



## Multidisciplinaire opdracht

# Activatie van de occipitaalzenuw bij occipitaal zenuwstimulatie (ONS) voor de behandeling van clusterhoofdpijn

Studenten: S.R. Gefferie; S.H. Noteboom; P.M. de Rooy; A.W.J. Scholten  
Klinische begeleider: Prof. dr. F.J.P.M. Huygen  
Technologische begeleider: Prof. dr. ir. P.H. Veltink  
Tutor: S. van der Leest

Datum: 20-06-2016

## Lijst met afkortingen

- AE: adverse events
- BI: betrouwbaarheidsinterval
- BSSO: bilaterale saggitale split osteotomie
- BR: blinkreflex
- CH: clusterhoofdpijn
- CCH: chronische clusterhoofdpijn
- CAP: compound action potential
- CMAP: compound muscle action potential
- DRG: dorsal root ganglion
- ECH: episodische clusterhoofdpijn
- EEG: elektro-encefalografie
- EMG: elektromyografie
- EP: evoked potential
- fMRI: functional magnetic resonance imaging
- m.: musculus
- n.: nervus
- nn.: nervi
- ONS: occipital nerve stimulation
- PET: positron emission tomography
- r.: ramus
- rr.: rami
- SAE: serious adverse events
- SNAP: sensory nerve action potential
- SSEP: somatosensory evoked potential
- SUSARs: suspected unexpected serious adverse reactions
- TAC: trigeminale autonome cefalalgie
- TCD: transcraniële doppler
- TNC: trigeminal nucleus caudalis
- TSEP: trigeminal somatosensory evoked potential

## Voorwoord

Studenten Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente ronden de bachelor af met de multidisciplinaire opdracht (MDO). De titel van onze opdracht is: 'Activatie van de occipitaalzenuw bij occipitaal zenuwstimulatie (ONS) voor de behandeling van clusterhoofdpijn'. Deze opdracht is gebaseerd op de positieve resultaten die bij patiënten zijn behaald. De precieze werking van ONS is echter niet bekend. Het doel is derhalve om achter het mechanisme van ONS als behandeling voor chronische clusterhoofdpijn te komen.

Deze MDO is geschreven onder de technische begeleiding van Prof. dr. ir. P.H. Veltink en de medische begeleiding Prof. dr. F.J.P.M. Huygen. Wij willen beide begeleiders bedanken voor hun begeleiding tijdens deze MDO. Verder willen wij Dr. Ir. Zhao en Drs. Scheltens-de Boer bedanken voor beoordeling van de eindpresentatie. Daarnaast willen wij Drs. Scheltens-de Boer bedanken voor het faciliteren van een bezoek aan de afdeling klinische neurofysiologie van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Tot slot willen wij S. van der Leest, onze tutor, bedanken voor de procesbegeleiding tijdens deze MDO.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Maandag 20 juni 2016,

Silvano Gefferie  
Sijm Noteboom  
Philippe de Rooy  
Anouk Scholten

## Samenvatting

### *Algemeen:*

Clusterhoofdpijn (CH) is een zeldzame primaire neurologische aandoening die behoort tot de trigeminale autonome cefalalgieën (TAC's). Er zijn twee vormen van CH, namelijk episodische (ECH) en chronische (CCH). Er is sprake van CCH, indien een patiënt zonder behandeling maximaal één maand per jaar klachtenvrij is. In dit onderzoek wordt de focus gelegd op medicamenteus refractaire CCH. Bij deze patiënten wordt een Occipital Nerve Stimulation (ONS)-systeem geïmplant, wat bij 80% van de patiënten voor een klachtenvermindering van 90% zorgt[1]. Het werkingsprincipe van deze behandeling is echter niet bekend.

### *Hypothese:*

De verwachting is dat er bij ONS sprake van stimulatie van de *n. occipitalis major* en/of de *n. occipitalis minor* is. Volgens de theorie van het trigeminocervicale complex is er een verbinding tussen de *n. occipitalis* en de *n. trigeminus*. Hierdoor is er de verwachting dat het therapeutische effect van ONS vervolgens via de *n. trigeminus* loopt. Daarnaast zou ONS ook invloed kunnen hebben op voor CCH relevante zenuwnetwerken in de hersenen en zo (een deel van) het therapeutische effect veroorzaken.

### *Doel:*

Het doel van dit onderzoek is beantwoording van de volgende vraag: “*Wat is het mechanisme achter het mogelijke therapeutische effect van ‘Occipital Nerve Stimulation’ (ONS) bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn?*”

### *Methode:*

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd naar de achtergrond van CCH en bestaande onderzoekstechnieken. Daarnaast zijn er neurofysiologische onderzoeken bijgewoond en uitgevoerd. Met behulp van de inzichten die hiermee zijn verkregen is een aanbeveling gedaan hoe het mechanisme achter het mogelijke therapeutische effect van ONS te onderzoeken is.

### *Aanbeveling:*

Om de eventuele stimulatie van de *n. occipitalis major* en *minor* door ONS te onderzoeken, kan een SNAP-meting met concentrische bipolaire naaldelektrode aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3 worden uitgevoerd. Voor deze SNAP-meting is een onderzoeksvoorstel opgesteld.

Om te onderzoeken of het werkingsprincipe van ONS via de *n. trigeminus* verloopt, kunnen meerdere meetopties in verschillende volgorden worden uitgevoerd. Dit kan worden onderzocht door middel van een CAP-meting aan het ganglion van Gasser. Indien hier sprake is van verandering in activatie, kan vervolgens aan de aftakkingen van de *n. trigeminus* worden gemeten.

Met behulp van een SSEP-meting kan de eventuele invloed van ONS op de relevante hersengebieden onderzocht worden.

## Inhoudsopgave

Lijst met afkortingen .....	1
Voorwoord .....	2
Samenvatting.....	3
1. Inleiding.....	6
1.1. Algemeen.....	6
1.2. Prevalentie en incidentie.....	6
1.3. Effect van CH .....	6
1.4. Anatomie .....	7
1.5. Opbouw van het zenuwstelsel .....	10
1.6. Pathofysiologische theorieën voor CH .....	10
1.7. Diagnose .....	12
1.8. Behandeling.....	12
1.9. ONS als behandeling.....	13
2. Hoofdvraag.....	14
2.1. Deelvragen.....	14
2.2. Hypothese van de hoofdvraag .....	14
3. Uitwerking deelvragen .....	15
3.1. Deelvraag 1.....	15
3.1.1. Inleiding .....	15
3.1.2. Methode.....	15
3.1.3. Resultaten.....	15
3.1.4. Conclusie .....	21
3.1.5. Discussie .....	21
3.2. Deelvraag 2.....	24
3.2.1. Inleiding .....	24
3.2.2. Methode.....	24
3.2.3. Resultaten.....	25
3.2.4. Conclusie .....	33
3.2.5. Discussie .....	35
3.3. Deelvraag 3.....	36
3.3.1. Inleiding .....	36
3.3.2. Methode.....	36
3.3.3. Resultaten.....	36
3.3.4. Conclusie .....	37
3.3.5. Discussie .....	37

4.	Conclusie .....	39
5.	Discussie .....	39
6.	Referenties .....	40
7.	Bijlagen .....	46
7.1.	Bijlage 1: Anatomie algemeen.....	46
7.2.	Bijlage 2: Fysiologie zenuwen.....	48
7.3.	Bijlage 3: Stimulusartefact.....	48
7.4.	Bijlage 4: Meetprotocol ‘SNAP van de <i>n. ulnaris</i> ’ .....	49
7.5.	Bijlage 5: Onderzoeksvoorstel ‘SNAP-meting <i>n. occipitalis</i> ’ .....	52
7.5.1.	Samenvatting.....	52
7.5.2.	Introductie .....	53
7.5.3.	Hypothese.....	53
7.5.4.	Doelen .....	53
7.5.5.	Onderzoeksoepzet.....	53
7.5.6.	Studiepopulatie .....	54
7.5.7.	Behandeling proefpersonen .....	55
7.5.8.	Het te onderzoeken product .....	55
7.5.9.	Het niet te onderzoeken product.....	56
7.5.10.	Methode .....	57
7.5.11.	Veiligheidsrapportage .....	59
7.5.12.	Statistische analyse .....	61
7.5.13.	Ethische overwegingen .....	61
7.5.14.	Administratieve aspecten, toezicht en publicatie .....	62
7.5.15.	Risicoanalyse .....	63
7.6.	Bijlage 6: Meetprotocol ‘SNAP van de <i>n. occipitalis</i> ’ .....	64
7.6.1.	Gedetailleerd onderzoeksplan .....	64
7.6.2.	Methode .....	65
7.7.	Bijlage 7: Patiënteninformatiebrief .....	65
7.8.	Bijlage 8: Deelvraag 2 .....	69
7.9.	Bijlage 9: Deelvraag 3 .....	71

# 1. Inleiding

## 1.1. Algemeen

Clusterhoofdpijn (CH) behoort tot de groep van zeldzame primaire hoofdpijnaanvallen die geclassificeerd worden als trigeminale autonome cefalalgieën (TAC's)[2]. Het zijn aandoeningen die in verband gebracht worden met de zeer hevige, unilaterale pijn in het gebied van de *n. trigeminus*. Patiënten beoordelen de intensiteit van de pijn op het hoogtepunt van een aanval met een cijfer tussen de 8 en de 10 op de Visual Analog Scale (VAS)[3]. Het gebied van de *n. trigeminus* waarin de pijn zich voordoet betreft hoofdzakelijk de orbitale en periorbitale regionen, alsmede de temporale regio[2]. Deze aanvallen uit zich in clusters en zijn dus periodiek van aard. De pijn concentreert zich tijdens een aanval rondom en achter het oog. In de meeste gevallen gaat de pijnaanval gepaard met ipsilaterale, autonome symptomen.[4] Typische symptomen bij CH zijn onder andere een tranend oog, een rood oog, een loopneus, ptose en miose. Meer dan 90% van de patiënten heeft tijdens een aanval ook last van rusteloosheid, bewegingsonrust en de behoefte om het hoofd heen en weer te bewegen[5].

Er zijn twee vormen van clusterhoofdpijn, namelijk episodische (ECH) en chronische (CCH) clusterhoofdpijn. Patiënten met ECH hebben weken tot maanden last van aanvallen, waarna de aanvallen weer verdwijnen. [6] Er is sprake van CCH, wanneer een patiënt zonder behandeling maximaal een maand per jaar klachtenvrij is. CCH komt voor bij 10% van de patiënten met CH. Binnen deze groep slaat bij 10% van de patiënten de medicatie niet aan. Patiënten met CCH hebben dan ook het meeste belang bij een alternatieve behandelmethode. Het is gebleken dat door Occipital Nerve Stimulation (ONS) de klachten afnemen bij CCH-patiënten.[1] Daarnaast is er bij patiënten met CCH in meerdere mate sprake van psychische problemen t.o.v. patiënten met ECH[7]. Gegeven de ernst van de klachten, het niet aanslaan van medicamenteuze behandelingen en bijkomende psychische problemen hebben medicamenteus refractaire CCH-patiënten baat bij een behandeling met ONS. Het mechanisme achter het mogelijke therapeutisch effect is echter nog onbekend.

## 1.2. Prevalentie en incidentie

De levenslange prevalentie van CH is 124 per 100.000 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 101-151). De 1-jarige prevalentie van CH is 53 per 100.000 (95% BI 26-95) en de ratio CCH:ECH is 6,0[8]. De prevalentieratio man:vrouw is gemiddeld 4,3 voor CH[5], [8], [9]. De incidentie van CH is 12.5 per 100.000 persoonsjaren (95% BI 10.4-14.9). De incidentie is het hoogst bij mannen in het vierde decennium en bij vrouwen in het vijfde decennium en daalt hierna met het toenemen van leeftijd[10]. De resultaten hiervan lopen echter uiteen[8], [11].

## 1.3. Effect van CH

### **Socio-economische effecten**

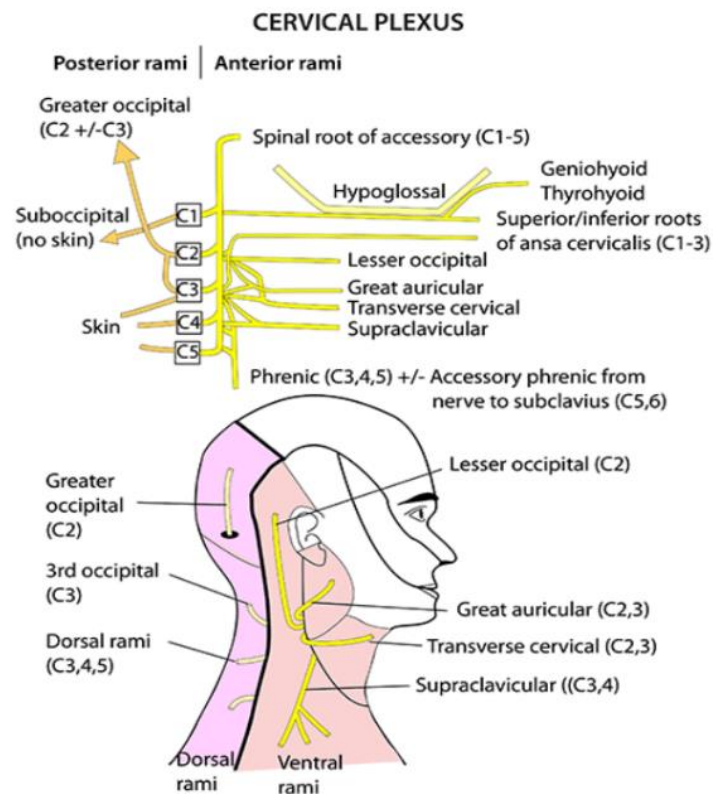
De intensiteit van clusterhoofdpijnaanvallen zorgt voor beperkingen op het gebied van dagelijkse werkzaamheden en sociale activiteiten ten tijde van een aanval. Er is echter weinig bekend over de totale impact van de clusterperioden op het fysieke en sociale functioneren van de patiënten[7], [12]. De jaarlijkse kosten van medicatie voor een patiënt met CCH bedragen meer dan €21.000,- [13]. Implantatie van een ONS-systeem kost in totaal €28.186,- voor twee tot vijf jaar. Dit is afhankelijk van de levensduur van de batterij[14], [15]. Dit houdt in dat het toepassen van ONS financieel voordelig kan zijn bij alle CCH-patiënten.

