent verhoogd risicogedrag is bij clusterhoofdpijn, dat wordt afgezwakt bij de chronische vorm.

Aangezien clusterhoofdpijn vooral bij mannen voorkomt, werden in **hoofdstuk 5** hormoonprofielen en symptomen van een te laag testosteron bij clusterhoofdpijn onderzocht. In deze prospectieve case-control studie werden bloedmonsters verzameld bij 60 mannen met clusterhoofdpijn (tijdens episode en remissie) en 30 gezonde mannen. Tegelijkertijd werden vragenlijsten over symptomen van testosteron tekort (QADAM, AMS) afgenomen. Een te laag testosteron werd gevonden bij 1 op de 5 mannen met chronische clusterhoofdpijn versus 1 op de 20 in de mannen met episodische clusterhoofdpijn of gezonde mannen zonder hoofdpijndiagnose. Gonadotrofine concentraties waren, op één geval na, niet verhoogd, wat erop wijst dat de oorzaak voor het testosteron tekort zich bevindt in de hersenen. Symptomen van te laag testosteron kwamen vaker voor bij clusterhoofdpijn, ook als het testosteron in het bloed normaal was. Deze resultaten benadrukken dat artsen zich bewust dienen te zijn van een verhoogd risico op een te laag testosteron bij (chronische) clusterhoofdpijn.

Ondanks dat clusterhoofdpijn een van de meest pijnlijke en invaliderende aandoeningen is, is er opmerkelijk weinig onderzoek gedaan naar de kwaliteit van leven. Vaak ligt de focus vooral op de hoeveelheid aanvallen, terwijl het effect op het dagelijks leven onderbelicht blijft. Tot voor kort bestond er bovendien geen vragenlijst specifiek voor clusterhoofdpijn, maar in 2016 is de Engelse Cluster Headache Quality of Life (CHQ) ontwikkeld. Om deze vragenlijst ook in Nederland te gebruiken voor het verkrijgen van informatie over kwaliteit van leven, werd in **hoofdstuk 6** een Nederlandse versie van de CHQ ontwikkeld volgens het TRAPD-model (Translation, Review, Adjudication, Pretesting, Documentation). De vragenlijst werd hierbij niet alleen vertaald, maar ook aangepast met oog voor culturele nuances. Na het testen van de eerste versie bij een groep proefpersonen, werd de vragenlijst geoptimaliseerd en gevalideerd in een tweede groep proefpersonen. Uiteindelijk bleek de CHQ-D een valide en praktisch instrument voor het meten van kwaliteit van leven bij clusterhoofdpijn. Het gebruik van CHQ-D als patiënt gerapporteerde uitkomstmaat (PROM) in Nederland kan internationale samenwerking en vergelijking van studies bevorderen.

Hoofdstuk 7 vervolgde de validatie van de CHQ, maar richtte zich op het meten van veranderingen in kwaliteit van leven in een prospectieve, longitudinale studie volgens COSMIN-richtlijnen. In totaal vulden 117 deelnemers met chronische cluster-

hoofdpijn driemaandelijks de CHQ in, samen met hoofdpijndagboeken en algemene kwaliteit van leven vragenlijsten (SF-36, HADS & EQ-5D). De CHQ bleek een hoge validiteit te hebben om (veranderingen in) kwaliteit van leven te meten. Kwaliteit van leven bleek sterker samen te hangen met mentale gezondheid en beperkingen in activiteiten dan met de hoeveelheid aanvallen. Er werd vastgesteld dat bij de CHQ-vragenlijst een afname van $\leq 3,5$ punten gezien wordt als een belangrijke verbetering. Een toename van $\geq 7,5$ punten wordt gezien als een belangrijke verslechtering. Implementatie van de CHQ kan bijdragen aan beter begrip van de ziektelast en meer gerichte behandelingsstrategieën.

Deel II – Het breken van de golven

Het **tweede deel** richt zich op hoe therapieën de “golven” van ziekteactiviteit doorbreken en patiënten (tijdelijk) verlichting bieden van hun clusterhoofdpijnaanvallen. Het mechanisme waarmee GON-infiltratie clusterhoofdpijnaanvallen voorkomt, is nog onbekend. In **hoofdstuk 8 en 9** werden onderzocht hoe GON-infiltratie werkt bij clusterhoofdpijn.

In **hoofdstuk 8** werden 7 patiënten beschreven bij wie de aanvallen tijdelijk wisselden van zijde na éézijdige GON-infiltratie met corticosteroïden. Dit suggereert dat eenzijdige GON-injecties een tijdelijke verschuiving van aanvallen kunnen veroorzaken door remming van de hypothalamus aan dezelfde zijde als de injectie (de waarschijnlijke aanvalsgenerator), wat leidt tot relatieve overactiviteit van de hypothalamus aan de andere zijde.

In **hoofdstuk 9** werd het effect van GON-infiltratie op geleiding van trigeminus en de relatie met het effect op clusterhoofdpijn symptomen onderzocht. De werkzaamheid van GON-infiltratie wordt verondersteld te berusten op vertraagde geleiding van de trigeminus, resulterend in een verlengde knipperreflex (gemeten als toegevoegde R2-latenties). In deze prospectieve cohortstudie werden 33 deelnemers met clusterhoofdpijn gedurende 12 weken na GON-infiltratie gevolgd met dagelijkse dagboekregistratie en metingen van de knipperreflex. Ondanks significante afname van de hoeveelheid en intensiteit van aanvallen, bleek de knipperreflex niet verlengd na GON-infiltratie (de R2-latenties waren niet toegevoegd). Hoewel er uitgebreid neurofysiologisch onderzoek is gedaan, bleek geen van de resultaten verband te houden met de (verlichting van) clusterhoofdpijn symptomen. Er werd dus geen bewijs gevonden dat het effect van GON-infiltratie op clusterhoofdpijn symptomen wordt veroorzaakt door veranderde geleiding van de trigeminus. Hoewel effectief, blijft het mechanisme van GON-infiltratie dus onduidelijk.



Conclusie

Samenvattend benaderden de hoofdstukken uit dit proefschrift het verbeteren van het navigeren van de golven van clusterhoofdpijn via twee complementaire invalshoeken: het verkennen van de golven, door verdieping van kennis over mechanismen en ziektebeloop, en het breken van de golven, door vermindering van de ziektelast en verbetering van de kwaliteit van leven.

Verdere vooruitgang vereist ontwikkeling binnen vier onderling verbonden domeinen: pathofysiologie, prognose, preventie en psychosociale adaptatie. Toekomstig onderzoek zou hypothesegedreven, multidisciplinair en internationaal moeten zijn, met gestandaardiseerde gegevensverzameling en oog voor biologische, klinische en psychosociale factoren. Daarnaast is integratie van de resultaten van de vier domeinen van belang, zodat deze bij elkaar vooruitgang kunnen versterken.

De bevindingen en aanbevelingen van dit proefschrift hebben als doel patiënten, begeleid door artsen en onderzoekers, te ondersteunen bij het navigeren door de stormachtige golven van clusterhoofdpijn richting een rustiger vaarwater.