### **Psychologische effecten**

Aanvallen bij CCH-patiënten leiden tot een toegenomen angstgevoel, hopeloosheid en kans op depressie. Bij 38% van de ECH-patiënten en bij 75% van de CCH-patiënten zijn angstgevoelens aanwezig. Bij de controlepatiënten bedroeg het percentage 8%[16]. 55% van de CH-patiënten hebben suïcidale gedachten gehad[17]. CH wordt derhalve ook wel 'suïcidal headache' genoemd.

## 1.4. Anatomie

De cervicale *n. occipitalis* is een achterhoofdzenuw gelegen net onder de hoofdhuid en bestaat uit vier takken, namelijk de *n. occipitalis major*, *n. occipitalis minor*, *n. occipitalis tertius* en de *n. suboccipitalis*[18], [19]. Deze zenuwen ontspringen uit het ruggenmerg op de cervicale wervelniveaus C1, C2 en C3. Per wervelniveau ontspringen aan weerszijden van de wervel twee zenuwwortels, een ventrale en dorsale wortel. Deze komen samen in een spinale zenuw, waarna de zenuwstam hiervan zich weer splitst in een ventrale en dorsale *ramus*. De ventrale en dorsale *rami* komen vervolgens samen in een vlechtwerk van zenuwstrengen, de cervicale plexus, waaruit verschillende cervicale zenuwen ontstaan (zie figuur 1). De *n. occipitalis* is ook onderdeel van de cervicale plexus. Vanwege de anatomische ligging van de *n. occipitalis major* en de *n. occipitalis minor* ten opzichte van de plaats van het ONS-systeem (paragraaf 1.9.) wordt er op de anatomie van deze twee takken in gegaan. De anatomie van de *n. trigeminus* wordt beschreven vanwege de mogelijke betrokkenheid bij het trigeminocervicale complex, toegelicht in paragraaf 1.6. De *n. occipitalis tertius* en de *n. suboccipitalis* zijn verder toegelicht in bijlage 1.

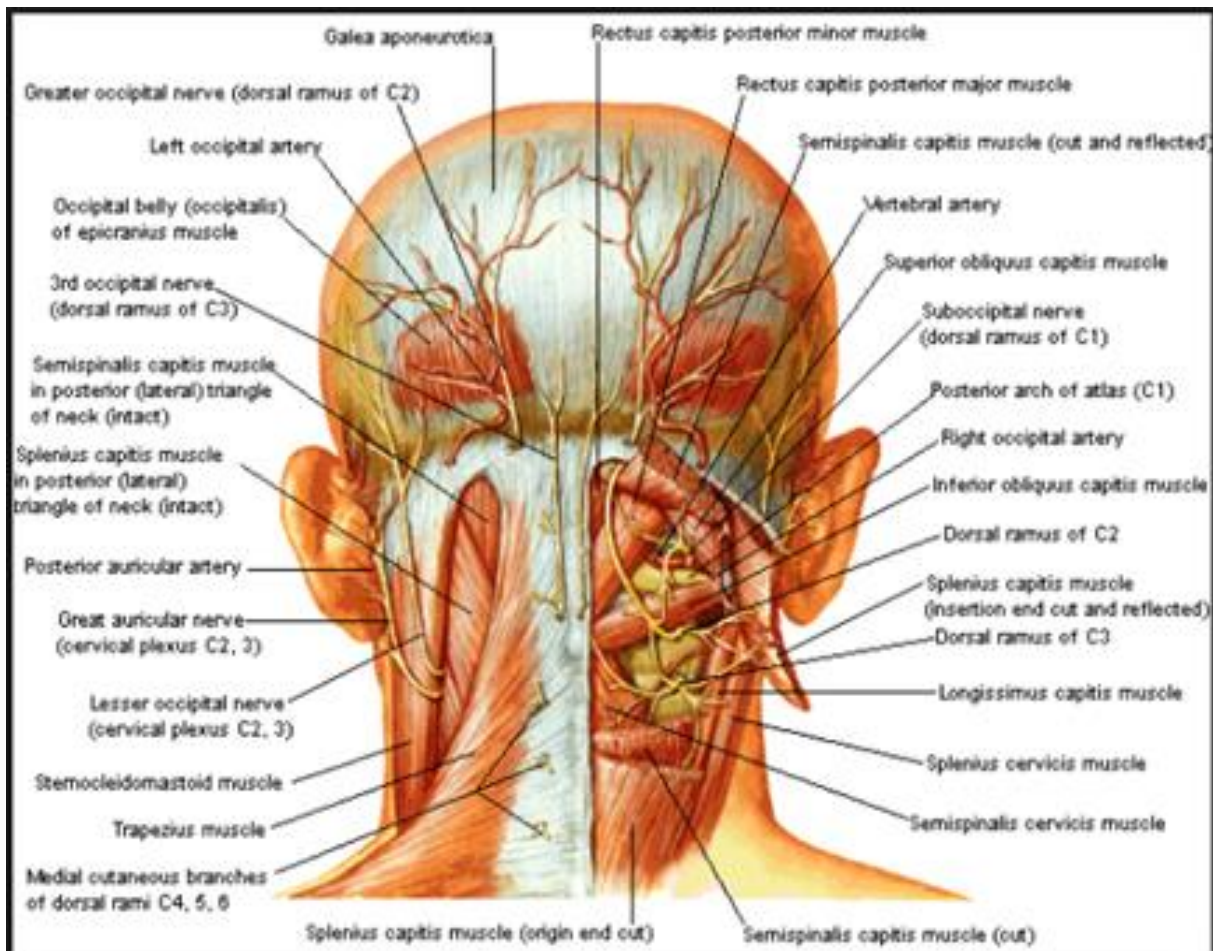


Figuur 1: Boven: Oorsprong van de *n. occipitalis* uit *rami dorsalis* en *rami ventralis*.  
Onder: verloop *n. occipitalis*[20]



## N. occipitalis major:

De *n. occipitalis major* ontspringt tussen de cervicale wervels 1 en 2 (C1 en C2) en wordt gevormd door de *ramus dorsalis* ter hoogte van wervelniveau C2. Vervolgens stijgt deze zenuw en gaat deze onder de *m. obliquus capitis inferior*, onderdeel van de suboccipitale driehoek, door. Daarna loopt de zenuw verder in craniale richting en loopt deze tussen de *m. semispinalis capitis*, de *m. rectus capitis posterior* en de *m. rectus capitis anterior* door.[21] Door anatomische variatie loopt deze zenuw in 45% van de gevallen door de *m. trapezius*, in 90% van de gevallen door de *m. semispinalis* en in 7,5% van de gevallen door de *m. obliquus inferior*[22]. Hierna gaat de zenuw subcutaan verder in craniale richting. Hier innerveert het sensibel de hoofdhuid vanaf het voorhoofd tot aan de nek. Dit is dus het gebied aan de achter- en bovenkant van het hoofd. Daarnaast innerveert het ook de huid over het oor en de *glandula parotis* (oorspeekselklieren)[21]. Ook innerveert de *n. occipitalis major*, samen met de *n. occipitalis tertius*, de *m. semispinalis capitis*.[23] Zie figuur 2.



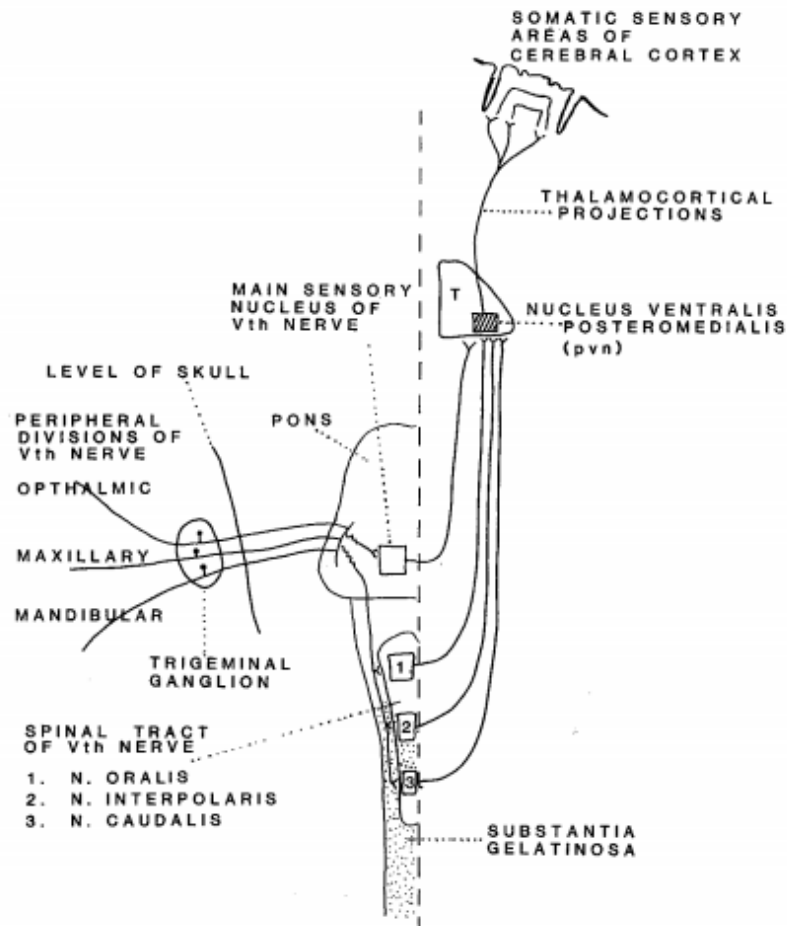
Figuur 2: Het verloop van de *n. occipitalis major*, *minor*, *tertius* en *suboccipitalis*.

## N. occipitalis minor:

De *n. occipitalis minor* ontspringt meestal uit de laterale tak van de *ramus ventralis* van C2, maar bij sommige mensen ook uit de *ramus ventralis* van C3. Vervolgens loopt de zenuw langs de *m. sternocleidomastoideus* omhoog. Bij de schedel gaat de zenuw door de diepe fascia, een laag dicht bindweefsel, en loopt achter het oor verder omhoog langs de zijkant van het hoofd. De zenuw zorgt voor sensibele innervatie van de hoofdhuid achter het oor aan de laterale zijde van het hoofd[24]. De *n. occipitalis minor* staat in verbinding met de *n. occipitalis major*, de *n. auricularis magnus* en de *n. auricularis posterior*. De lengte van deze zenuw is variabel en soms bestaat hij uit twee takken.[25]

## N. trigeminus

De *n. trigeminus* is de vijfde hersenzenuw en ontspringt lateraal uit de hersenstam. Deze gemengde zenuw splitst zich vanuit het *ganglion trigeminale* (ganglion van Gasser) in drie hoofdtakken: de *n. ophthalmicus* (sensibel), de *n. maxillaris* (sensibel) en de *n. mandibularis* (gemengd).[26] Sensorische input komt via de drie aftakkingen bij de verschillende kernen van de *n. trigeminus* aan en wordt vervolgens op de somatosensorische cortex geprojecteerd.



Figuur 3: Overzicht van de sensorische paden van de *n. trigeminus*. [27]

### 1.5. Opbouw van het zenuwstelsel

Het zenuwstelsel is onder te verdelen in een animaal en autonoom zenuwstelsel. Het laatstgenoemde is onder te verdelen in het sympathische en parasympathische autonome zenuwstelsel. Transport van informatie door zenuwen gaat via elektrochemische signalen. Over het algemeen zijn zenuwen gemengd en bestaan deze uit meerdere typen vezels. De verschillende typen vezels zijn vermeld in de onderstaande tabel (tabel 1). Verdere informatie hierover staat in bijlage 2.

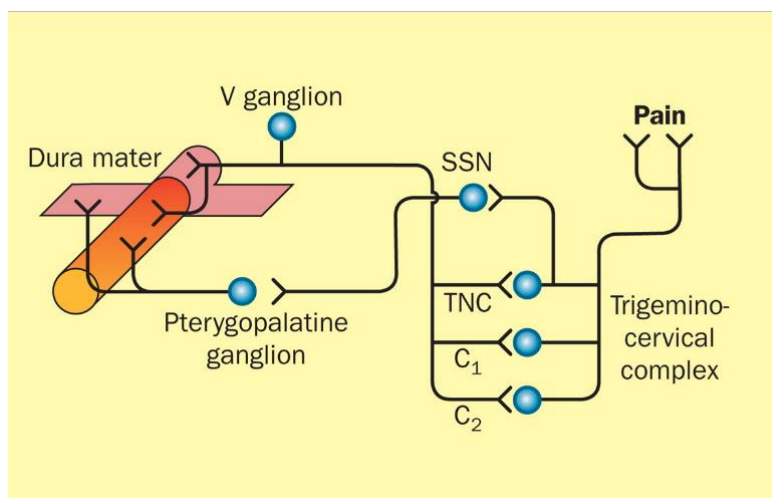
Fiber Type	Subtype	Functions	Radius (µm)	Conductance Velocity (m/s)	Spike Duration (ms)	Absolute Refractory Period (ms)	
A	α	Myelinated somatic afferent and efferent	Proprioception, somatomotor	12-20	70-120	0.4-0.5	0.4-1
	β		Touch, pressure	5-12	30-70		
	γ		Motor for muscle spindles	3-6	15-30		
	δ		Pain, cold, touch	2-5	12-30		
B		Myelinated preganglionic autonomic	<3	3-15	1.2	1.2	
C	Dorsal horns	Unmyelinated somatic afferent	Pain, temperature, mechanoreception, reflex response	0.5-2	0.5-2	2	2
	Sympathetic	Unmyelinated autonomic postganglionic	Pilomotor, sudomotor and vasomotor	0.7-2.3	0.7-2.3	2	2

Tabel 1: De verschillende vezeltypen.[28]

### 1.6. Pathofysiologische theorieën voor CH

De precieze etiologie van CH is tot op heden niet bekend. Er zijn wel enkele theorieën over de betrokkenheid van bepaalde hersenstructuren bij CH.

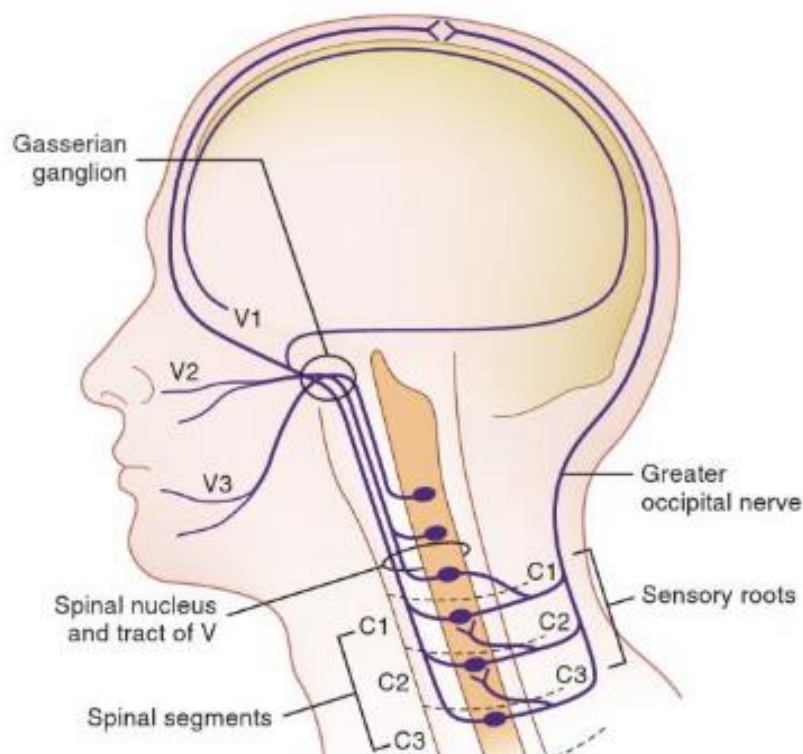
Er zijn vasodilatatoriewitten gevonden in de cellichamen in het trigeminale ganglion, die zorgen voor dilatatie van cerebrale vaten. Het gaat om calcitoninegen gerelateerd peptide (CGRP), substantie P en neurokinine A. Bij een CH-aanval is de concentratie van deze vasodilatoren hoger dan normaal. Het is dus waarschijnlijk dat een aanval gerelateerd is aan het trigeminovasculaire systeem.[29] Een neurobiologische verklaring voor CH op basis van dit systeem is te zien in de onderstaande afbeelding (figuur 4).



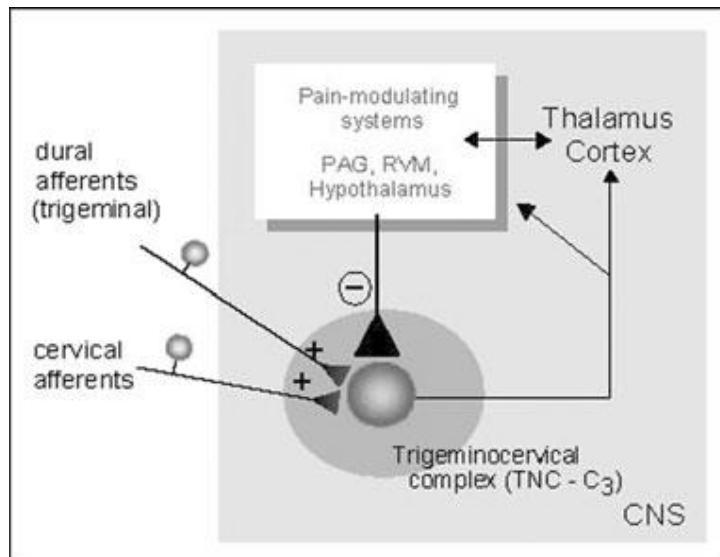
Figuur 4: Een neurobiologische verklaring voor CH op basis van het trigeminovasculaire systeem. [29]

Deze verklaring is onderzocht bij katten en apen. Dit systeem begint met de sensorische innervatie van de craniale bloedvaten en *dura mater*. De signalen vanuit deze structuren planten zich voort via het ganglion van Gasser (V ganglion) in de richting van de *trigeminal nucleus caudalis (TNC)*, die zich bevindt in de hersenstam, en de dorsale hoorn van de eerste en tweede cervicale wervels (C1 en C2). Daarna gaan de signalen door naar de *thalamus*. Dit leidt tot activatie van frontale, insulaire en cingulate corticale gebieden, waardoor pijnsensaties worden veroorzaakt. Via een parasympatische reflexboog worden signalen via de *superieure salivatorische nucleus (SSN)*, de *n. facialis* en het *ganglion pterygopalatinum (ganglion sphenopalatinum)* positief teruggekoppeld op de TNC. De positieve terugkoppeling veroorzaakt een versterking van de dilatatie van craniale bloedvaten en activatie van de *thalamus*. Deze autonome activatie leidt tot ipsilaterale symptomen[30].[29]

Naast het trigeminovasculaire systeem lijkt er een verbinding te bestaan tussen de *n. trigeminus* en de cervicale zenuwen in het trigeminocervicale complex. Volgens dit complex is er een verbinding tussen de afferenten van de *n. occipitalis* en de kernen van de *n. trigeminus*. Zo zijn de afferenten van de *n. occipitalis major* en de afferenten van de *dura mater* verbonden. Vanwege de hoge concentratie ongemyleiniseerde C-fibers en het bij repetitieve schadelijke stimulatie niet geblokkeerd raken van viscerale afferenten, wordt een verschillende neuroplastische potentie van de trigeminale afferenten gesuggereerd. Om deze redenen heeft ONS mogelijk een inhiberend effect op het trigeminocervicale complex. Dit zorgt voor een blokkade van de nociceptieve signalen vanuit de *dura mater*. Zie figuur 5 en 6.



Figuur 5: Overzicht van het trigeminocervicale complex.[31]



Figuur 6: Invloed van durale en cervicale afferenten op het trigeminocervicale complex.[32]

### 1.7. Diagnose

De diagnose van CH wordt aan de hand van criteria van de International Headache Society Classification (ICHD-2)[33] gesteld. Daarnaast worden differentiaaldiagnoses zoals migraine en andere TAC's vaak als definitieve diagnose gesteld[2]. Naast de ICHD-2 kan er ook gebruik worden gemaakt van functionele neuro-imaging. Hiermee kan de structuur van de hersenen, biochemie, metabolische staat en functionele capaciteit worden bepaald. Bij aanvang van of tijdens een aanval van zowel CCH als ECH is op PET- en fMRI-scans hyperactivatie van de *hypothalamus posterior* te zien. Dit fenomeen is ipsilateraal ten opzichte van de kant van de klachten waar te nemen. Er is ook sprake van hyperactivatie van de hypothalamus bij onder andere migraineaanvallen, waardoor bij verdenking op CH andere differentiaaldiagnoses niet uit te sluiten zijn.[34], [35]

### 1.8. Behandeling

In eerste instantie zal een CCH-patiënt met medicatie behandeld worden. Wanneer deze niet aanslaat, worden alternatieve opties zoals chirurgische ingrepen of ONS overwogen.

#### Acute behandelingen

Vanwege de snelle opbouw van de pijnklachten werken orale pijnstillers niet snel genoeg, waardoor parenterale of pulmonale toediening van pijnstillers soelaas kan bieden. De meest effectieve acute medicamenteuze behandeling is de subcutaneuze toediening van sumatriptaan (6mg). Ook helpt het inhaleren van 100% zuurstof met een flow van 7 tot 12 L/min voor een periode van 15 minuten door middel van een open ademhalingsstelsel[36] [Moon, Cohen]. Orale of rectale toediening van ergotamine wordt eveneens gebruikt als acute pijnstiller maar werkt beter op langere termijn.[2], [37]

#### Preventieve (profylactische) medicamenteuze behandelingen

Bij CCH heeft medicamenteuze behandeling met verapamil de voorkeur. Daarnaast kunnen lithiumcarbonaat, pizotifeen en methysergide worden voorgeschreven.[2], [37]

#### Chirurgische behandelingen

Indien patiënten refractair blijken voor iedere vorm van acute en preventieve medicamenteuze behandelingen van unilaterale CH-klachten, komen zij in aanmerking voor een experimentele chirurgische behandeling. De behandelingen worden aangemerkt als experimenteel, omdat er tot op heden weinig bewijs is voor de effectiviteit[38]. Behandelingen zijn gebaseerd op de betrokkenheid van de *n. trigeminus* bij CH en zijn in toenemende invasiviteit: radiofrequente



trigeminaire gangliorhizolysis, trigeminale sensorische rhizotomie en microvasculaire decompressie van de *n. trigeminus*[38]. Voor het beste resultaat is verdoving van de gehele *n. trigeminus* nodig. Hierbij kunnen complicaties optreden zoals: *diplopia*, *hyperacusis*, kaakafwijkingen, corneale anesthesie en *anesthesie dolorosa*. [2] Diepe hersenstimulatie (Deep Brain Stimulation) van de *hypothalamus posterior* is een experimentele methode met veel risico's[1].

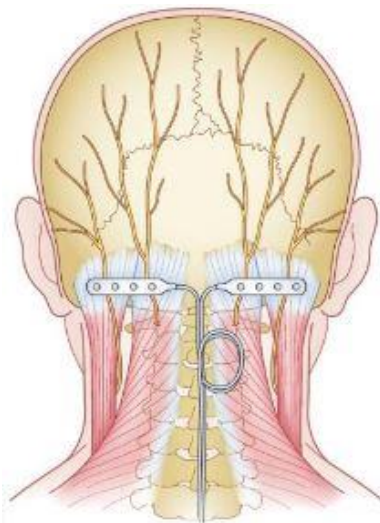
### 1.9. ONS als behandeling

Naast de bovengenoemde behandelingen behoort ONS ook tot de behandelingsmogelijkheden van CCH-patiënten. ONS is een vorm van perifere neurostimulatie met als doel de klachten van CH te verminderen[39]. De elektroden van het ONS-systeem kunnen tijdens stimulatie tijdelijk een elektrisch veld genereren rondom de *n. occipitalis*. Er kan gevarieerd worden met de verschillende parameters voor de stimulatie. De amplitude ligt tussen 0,1 en 10V, de frequentie wordt gekozen tussen de 3 en 130 Hz en de pulsduur ligt tussen de 90 en 450  $\mu$ s.[40] Bij ongeveer 80% van de patiënten waarbij ONS wordt toegepast, is er sprake van een klachtenvermindering van 90% ten opzichte van het niet toepassen van ONS[1]. Het is niet exact duidelijk hoe neurostimulatie de nociceptie vermindert. De meest geaccepteerde theorie over het effect van neurostimulatie is de 'Gate control theory of pain'[41]. Dit principe berust op de werking van afferente zenuwen met een grote diameter in de spinale dorsale hoorn, die de voorwaartse transmissie naar de kleinere nociceptieve fibers remmen. Zo komen nociceptieve signalen niet verder en worden pijnprikkels geblokkeerd[41].

#### Implantatie van de ONS

De leads waarop de elektroden zich bevinden, worden bilateraal epiduraal geplaatst[42]. Er wordt gebruik gemaakt van Pisces™ Quad Percutaneous Lead[43]; waarvan verschillende modellen beschikbaar zijn. Voor het plaatsen van de leads wordt er een mediale incisie gemaakt ter grootte van 3-4 cm, tussen de *processi spinale* van C1 en C2. Met behulp van een laterale röntgendoorlichting en de *processi mastoideus* als referentiepunt kunnen deze *processi spinale* in kaart worden gebracht.[44]

Vanuit de incisie worden holle naalden lateraal in de richting van de *processi mastoideus* gestoken. De leads worden hierdoor geleid, zodat de elektroden ter hoogte van de *n. occipitalis major* en *minor* komen te liggen, zie figuur 7. De holle naalden worden vervolgens weer verwijderd en de leads worden gefixeerd. De pulsgenerator wordt subcutaan geplaatst ter hoogte van de *crista iliaca*. De leads worden onderhuids naar de generator geleid. Om te voorkomen dat de leads door beweging loskomen, wordt er een lus in de leads gelegd.[44], [45]



Figuur 7: De ligging van de leads van het ONS-systeem.[31]

## 2. Hoofdvraag

### Aanleiding

Sinds 2011 wordt met de ICON-studie de klinische effectiviteit en kosteneffectiviteit van ONS bij medicamenteus refractaire CCH-patiënten onderzocht. Hierbij wordt echter niet gekeken naar het werkingsprincipe van ONS. Dit principe is nog niet duidelijk. ONS wordt toegepast vanwege de positieve resultaten, namelijk verlaging van de frequentie en ernst van de CH-aanvallen. Het doel van dit onderzoek is het verkrijgen van meer duidelijkheid over het werkingsprincipe van het ONS-systeem.

De hoofdvraag is als volgt:

*“Wat is het mechanisme achter het mogelijke therapeutisch effect van ‘Occipital Nerve Stimulation’ (ONS) bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn?”*

### 2.1. Deelvragen

#### Aanleiding

Om uiteindelijk de hoofdvraag te kunnen beantwoorden, is het van belang om de verschillende aspecten die onder het therapeutische effect van ONS vallen afzonderlijk te belichten. Het eerste aspect is de mate van stimulatie van de *n. occipitalis* bij ONS. Na het beantwoorden van deze vraag kan onderzoek worden gedaan naar het effect van ONS op de *n. trigeminus*. Volgens het eerder besproken trigeminocervicale complex is er namelijk een verbinding tussen de *n. occipitalis* en de *n. trigeminus*. Wanneer er een verandering in activatie van de *n. trigeminus* ten gevolge van ONS wordt waargenomen, kan worden gezegd dat het *trigeminocervicale complex* eventueel bijdraagt aan het mogelijke therapeutische effect van ONS.

Vervolgens kan het effect van ONS op verandering in de activatie van verdere relevante zenuwnetwerken in de hersenen worden onderzocht. ONS zou namelijk ook via deze netwerken de frequentie en ernst van de CCH-aanvallen kunnen beïnvloeden.

In dit onderzoek zijn aan de hand van de bovenstaande aspecten de onderstaande deelvragen opgesteld, waarmee uiteindelijk antwoord kan worden verkregen op de hoofdvraag:

1. *“Hoe kan worden onderzocht of er takken van de *n. occipitalis* worden gestimuleerd bij ONS?”*
2. *“Hoe kan worden onderzocht of de *n. trigeminus* of aftakkingen hiervan bij het mogelijke therapeutische effect van ONS betrokken is/zijn?”*
3. *“Hoe kan worden onderzocht wat het gevolg is van ONS op de activiteit in relevante zenuwnetwerken in de hersenen?”*

### 2.2. Hypothese van de hoofdvraag

De verwachting is dat de *n. occipitalis major* en de *n. occipitalis minor* worden gestimuleerd bij ONS, omdat deze twee zenuwen zich anatomisch gezien onder de leads van het ONS-systeem bevinden. Vanwege de trigeminovasculaire theorie, die waarschijnlijk de pathofysiologie van CH vormt, wordt betrokkenheid van de *n. trigeminus* bij CH en dus bij het mogelijke therapeutische effect van ONS verwacht. Doordat de meeste klachten van CH zich in het gebied bevinden dat geïnnerveerd wordt door de *n. maxillaris*, werkt het mogelijke therapeutische effect van ONS vooral hierop in. Verder heeft CH mogelijk ook invloed op zenuwnetwerken in de hersenen. Er zijn verscheidene onderzoeken waarin een relatie tussen CH en de *hypothalamus* wordt gesuggereerd, waardoor wij verwachten dat ONS hier ook invloed op heeft. Andere relevante zenuwnetwerken die eventueel worden beïnvloed door ONS moeten duidelijk worden aan de hand van metingen.

### 3. Uitwerking deelvragen

#### 3.1. Deelvraag 1

##### 3.1.1. Inleiding

De volgende vraag dient te worden beantwoord: 'hoe kan worden onderzocht of er takken van de *n. occipitalis* worden gestimuleerd bij ONS?'

Ter beantwoording van deze vraag is gekeken naar meetopties om eventuele stimulatie van de *n. occipitalis* te onderzoeken. Literatuuronderzoek heeft uitgewezen dat er een mogelijkheid is om proximaal ten opzichte van de ONS-leads een Sensory Nerve Action Potential (SNAP)-meting aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3 uit te voeren.

Om deze meting uit te kunnen voeren kan gebruik worden gemaakt van naaldelektroden. Om te bepalen of deze invasieve meting daadwerkelijk mogelijk is, wordt in eerste instantie een non-invasief onderzoek gedaan aan een vergelijkbare oppervlakkige zenuw. Door uitvoering van deze non-invasieve meting kan worden bepaald of de afstand tussen de stimulus en de SNAP-registratie voldoende is om overlapping tussen het stimulusartefact en het uitgangssignaal te voorkomen.

##### 3.1.2. Methode

Om tot een antwoord op deelvraag 1 te komen is de procedure die hiervoor gebruikt werd opgedeeld in drie stappen. De eerste stap (I) was het vergaren van de juiste vakwetenschappelijke kennis door uitvoering van literatuuronderzoek. Deze stap werd opgevolgd door de tweede stap (II). Hierbij werd aan de hand van deze informatie een meetprotocol voor een SNAP-meting aan een zenuw, overeenkomstig met de *n. occipitalis major*, opgesteld en uitgevoerd. De derde stap (III) omvatte het opstellen van het onderzoeksvoorstel ter beantwoording van de deelvraag.

##### 3.1.3. Resultaten

De resultaten kunnen worden opgedeeld in drie afzonderlijke onderdelen:

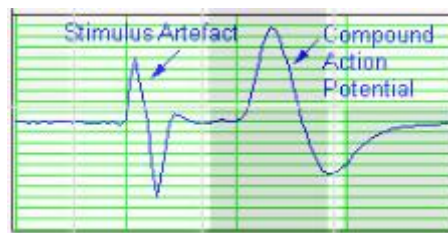
- De uitkomsten van het literatuuronderzoek (stap I)
- Het, aan de hand van deze kennis, opgestelde meetprotocol voor een SNAP-meting aan de *n. ulnaris* en de resultaten hiervan (stap II)
- Het onderzoeksvoorstel ter beantwoording van deelvraag 1 (stap III)



### 3.1.3.1. Literatuuronderzoek

#### Compound Action Potential (CAP)

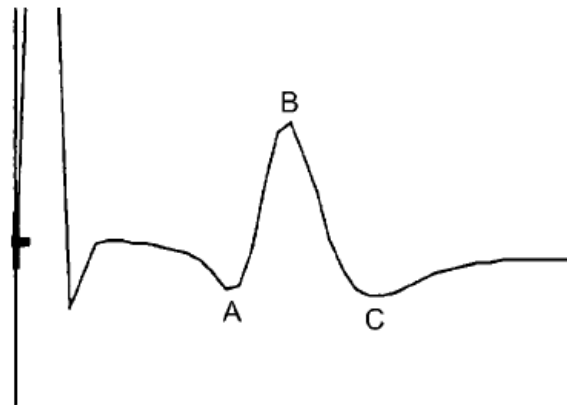
Een CAP, waaronder het SNAP valt, is een axonaal gegenereerd, bifasisch signaal. Dit signaal bestaat uit de elektrische activiteit die gemeten kan worden na stimulatie van een groot aantal individuele zenuwvezels. Stimulatie en registratie gebeurt met oppervlakte- of naaldelektroden. Het soort elektroden dat kan worden gebruikt, is afhankelijk van de diepte van de zenuw. De CAP-curve is opgebouwd uit de bijdrage van de verschillende typen vezels waaruit de zenuwbundel is opgebouwd. Zie figuur 8[46]. Hier wordt eerst een bifasisch stimulusartefact weergegeven, welke wordt gevolgd door het CAP-signaal. Dit artefact is een gevolg van passieve, niet-transmembraneuze geleiding. Voor een correcte CAP-meting is het essentieel dat deze twee signalen niet overlappen. Zie bijlage 3 voor verdere toelichting van het stimulusartefact.[46]



Figuur 8: De Compound Action Potential curve.[46]

#### Sensory Nerve Action Potential (SNAP)

Een SNAP is een vorm van een CAP, waarbij doorgaans twee registrerende disc- of ringelektroden (actief G1 en referentie G2) en een stimulator gebruikt worden[47]. De G1 wordt op de huid boven de zenuw geplaatst en de G2 wordt hier 3-5 cm distaal vandaan aangebracht. Dit zorgt voor een maximale amplitude en een kleinere kans op storende volumegeleidende responsies[47].



Figuur 9: De trifasische Sensory Nerve Action Potential curve.[47]

De karakteristieke vorm van de SNAP-curve is opgebouwd uit drie fasen (trifasische curve)[47]. Dit is te zien in figuur 9. Bij een grotere afstand van de actieve, registrerende elektrode tot aan het axon is dit signaal minder goed zichtbaar, omdat de amplitude kwadratisch afneemt met toename van de afstand.

Een SNAP kan zowel in orthodrome (parallel aan de fysiologische voortplanting van het potentiaal) als antidrome (antiparallel aan de fysiologische voortplanting) gemeten worden. Antidrome stimulatie vindt plaats ter hoogte van een terminale sensorische tak. Deze techniek heeft als voordeel dat het zorgt voor supramaximale stimulatie. Een nadeel is het ontstaan van motorische actiepotentialen door stimulatie van motorische fibers. Deze motorische actiepotentialen kunnen interfereren door het mechanisme van volumegeleiding. Orthodrome stimulatie heeft het laatstgenoemde nadeel niet, maar leidt wel tot meer variatie in het aantal geactiveerde fibers en in de amplituden van de responsen dan bij antidrome stimulatie.[48]

Een van de stoorfactoren bij een SNAP-meting is achtergrondruis. Dit is het gevolg van een impedantiemismatch in de elektroden en kan worden voorkomen door aanpassing van deze impedantie. Een andere stoorfactor is een motorisch artefact als gevolg van co-stimulatie van motorische fibers (bijvoorbeeld bij antidrome stimulatie). Doordat dit artefact de SNAP kan verdraaien en foutief als sensorisch signaal kan worden aangemerkt, zal de gestimuleerde zenuw met een lagere stimulus gestimuleerd moeten worden.

Dit wordt veroorzaakt, doordat de minimale stimulussterkte voor activatie van sensorische fibers lager is dan die van motorische fibers en de sensorische fibers dus een lagere drempelwaarde hebben.[49] De geleidingssnelheid bij een SNAP-meting wordt bepaald door de afstand tussen de proximale en distale stimulatieplek te delen door de geleidingstijd. Deze geleidingstijd wordt verkregen door de onset-latentie bij proximale en distale stimulatie van elkaar af te trekken.[50]

### **Functionele anatomie en fysiologie van de *n. occipitalis* en de occipitaalregio**

Bij ONS worden waarschijnlijk vooral de *n. occipitalis major* en *minor* worden gestimuleerd[40]. Daarom ligt de focus in dit onderdeel op deze twee zenuwen. Hierbij wordt onder andere gekeken naar de gemiddelde diameter van deze twee zenuwen, omdat deze gegevens nodig zijn om een met de *n. occipitalis* vergelijkbare zenuw te zoeken.

#### *Diameter*

De gemiddelde diameter van de *n. occipitalis major* varieert tussen de 3,1 mm (bij de ondergrens van de *m. obliquus capiti inferior*) en de 2,71 mm (op het punt waar de zenuw de aponeurose (peesvlies) van de trapeziusspieren doorboort). De gemiddelde diameter van de *n. occipitalis minor* bedraagt 1,08 +/- 0,30 mm[51].

#### *Type fibers*

Zowel in de *n. occipitalis major* als de *n. occipitalis minor* zijn vooral A $\delta$ - en C-fibers aanwezig. Deze fibers hebben een thermo- en nociceptieve functie. In mindere mate zijn de mechanoreceptieve A $\beta$ -fibers aanwezig[52]. Ondanks de bekende gemiddelde diameter is de volledige samenstelling qua fibers van zowel de *n. occipitalis major* als de *n. occipitalis minor* niet bekend en daarmee de precieze geleidingssnelheid ook niet.

#### *Myelinisering van de n. occipitalis*

In de *n. occipitalis* zijn de sensorische afferenten gemyeliniseerd. Sensorische perifere afferenten die zorgen voor het doorgeven van signalen op gebied van tast, druk en pijn hebben twee gemyeliniseerde axonen in plaats van zowel een axon als een dendriet. Deze afferenten worden daarom pseudo-unipolaire cellen genoemd, waarvan de cellichamen zich in het dorsale wortelganglion (dorsal root ganglion; DRG) bevinden[53].

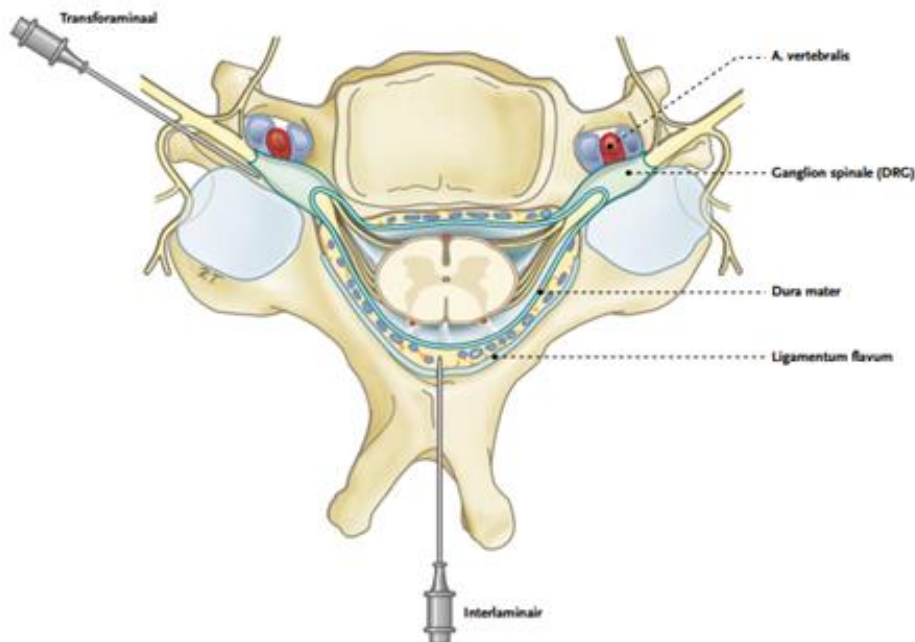
De cellichamen van de motorische efferenten van de spinale zenuwen liggen in de motorische voorhoorn (lower motor neurons), in de hersenstam (upper motor neurons) of in de cortex[54]. De motorische efferenten van de *n. occipitalis* zijn ook volledig gemyeliniseerd.

## Benaderingsmogelijkheden van de dorsale wortelganglia van de cervicale spinale zenuwen

Om met een naaldelektrode proximaal aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3 te kunnen meten, wordt de beste benaderingsmogelijkheid bepaald. Het cervicale deel van het ruggenmerg werd standaard vanaf de voorkant benaderd, in tegenstelling tot lumbale en thoracale delen. Hierbij moet wel rekening worden gehouden met omliggende structuren, zoals de *trachea* en de *oesophagus*. [55] Tegenwoordig wordt een meer laterale benadering steeds gebruikelijker [56].

Verder is het gewenst om de meting zo dicht mogelijk bij de stam van de te registreren spinale zenuw uit te voeren. Op deze manier wordt een zo groot mogelijke afstand tussen de plek van stimulatie en registratie gewaarborgd, waardoor mogelijke overlapping tussen het stimulusartefact en de respons kan worden voorkomen.

Voor het meten aan de *n. occipitalis major*, *minor* en *tertius* kunnen de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3 transforaminaal worden benaderd. [21], [57] Zie hiervoor figuur 10.



Figuur 10: De transforaminale benadering van de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3. [21]

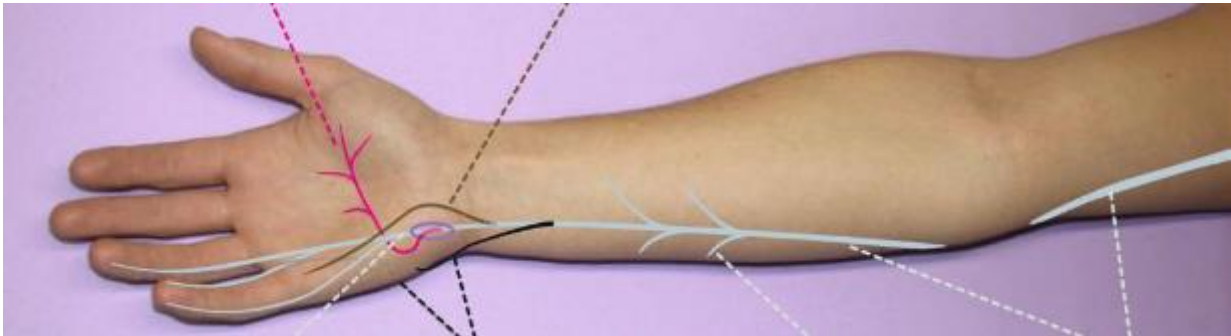
### Vergelijking van perifere zenuwen voor SNAP-meting

Om te bepalen of de afstand tussen stimuleren en meten groot genoeg is om overlapping tussen het stimulussignaal en de respons te voorkomen, wordt een soortgelijke meting uitgevoerd aan een zenuw die vergelijkbaar is met de *n. occipitalis*. Bij het maken van de vergelijking tussen zenuwen voor een SNAP-meting is met meerdere aspecten rekening gehouden. Zie tabel 2.

	n. ulnaris	n. radialis	n. tibialis	n. medianus	n. ischiadicus	n. suralis	n. peroneus communis
Toegankelijk voor oppervlakte meting	+	+	+	+	+	+	+
Gemengde zenuw	+	-	+	-	+	-	+
Voldoende lengte voor meting	+		+		+		-
Aanwezigheid A $\delta$ -fibers	+		+		+		
Diepte t.o.v. huidoppervlak (mm)	Pols: 10 Elleboog: 5-10 Axilla: 30-40		Enkel: 10-15 Knie: 40 Bil: 70		Enkel: 10-15 Knie: 40 Bil: 70		
Gemyeliniseerd	+		-		-		
Geleidingssnelheid (m/s)	Motorisch : 58 Sensorisch: 54,5						
Diameter (mm)	Pols: $\approx$ 3 Elleboog: 2,6-3,4						

Tabel 2: De zenuwen die ten eerste in aanmerking kwamen voor een SNAP-meting met oppervlakte-elektroden zijn de *n. ulnaris*, *n. radialis*, *n. tibialis*, *n. medianus*, *n. ischiadicus*, *n. suralis* en de *n. peroneus communis*. Bij deze selectie is vervolgens rekening gehouden met het type zenuw, de mogelijkheid om in afstand tussen stimuleren en meten te variëren, de aanwezigheid van A $\delta$ -fibers[58]–[62], de diepte van de zenuw[63], myelinisatie[64], geleidingssnelheid[65] en diameter[51]. Een '+' geeft aan dat deze zenuw voor het betreffende aspect overeenkomstig is met de *n. occipitalis*. Zodra bij een zenuw een '-' is neergezet is hier niet verder naar gekeken.

Op basis van de vergelijking is de *n. ulnaris* gekozen om een SNAP-meting meting aan uit te voeren. Deze meting is vanwege de diameter vergelijkbaar met een meting aan de *n. occipitalis major*. Het verloop van de *n. ulnaris* is te zien in figuur 11.



Figuur 11: Het verloop van de n. ulnaris in het grijs en het kanaal van Guyon waardoor deze loopt.[66]

### 3.1.3.2. Meetprotocol 'SNAP-meting aan de n. ulnaris'

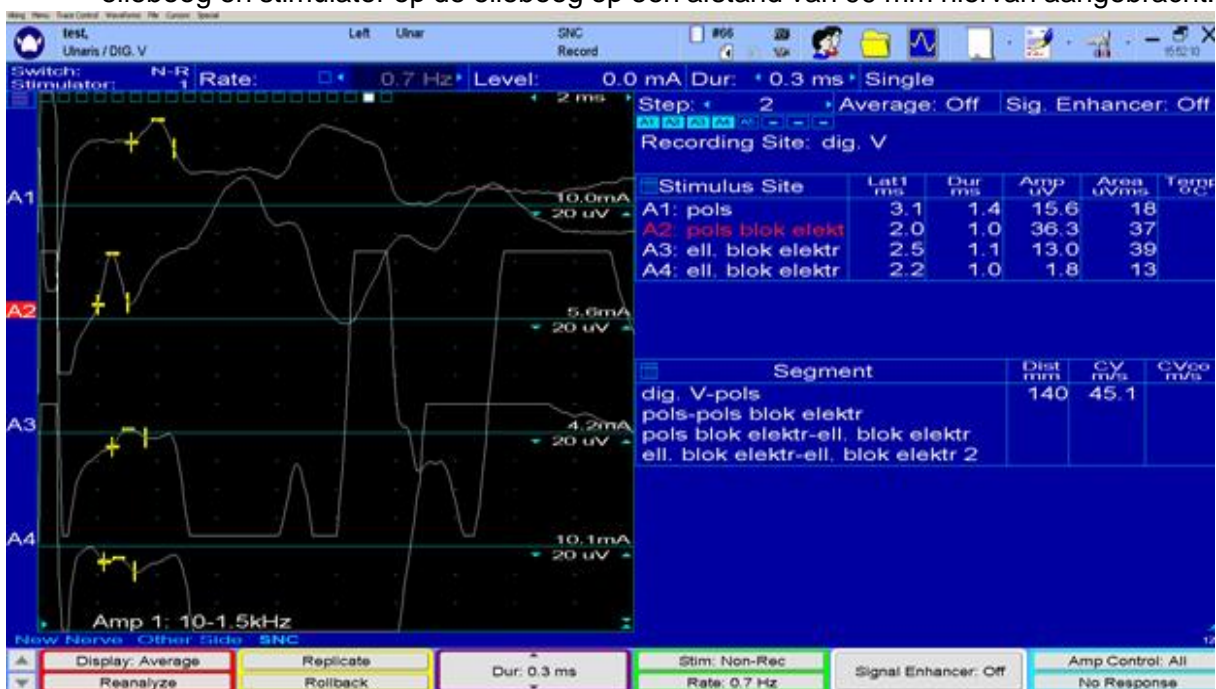
Ter bepaling van de minimale benodigde afstand tussen de stimulerende elektroden van het ONS-systeem en de registrerende elektroden van het SNAP-systeem is een meetprotocol opgesteld. De metingen zijn oriënterend van aard en zijn uitgevoerd bij een proefpersoon. Voor het meetprotocol 'SNAP-meting aan de n. ulnaris', zie bijlage 4.

### 3.1.3.3. Resultaten 'SNAP-meting aan de n. ulnaris'

De SNAP-metingen hebben niet de verwachte resultaten opgeleverd. Aan de hand van het gemeten signaal kon geen minimale afstand tussen stimuleren en registreren worden gevonden.

In de figuur 12 worden enkele van de uitgevoerde metingen weergegeven als onderdeel van een Sensory Nerve Conduction(SNC)-studie. De volgende vier SNAP-metingen zijn uitgevoerd met een pulsduur van 0,3 ms en een puls frequentie van 0,7Hz:

- A1: SNAP-meting uitgevoerd met registrerende ringelektroden gepositioneerd rondom de pink en de stimulator op een afstand van 140 mm hiervan aangebracht.
- A2: SNAP-meting uitgevoerd met registrerende blokelektroden gepositioneerd op de pols en stimulator op de pols een afstand van 80 mm hiervan aangebracht
- A3: SNAP-meting uitgevoerd met registrerende blokelektroden gepositioneerd op de pols en stimulator op de elleboog op een afstand van 110 mm hiervan aangebracht
- A4: SNAP-meting uitgevoerd met registrerende blokelektroden gepositioneerd op de elleboog en stimulator op de elleboog op een afstand van 99 mm hiervan aangebracht.



Figuur 12: Enkele van de uitgevoerde metingen weergegeven als onderdeel van de Sensory Nerve Conduction(SNC)-studie.

### **Vergelijkbare onderzoeken meten aan DRG**

Uit onderzoek van Blaine S. Nashold Jr. et al.[67] is gebleken dat onder andere bij stimulatie van cervicale dorsale wortels en registratie bij de plek van intreden van de dorsale wortel in de wervelkolom valide CAP-signalen worden verkregen. De afstand tussen de elektroden betrof hierbij 1 cm bij meting ter hoogte van C5.

Uit literatuuronderzoek naar de anatomische relaties tussen de plek van uittreden van de cervicale zenuwen ter hoogte van C2 en de locatie van de ONS-leads is gebleken dat de perpendiculaire afstand ongeveer 1 cm is. Waarschijnlijk is een soortgelijke registratie aan cervicale dorsale wortelganglia bij wervelniveaus C2 en C3 met stimulatie ter hoogte van de ONS-leads dus ook mogelijk.

Het dorsale wortelganglion van C3 is caudaal gelegen ten opzichte van C2. Gegeven dit feit is het aannemelijk dat een meting op basis van minimale afstand tussen plek van registreren en meten aan het DRG van C2 mogelijk is, als een meting aan het DRG van C3 ook mogelijk moet zijn.

#### *3.1.3.4. Onderzoeksvoorstel voor een proximale meting aan n. occipitalis*

De resultaten van het literatuuronderzoek hebben geleid tot een onderzoeksvoorstel voor een proximale meting ten opzichte van de ONS leads aan de *n. occipitalis*. Met deze meting wordt de eventuele activatie van de *n. occipitalis* bij ONS getoetst. Zie voor het onderzoeksvoorstel, bijbehorende meetprotocol en de patiëntinformatiefolder bijlage 5, 6 en 7.

#### *3.1.4. Conclusie*

Onderzoek naar welke takken van de *n. occipitalis* als gevolg van ONS worden gestimuleerd kan worden gedaan door middel van een dwarsdoorsnedeonderzoek waarbij een SNAP-meting voor en na aanzetten van het ONS-systeem gemeten wordt. Meting bij proefpersonen vindt plaats met naaldelektroden aan de dorsale wortelganglia van wervelniveaus C2 en C3. Door te bepalen of er bij ONS een SNAP waar te nemen is, kan bevestigd of ontkracht worden welke takken van de *n. occipitalis* bij ONS worden gestimuleerd.

#### *3.1.5. Discussie*

### **Onderscheid tussen stimulatie van de n. occipitalis major en minor registratie bij het ruggenmerg**

In eerste instantie gedacht aan een meting bij de dorsale wortelganglia op wervelniveaus C2 en C3, om de stimulatie van de *n. occipitalis major* en *minor* te bepalen. Benadering van de dorsale wortelganglia behoort namelijk reeds tot de klinische praktijk. Omdat via meting aan deze ganglia echter geen onderscheid gemaakt zou kunnen worden tussen activatie van de *n. occipitalis major* en *minor*, werd er gedacht aan een meting aan de afzonderlijke dorsale en ventrale *rami* van de twee wervelniveaus. Uit een bespreking met prof. Huygen bleek dat meten aan deze afzonderlijke *rami* niet mogelijk is. Dit heeft ertoe geleid dat het oorspronkelijke idee voor registratie ter hoogte van de dorsale wortelganglia bij C2 en C3 in stand werd gehouden.

### **Meting ter hoogte van dorsale wortelganglion van C3 in relatie met meting ter hoogte van dorsale wortelganglion van C2**

Bij het bepalen van de afstand tussen de plek van de ONS-leads en de plek van registreren is de focus gelegd op een plek van registratie ter hoogte van wervelniveau C2. Wanneer echter gekeken wordt naar het verloop van de *n. occipitalis tertius* in combinatie met de plek waar de ONS-leads bevestigd zijn, is er misschien ook sprake van stimulatie van deze zenuw.

De zenuw innerveert namelijk een klein huidgebied dat boven de *linea nuchalis superior* gelegen is[68]. Aangezien het hier terminale uitlopers betreft, wordt de aanname gemaakt dat het gaat om uitlopers met een kleine diameter die voor een hogere activatiedrempel zorgt.[69] Hierdoor is het minder waarschijnlijk dat deze tak van de *n. occipitalis* bij ONS gestimuleerd wordt en daarom is er gekozen om niet op eventuele stimulatie van deze zenuw in te gaan.

De mogelijkheid om aan het dorsale wortelganglion ter hoogte van C3 is toch uitgewerkt, omdat er zich tussen de cervicale zenuwen ter hoogte van niveaus 2 en 3 een communicerende tak bevindt. Het meten van een mogelijk signaal hier zou namelijk, net als bij C2, eveneens kunnen duiden op stimulatie van de *n. occipitalis major* en/of *minor*.

### **Het bepalen van de afstand tussen ligging van de ONS-leads en locatie van meten aan de *n. occipitalis major, minor, tertius* en *suboccipitalis***

De eventuele stimulatie van de *n. occipitalis major, minor* en *tertius* wordt gemeten aan het dorsale wortelganglion. De exacte, loodrechte afstand tussen de ONS-leads en afzonderlijke wervelniveaus is in de literatuur niet bekend. Om deze reden is er een (grove) schatting gemaakt van deze afstand op basis van anatomische oriëntatiepunten. De hiervoor gebruikte aanname is gebaseerd op verschillende onderzoeken. In deze onderzoeken zijn er variëteiten in manieren van meten en tussen individuen. De aanname is daarmee mogelijk niet geheel valide.

Eventuele stimulatie van de *n. suboccipitalis* wordt bij ONS buiten beschouwing gelaten. Reden hiervoor is dat deze qua beloop niet in de buurt van de ONS-leads komt en het onwaarschijnlijk is dat deze gestimuleerd wordt. De spieren geïnnerveerd door de *n. suboccipitalis* bevinden zich namelijk allen ruim onder de *protuberantia occipitalis externa* en de *lineae nuchalis superiores*[70].

### **Overeenkomstigheid *n. occipitalis major* en *n. ulnaris***

Ondanks de vele overeenkomsten van de *n. occipitalis* en de *n. ulnaris* kunnen een aantal factoren de meting beïnvloeden:

- De zenuwsamenstelling, die bepalend is voor de geleidingssnelheid van een zenuw[28]
- Het verschil in gebruik van naaldelektroden bij de *n. occipitalis* of oppervlakte-elektroden bij de *n. ulnaris*.
- Verschillende weefselstructuren tussen de registrerende elektrode en het axon

Naast bovengenoemde factoren zijn de resultaten van de meting aan de *n. ulnaris* alleen representatief voor een meting aan *n. occipitalis major*. De gemiddelde diameter van de *n. ulnaris* komt namelijk meer overeen met de *n. occipitalis major* dan met de *minor*. De zenuwdiameter hangt omgekeerd kwadratisch samen met de interne stroomweerstand en kwadratisch samen met de voortgeleidingssnelheid[71].

### **De minimale benodigde afstand voor een valide meetresultaat**

Aan de hand van SNAP-metingen aan de *n. ulnaris* is geprobeerd om de minimale afstand tussen de plaats van registreren en plaats van stimuleren te bepalen wanneer een meting aan de dorsale wortelganglia van de *n. occipitalis* uitgevoerd wordt. Deze minimale afstand volgde echter niet uit deze metingen.

Aangezien er metingen zijn uitgevoerd aan DRG ter hoogte van C5 is de verwachting dat deze benaderingsmogelijkheid ook geschikt is ter hoogte van C2 en C3. Daarnaast is hier een afstand tussen gebruikt van 1 cm tussen stimuleren en meten. Bij voorbaat is niet te zeggen of deze afstand voldoende is met ONS als stimulator en registratie aan DRG.

### **Distale meting van activatie van de *n. occipitalis***

In eerste instantie is het onderzoeksvoorstel voor de proximale meting uitgewerkt. Hierna kwam het voorstel om een distale meting uit te voeren aan de *n. occipitalis*[72]. De uitlopers van de *n. occipitalis* lopen oppervlakkig onder het huidoppervlak en zouden non-invasief gemeten kunnen worden met oppervlakte-elektroden. Hierbij moet er voorafgaand aan de implantatie gemeten worden aan de *n. occipitalis* en de resultaten moeten vergeleken worden met de meting na implantatie van een ONS-systeem. De uitvoerbaarheid van deze manier van meten is nog niet onderzocht, maar is wellicht een optie om te meten aan de *n. occipitalis*. Bij metingen van een blinkreflex werd vanwege stimulusartefacten door ONS, het ONS-systeem uitgezet. Zo kan het dus zijn dat het ONS-systeem mogelijk invloed heeft op oppervlakte-elektroden voor een distale meting.[73]

### **Berekening van de benodigde populatiegrootte**

Om een uitspraak te kunnen doen over de betrouwbaarheid van de uitkomst van het onderzoek kan een bepaalde waarde voor  $\mu$  (gemiddelde waarde voor de amplitude van een SNAP, weergegeven in microvolt) en de  $\sigma$  (de standaardafwijking tussen alle verkregen amplitudes in de SNAP-metingen in  $\mu V$ ) worden gekozen. Aan de hand hiervan is een populatiegrootte te berekenen die benodigd is voor een significante uitkomst.

Omdat de waarde die gekozen wordt voor  $\mu$  en  $\sigma$  afhankelijk is van de keuze die wordt gemaakt voor deze waarde, dient de onderzoekspopulatie voorafgaand aan het uitvoeren van het onderzoek berekend te worden. Deze afweging berust op de verhouding tussen de gewenste betrouwbaarheid van de uitkomst en de haalbaarheid van de benodigde populatiegrootte. Aangezien de  $\mu$  en  $\sigma$  bij voorbaat niet exact te bepalen zijn, is er geen populatiegrootte berekend.

### **Interindividuele variëteit bij de onderzochte patiënten**

Bij de interpretatie van de resultaten dient te allen tijde rekening gehouden te worden met interindividuele variëteit bij de onderzochte patiënten. Zo moet er gelet worden op de anatomische en fysiologische diversiteit. Daarnaast kan de gekozen gemiddelde drempelwaarde (discomfort threshold) bij patiënten voor verschillende mate van eventuele simulatie van de *n. occipitalis* zorgen.



## 3.2. Deelvraag 2

### 3.2.1. Inleiding

De volgende vraag dient te worden beantwoord: “Hoe kan worden onderzocht of de *n. trigeminus* of aftakkingen hiervan bij het mogelijke therapeutische effect van ONS betrokken is/zijn?”

Met blinkreflex-metingen kan het nociceptieve trigeminale systeem worden getoetst want een deel van de afferenten in deze reflex lopen via de *n. trigeminus*.<sup>[74]</sup> Er is een onderzoek gedaan naar de blinkreflex bij CCH-patiënten met ONS. Uit dit onderzoek is gebleken dat de amplitude van de blinkreflex-metingen toenam met de tijd na implantatie van ONS.<sup>[73]</sup>

Om te onderzoeken in welke mate de *n. trigeminus* of een of meer van de drie takken hiervan wordt/worden beïnvloed door ONS, wordt er gemeten aan deze zenuw of in de omgeving hiervan. Er zijn twee verschillende opties om de deelvraag te kunnen beantwoorden. Deze opties worden hieronder beschreven.

#### Techniek 1

De eerste optie is het uitvoeren van een CAP-meting aan de *n. trigeminus* en/of aftakkingen hiervan. De theorie over de werking van deze meting is reeds beschreven in paragraaf 3.1.3.1. Op basis van de anatomie en fysiologie worden de meest toegankelijke locaties voor een CAP-meting bepaald. Voor deze meting wordt gebruik gemaakt van de kennis van CAP, die verkregen is bij deelvraag 1. Er wordt verwacht dat er middels een CAP-meting aan de *n. trigeminus* en/of aftakkingen hiervan eventuele veranderingen in activatie kan worden gemeten, vanwege het trigeminocervicale complex. Dit zijn signalen die ontstaan door elektrische stimulatie. Wanneer er daadwerkelijk sprake is van een verbinding tussen deze twee zenuwen, dan komt een meting aan de *n. mandibularis* hiervoor in aanmerking. De reden hiervoor is dat de *n. mandibularis* een gemengde zenuw is. Via het trigeminocervicale complex worden de motorische fibers geactiveerd. Sensorische fibers kunnen volgens het trigeminovasculaire systeem gestimuleerd worden. Zo komen alle aftakkingen van de *n. trigeminus* in aanmerking. ONS zou kunnen zorgen voor minder vasodilatatie, waardoor er wellicht sprake is van veranderde activatie van de *n. trigeminus* en/of takken hiervan. Hierdoor kan middels een CAP wellicht een signaal in deze zenuwen worden gemeten.

#### Techniek 2

De tweede optie is een transcraniële dopplermeting (TCD). TCD is een vorm van dopplermetingen die als diagnostisch middel kan worden gebruikt bij non-invasief onderzoek aan de cerebrale vasculatuur. Deze medische techniek geeft veranderingen weer in de stroomsnelheid van het bloed in de vaten van het trigeminovasculaire systeem. Er wordt verwacht dat deze meetoptie bijdraagt aan het beantwoorden van deelvraag 2, omdat er volgens de theorie bij CCH sprake is van een neurovasculaire correlatie. Hiermee kunnen verschillen in stroomsnelheid van de bloedvaten in de buurt van de *n. trigeminus* en aftakkingen daarvan worden onderzocht. Zo kan worden bepaald of ONS invloed heeft op dit specifieke gebied.

### 3.2.2. Methode

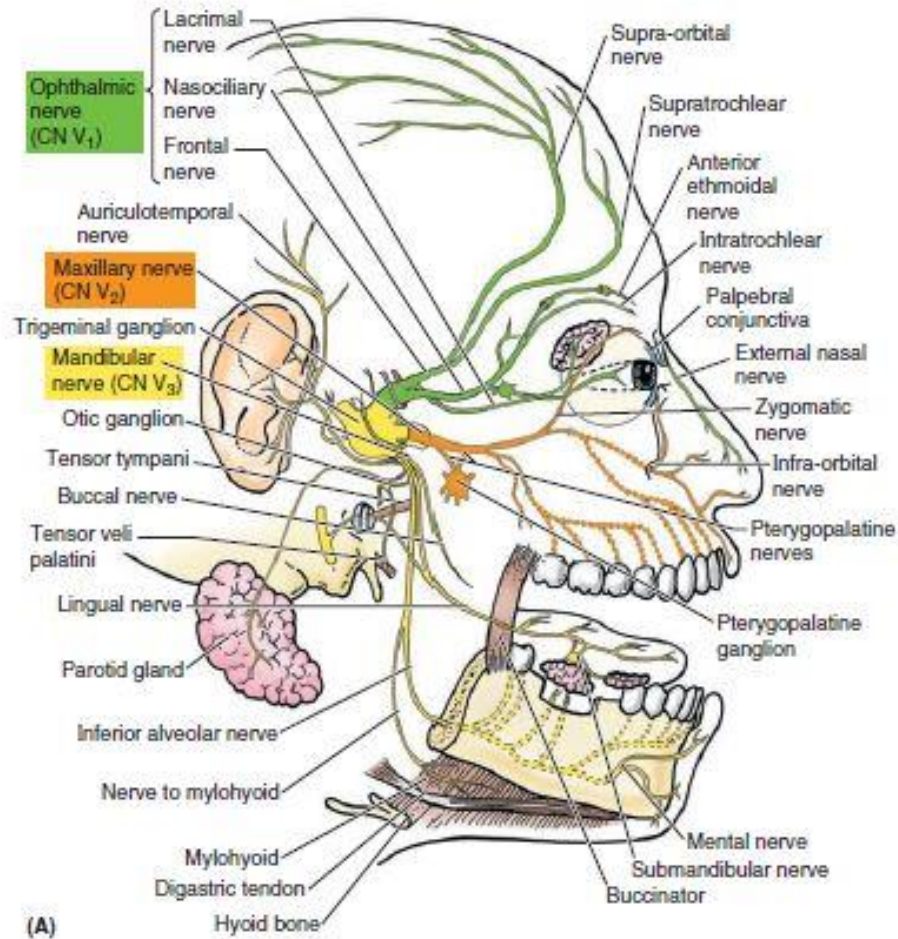
Vanwege de tijdsduur van dit onderzoek werd ter beantwoording van deelvraag 2 een vergelijking gemaakt van de mogelijke meetopties aan de hand van de hierboven beschreven metingen op basis van literatuur en bezoek aan Erasmus MC. Bij het bezoek aan het Erasmus MC zijn meerdere metingen bijgewoond: EEG, EMG, SNAP en TCD. Daarnaast hebben wij de mogelijkheden van deze metingen met klinische neurofysiologen besproken. Voor elk van deze technieken werden opties bepaald hoe met deze technieken aan de *n. trigeminus* en zijn aftakkingen te meten. Een vergelijking van deze opties is gemaakt op basis van de mate van invasiviteit, uitvoerbaarheid, ethisch aspect en mate waarin het gewenste resultaat wordt verwacht.

### 3.2.3. Resultaten

#### 3.2.3.1. Literatuuronderzoek

##### 3.2.3.1.1. Anatomie van de takken van de n. trigeminus

De *n. trigeminus* splitst zich vanuit het ganglion van Gasser in drie takken: de *n. maxillaris*, *n. mandibularis* en *n. ophthalmicus*. Zie figuur 13. Verdere anatomische uitwerking staat in bijlage 8.



Figuur 13: De *n. ophthalmicus* ('Ophthalmic nerve') verzorgt de sensorische innervatie van het orbitale gebied[75]. De *n. maxillaris* ('Mandibular nerve') is een sensibele zenuw[24]. De *n. mandibularis* bestaat grotendeels uit een sensorische component, maar bevat ook een kleine motorische component[26] Bron figuur: [76]

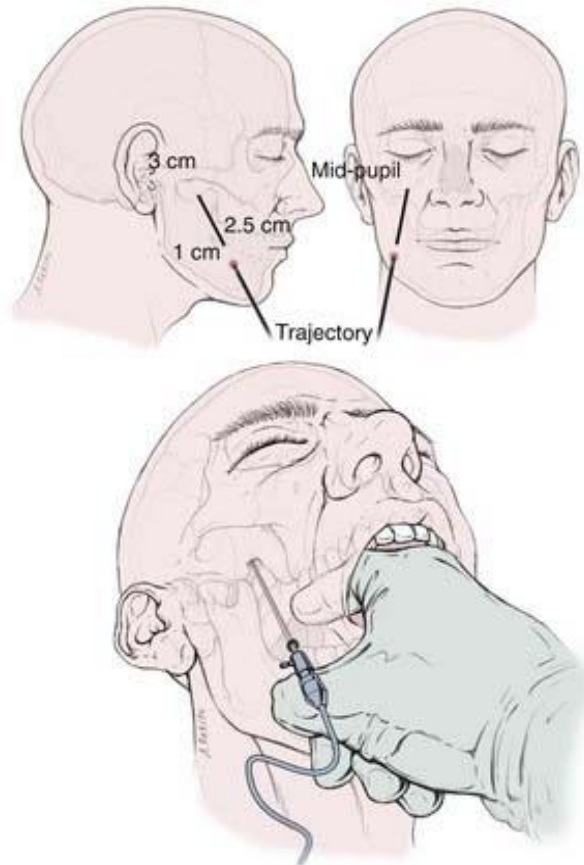
### 3.2.3.1.2. Meetopties

#### Metingen aan de *n. trigeminus*

Er zou een CAP gemeten kunnen worden in het ganglion van Gasser. Het ganglion van Gasser ligt dichtbij het *os petrosum*, onderdeel van het *os temporale*. Door uitvoering van een meting voorafgaand aan en tijdens ONS, kan worden bepaald of er sprake is van een verandering in activatie van deze zenuw door het meten van actiepotentialen.

#### Metingen aan het ganglion van Gasser

Om verandering in activatie te meten in de *n. trigeminus* nadat het ONS-systeem is ingeschakeld, kan er met behulp van CAP aan het ganglion van Gasser worden gemeten. Voor het maken van een somatotopische map van het menselijke ganglion van Gasser is deze met een naaldelektrode gebruikt.[77] Het ganglion van Gasser kan met een naaldelektrode worden benaderd door een percutane techniek[78]. Met behulp van deze techniek wordt het ganglion via het foramen ovale benaderd (zie onderstaande afbeelding). Op een afstand van 2 tot 3 cm lateraal van de laterale hoek van de mond wordt verdoving aangebracht door middel van lokale anesthesie. Wanneer deze meting wordt gedaan voor en tijdens stimulatie met ONS, kan er worden bepaald of ONS voor verandering in activatie van de *n. trigeminus* zorgt. Uitvoering van deze meting kan plaatsvinden volgens het volgende protocol.[78]



Figuur 14: De benadering van het ganglion van Gasser.[79]

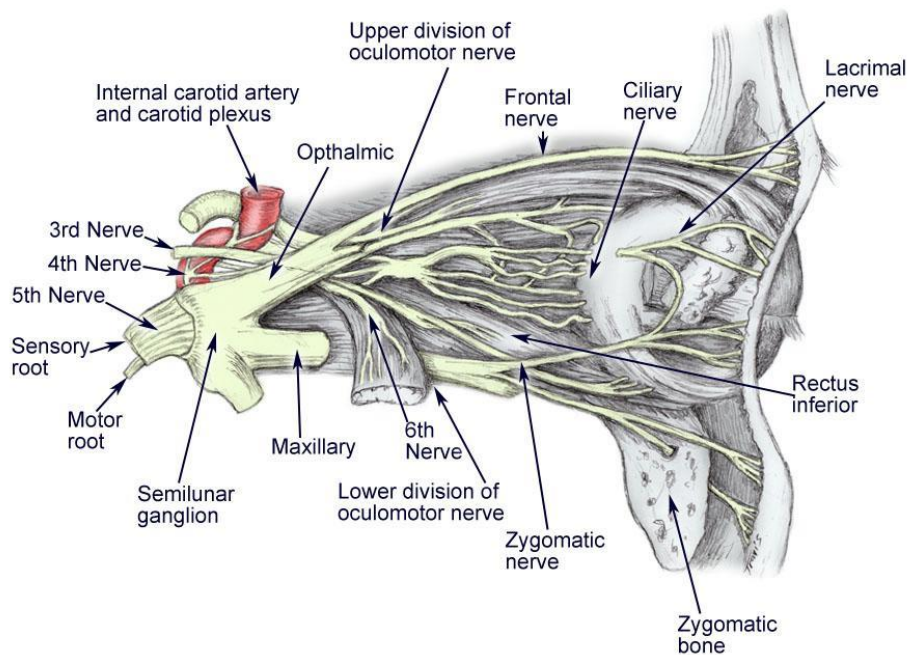
## Metingen aan de *n. ophthalmicus*

CAP-metingen aan de *n. ophthalmicus* zijn niet mogelijk, aangezien deze niet te bereiken is[72]. Daarom zijn er andere meetopties onderzocht.

### TCD-meting

Een meting voor en tijdens ONS een kan worden uitgevoerd aan de bloedvaten bij het oog om zo te onderzoeken of er veranderingen optreden ten gevolge van de stimulatie. In dit gebied komen namelijk klachten voor bij CCH-patiënten.

De stroomsnelheid kan gemeten worden aan bloedvaten in de buurt van de *n. ophthalmicus* die betrokken zijn bij het trigeminovasculaire systeem. Een voorbeeld zou de *a. carotis interna* zijn, zoals te zien in figuur 15. Verdere anatomische uitwerking van de *n. ophthalmicus* staat in bijlage 8.



Figuur 15: De *a. carotis interna* en de *n. ophthalmicus*. [80]

Een TCD-meting kan echter niet worden toegepast om de verandering te meten die ONS uitoefent op de bloedvaten in de buurt van de *n. ophthalmicus*. Dit komt doordat meerdere variabelen invloed hebben op de stroomsnelheid, waardoor TCD-metingen op verschillende tijdstippen niet reproduceerbaar zijn. De stroomsnelheid is o.a. afhankelijk van de bloeddruk, vasoconstrictie, vasodilatatie, lichaamstemperatuur, hormonale invloeden, hematocrietwaarde, nierfunctie en de viscositeit van de vloeistof. Deze waarden kunnen in de tijd variëren.[81], [82] Verder is de geobserveerde stroomsnelheid afhankelijk van de invalshoek tussen de ultrageluidsbundel en het bloedvat. Zodoende kunnen er alleen conclusies worden getrokken als de probe van de TCD-meting in een bepaalde positie is gefixeerd gedurende de verschillende metingen.[83] Door bovenstaande variabelen kan er uit de meetresultaten geen valide conclusie worden getrokken over de invloed van ONS wanneer er op verschillende tijdstippen wordt gemeten.



### Metingen aan de *n. maxillaris*

De *n. maxillaris* is een sensorische zenuw. Anatomische uitwerking staat in bijlage 8. Hoewel de actiepotentialen richting het ruggenmerg lopen, zou hier toch een veranderd signaal gemeten kunnen worden als gevolg van ONS. De *n. trigeminus* wordt volgens de theorie over het trigeminovasculaire systeem beïnvloed door de versterkende vasodilatatie. De *n. maxillaris* zou hierdoor ook beïnvloed kunnen worden, aangezien de klachten van veel CCH-patiënten zich in het innervatiegebied van deze zenuw bevinden. ONS zou kunnen zorgen voor minder vasodilatatie van deze vaten, waardoor er wellicht een veranderde activiteit in de *n. maxillaris* gemeten kan worden.

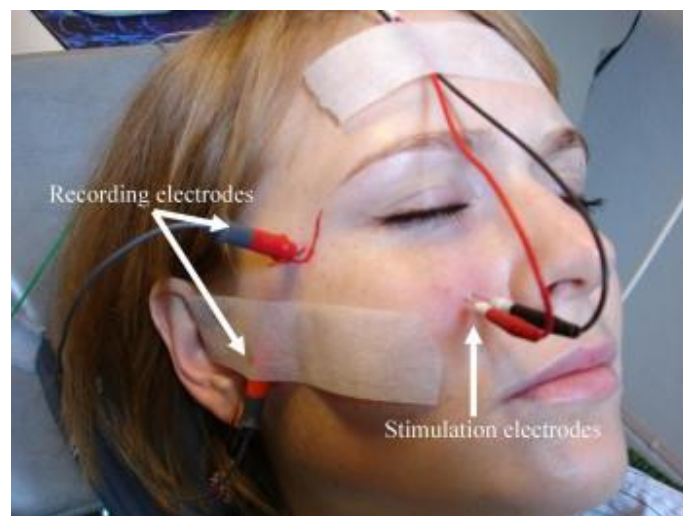
Om deze verandering te meten, kan voor en tijdens de stimulatie met ONS aan deze zenuw worden gemeten middels een CAP-meting. Deze CAP-metingen kunnen plaatsvinden in het ganglion *pterygopalatinum* met behulp van naaldelektroden. Daarnaast zou aan de *n. maxillaris* gemeten kunnen worden door middel van een transcraniële doppler-meting. De meetoptie wordt hieronder besproken.

### Metten aan het ganglion *pterygopalatinum*

Het ganglion *pterygopalatinum* (te zien in figuur 13) bevindt zich in in het *fossa pterygopalatina*, welke gelegen is in de buurt van de *n. maxillaris*. Het *fossa pterygopalatina* vormt een knooppunt tussen de *orbita*, neus en middelste schedelgroeve. Het ganglion ligt dichtbij de fossa die de verbinding vormt tussen de *fossa pterygopalatina* en de neusholte. Afferente vezels van de *n. maxillaris* lopen vanaf de mucosa van de neus door dit ganglion heen.[21], [24]

Om te kunnen meten of er tijdens ONS een signaal ontstaat in de *n. maxillaris* kan er een SNAP-meting worden gedaan. Er worden naaldelektroden geplaatst volgens het protocol van Stajic et al.[84]. Zie figuur 16. Dit protocol wordt gebruikt om de *n. maxillaris* te blokkeren, maar de naaldelektroden van de SNAP-meting zouden op dezelfde manier kunnen worden geplaatst. De overgang tussen de *arcus zygomaticus* en de *processus frontalis* wordt gepalpeerd en gemarkeerd als referentiepunt. Als deze regio verdoofd is, wordt de naald onder een hoek van 60° ten opzichte van het sagittale vlak en 10° ten opzichte van het horizontale vlak geplaatst tot een diepte van ongeveer 50 mm. Hier bevindt zich het *fossa pterygopalatinum*. Er wordt aangenomen dat de naaldelektrode zich in de buurt van de *n. maxillaris* bevindt als er een korte gevoelsprikkel wordt waargenomen in de bovenste kiezen.[85]

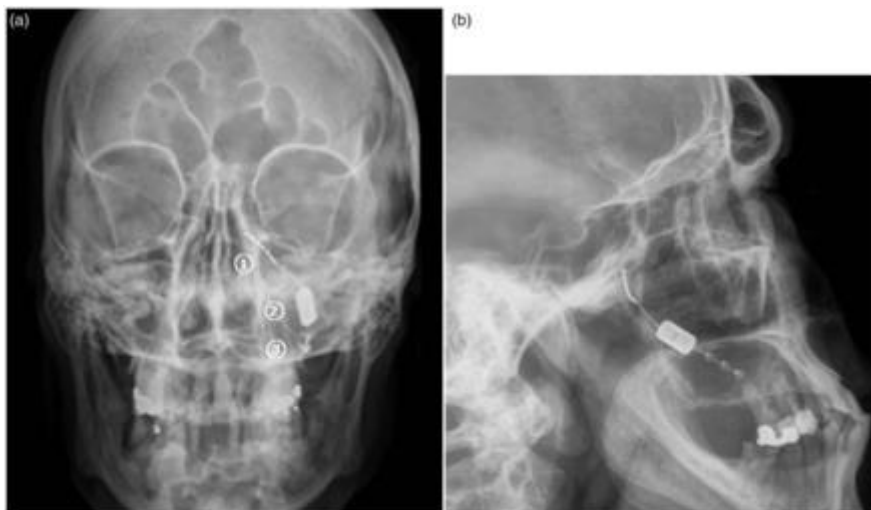
Door het vergelijken van de SNAP's wanneer de voor en tijdens ONS kunnen bij CCH-patiënten mogelijk verschillen worden waargenomen[85].



Figuur 16: Benadering van het ganglion *pterygopalatinum*. [85]

Een andere mogelijkheid om aan middels een SNAP-meting aan dit ganglion te meten is door middel van plaatsing van de registrerende elektrode op dezelfde manier als het plaatsen van een stimulator bij het ganglion *pterygopalatinum*. In een studie naar een behandeling van CCH-patiënten wordt er een stimulator bij dit ganglion geplaatst. Patiënten kunnen deze stimulator zelf aan zetten door middel van een afstandsbediening ten tijde van een aanval om zo de aanval af te breken. De stimulator wordt geplaatst ter hoogte van de verwachte locatie van het ganglion *pterygopalatinum*, vaak posterior aan de middelste *conchae nasales*, dichtbij het *canalis pterygoideus*. Plaatsing van de neurostimulator, elektrode en de lead van de elektrode vindt plaats volgens het protocol beschreven in de studies van Jurgens, T.P. et al.[86] en Schoenen, J et al. [87]. De ligging van de neurostimulator en de elektrode is te zien in figuur 17. Dit is een invasieve ingreep.

Om deze reden kan er ook worden gekozen voor een andere meetoptie. Bij deze meetoptie kan een peddelelektrode aan de binnenkant van de neus op de mucosa worden geplakt. Deze peddelelektrode dient zo dicht mogelijk bij de uitlopers van de *n. maxillaris* in de neus te worden geplaatst. De meting kan worden uitgevoerd voor en tijdens ONS. Zo kan worden bepaald of er tussen deze twee metingen een verschil in activatie te zien is. Waarschijnlijk is het eventueel te meten signaal zwakker dan wanneer de registrerende elektrode wordt geïmplanteerd bij het ganglion *pterygopalatinum*. Dit komt door de kleine diameter van de uitlopers van de *n. maxillaris* in de neus. Dit probleem kan eventueel met een versterker worden opgelost.



Figuur 17: Een geïmplanteerde stimulator bij het ganglion *pterygopalatinum*.  
1: de elektrode lead in de fossa *pterygopalatinum* 2: de neurostimulator 3: de fixatieplaat.[86]

### TCD-meting

Om dezelfde redenen die beschreven worden in de paragraaf 3.2.3.1.2. is TCD geen optie om te meten aan de *n. maxillaris*.

## Metingen aan de *n. mandibularis*

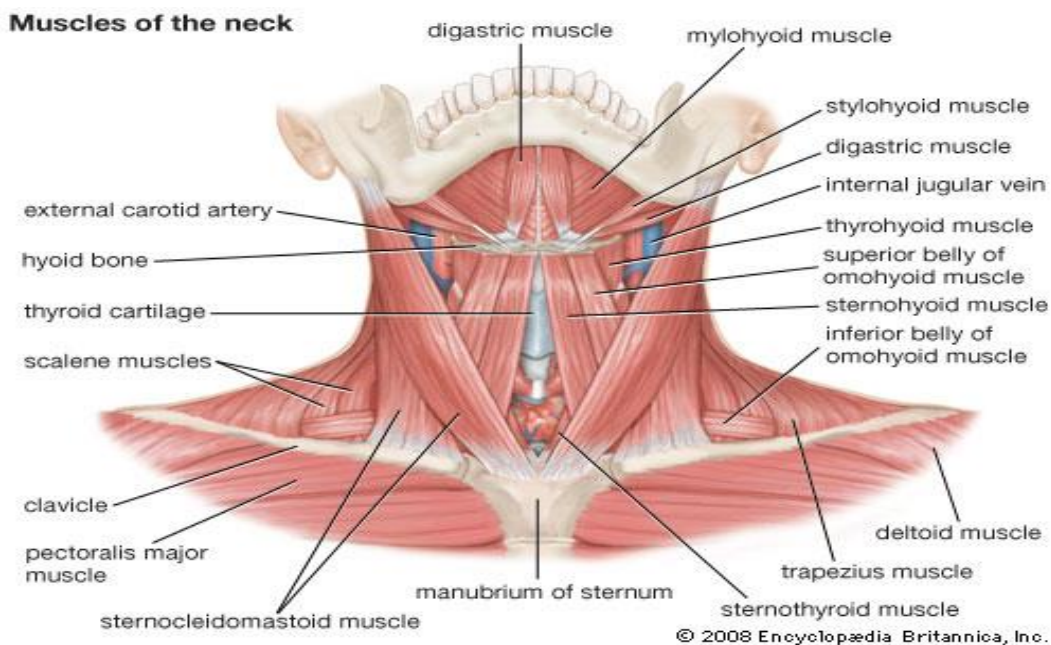
De *n. mandibularis* is een gemengde zenuw. Anatomische uitwerking staat in bijlage 8.

Een motorische meting aan deze zenuw is wellicht mogelijk door het trigeminocervicale complex. Het eventuele te meten signaal in de *n. occipitalis* zou voortgeleid kunnen worden door de motorische fibers van de *n. mandibularis*. Een sensorische meting aan deze zenuw zou mogelijk kunnen zijn vanwege het trigeminovasculaire systeem. Actiepotentialen zouden door vasodilatatie of -constrictie van de bloedvaten kunnen zorgen voor verandering in activatie van de sensorische fibers.

### Motorisch meten

Een veranderde activatie van de *n. mandibularis* zou gemeten kunnen worden middels een CMAP (Compound Muscle Action Potential) aan de verschillende spieren die aangestuurd worden door deze zenuw. Om aan een spier te kunnen meten zijn er verschillende soorten elektroden beschikbaar, maar wel met elk een eigen specifiek toepassingsgebied. Oppervlakte-elektroden laten alleen een CMAP-sigitaal registreren wanneer de fibers waaruit de zenuw bestaat groot genoeg zijn[88]. Naaldelektroden kunnen worden gebruikt voor metingen aan spiervezels en motorische eenheden[89]. Indien er een concentrische naaldelektrode wordt gebruikt, fungeert de centraal gelegen draad als referentie-elektrode en de stalen canule als actieve elektrode[90]. Met een concentrische naaldelektrode kan lokaal in een spier worden gemeten.[89]

De *n. mandibularis* zorgt voor aansturing van verschillende spieren waar aan gemeten kan worden. Dergelijke CMAP-metingen kunnen worden uitgevoerd aan de *m. mylohyoideus*, *m. tensor veli palatini*, *m. tensor tympani* en de anterieure buik van de *m. digastricus*[91]. Tevens innerveert de *n. mandibularis* ook de spieren die bij het kauwen betrokken zijn, namelijk de *m. pterygoideus medialis*, *m. pterygoideus lateralis*, *m. masseter* en *m. temporalis*[91]. Zie hiervoor figuur 18.



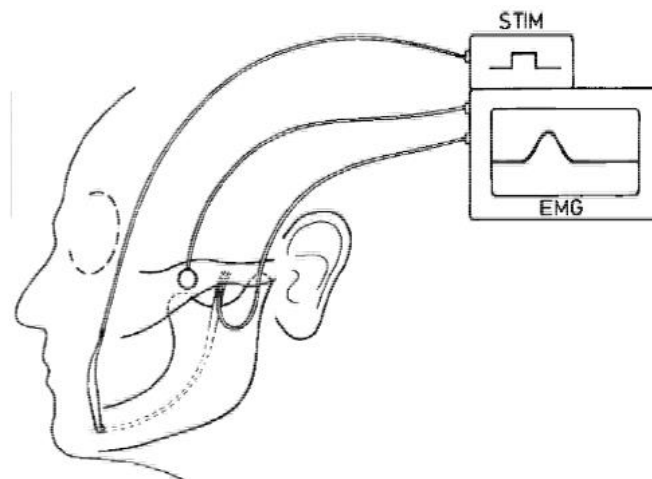
Figuur 18: Overzicht van de anterieure halsspieren.[92]

Aangezien de *m. tensor veli palatini* en *m. tensor tympani* moeilijker te bereiken zijn, worden deze buiten beschouwing gelaten. Wel zou er gemeten kunnen worden aan de *m. mylohyoideus* en de anterieure buik van de *m. digastricus*. Deze metingen kunnen worden uitgevoerd met oppervlakte-elektroden of *subdermale* naaldelektroden[93]. Bij een soortgelijke CMAP-meting aan de *m. stylohyoideus* en aan de posterioere buik van de *m. digastricus*, werd gebruik gemaakt van concentrische naaldelektroden. Deze naaldelektroden hadden bij de punt een diameter van 0,46 mm en een meetgebied van 0,07 mm<sup>2</sup> [94]. Eenzelfde soort meting kan worden uitgevoerd in combinatie met ONS, waarbij verandering in activatie van deze spieren kan worden gemeten voor en tijdens ONS. Door het verschil hiertussen te bepalen, kan de invloed van ONS op deze spieren en daarmee op de *n. mandibularis* worden bepaald.

Van de kauwspieren ligt de *m. masseter* het meest oppervlakkig. Aan de oppervlakkig gelegen *m. masseter* kan een CMAP-meting worden uitgevoerd. In een studie waarin ook een CMAP-meting is uitgevoerd aan deze spier is gebruik gemaakt van 1 cm lange naaldelektroden. Deze naaldelektroden werden transcutaan in de *m. masseter* aangebracht[95]. Om de eventuele gewijzigde activatie van de *m. masseter* te meten, kan eenzelfde meting worden uitgevoerd. De activatie van de spier kan dan worden gemeten voor en tijdens ONS. Door te bepalen of hier een verschil tussen is, kan de invloed van ONS op de *m. masseter* en dus de *n. mandibularis* worden bepaald.

#### Sensorisch meten

Door een SNAP-meting aan de *n. mandibularis* kan verandering in de activatie van deze zenuw worden gemeten. Elektrofysiologisch monitoren van deze zenuw kan door middel van SNAP-metingen die op dezelfde manier wordt uitgevoerd als tijdens een bilaterale saggitale split osteotomie van de *n. mandibularis* (BSSO). Een BSSO-operatie is een operatie die wordt uitgevoerd om kleine en grote misvormingen en onregelmatigheden van het skelet en het gebit te corrigeren. Deze operatie vindt plaats door de *mandibula* (onderkaak) naar voren of naar achteren te plaatsen.[96] Het monitoren tijdens deze operatie vindt plaats aan de *n. alveolaris inferior*, een aftakking van de *n. mandibularis*. [97] Zie figuur 19.



Figuur 19: Het monitoren van de *n. alveolaris inferior* tijdens een bilaterale saggitale split osteotomie. [98], [99]

Bij een SNAP-meting in combinatie met ONS kan ook dit principe aangehouden worden. Door vervolgens de SNAP-meting uit te voeren voor en tijdens ONS kan er bepaald worden of er door ONS sprake is van verandering in activatie in het sensorische deel van de *n. mandibularis*.



### Trigeminal somatosensory evoked potential(TSEP)-meting

Een TSEP-meting wordt uitgevoerd met twee EEG-elektroden op de C5 en C6 locatie van een 10-20 EEG systeem na stimulatie van distale afferenten van de *n. trigeminus*. Bij ECH-patiënten is een TSEP uitgevoerd om de functionele integriteit van de trigeminale sensorische route vanaf de perifere afferenten tot aan de cortex te bepalen. Deze metingen werden uitgevoerd bij een groep proefpatiënten tijdens een clusterperiode, bij een groep proefpatiënten buiten een clusterperiode en bij een groep gezonde proefpersonen. De groepen werden vervolgens vergeleken.[100]

Hieruit is gebleken dat tijdens een clusterperiode de N2-latentie langer is aan de aangedane zijde dan aan de niet-aangedane zijde. De N2-latentie is ongeveer 200 ms[101]. Verder is bepaald dat de N1-, P1- en N2-latenties significant verhoogd waren aan de aangedane zijde vergeleken met de controlegroep. De N1-latentie ligt tussen 90 en 200 ms. Deze stimulus wordt gekoppeld aan een eerder waargenomen stimulus en is dus een 'matching proces'. [101] P1 is de eerste positieve piek in het EP.[102]. Deze piek is vooral aanwezig tijdens diepe anesthesie[103]. N2-latenties in beide hersenhelften zijn significant groter tijdens een clusterperiode dan in een periode zonder aanvallen. In een periode zonder aanvallen in patiënten vergeleken met de gezonde proefpersonen zijn de N1-latenties aan beide kanten significant langer. Geen significante verschillen zijn gevonden bij het analyseren van de amplitudes van de TSEP-metingen.

Verder is er geen statistisch verschil aangetoond tussen de aangedane en niet-aangedane zijde op gebied van de sensorische drempelwaarde.[104]

### Metten aan de ganglia

Er is gekeken of verschil in activiteit gemeten kan worden door middel van een CAP-meting met naaldelektroden dichtbij het *ganglion oticum*. Dit ganglion is namelijk verbonden met het mediale deel van de *n. mandibularis*. [105] Het is niet functioneel gerelateerd aan de *n. glossopharyngeus*, waardoor meten hieraan niet de verandering in activatie van de *n. mandibularis* weergeeft.[106]

Het *ganglion submandibulare* is verbonden met de *n. lingualis*, een tak van de *n. mandibularis*[107]. Dit ganglion is echter alleen niet functioneel verbonden met de *n. mandibularis* en dus is het meten hieraan geen optie.

### 3.2.4. Conclusie

Het uitvoeren van de metingen en dus de betrokkenheid van de *n. trigeminus* bij CCH en bij het werkingsmechanisme van ONS kan op de volgende manier worden onderzocht.

Ten eerste kan aan het ganglion van Gasser worden gemeten. Dit kan voor en tijdens ONS. Door het verschil tussen de twee metingen bij de medicamenteus refractaire CCH-patiënten te bepalen, kan worden bepaald of de *n. trigeminus* gestimuleerd of geremd wordt door ONS. Wanneer er een afwijkende bevinding wordt gedaan aan het ganglion van Gasser en de activatie in dit ganglion dus veranderd is voor en tijdens ONS, betekent dit dat er minstens één aftakking van de *n. trigeminus* gestimuleerd of geremd wordt. Er lopen namelijk zowel motorische als sensorische fibers van de aftakkingen van de *n. trigeminus* door het ganglion van Gasser. In dat geval kan gekeken worden naar de drie aftakkingen van de *n. trigeminus*.

Aan de *n. ophthalmicus* kan een BR-meting uitgevoerd worden. Een TCD-meting is geen optie voor een valide meting aan deze zenuw.

Stimulatie dan wel remming van de *n. maxillaris* kan het minst invasief worden gemeten door het plaatsen van een peddelelektrode in de mucosa van de neus bij de uitlopers van deze zenuw. Wanneer door middel van deze methode niks gemeten wordt, zou alsnog gekozen kunnen worden voor meer invasieve metingen. Dit zijn de SNAP-metingen in het ganglion *pterygopalatinum* door middel van registrerende naaldelektroden of een geïmplanteerde registrerende elektrode. Zo kan definitief worden geconcludeerd of de activiteit van de *n. maxillaris* wel/niet wordt beïnvloed door ONS. Het zou zo kunnen zijn dat meting aan deze zenuw middels een peddelelektrode niet werkt. Deze methode is namelijk nog niet in de praktijk uitgevoerd en is op theorie gebaseerd.

Metten aan de *n. mandibularis* kan het minst invasief worden uitgevoerd door een CMAP-meting. CMAP-metingen kunnen plaatsvinden aan de *m. masseter* middels naaldelektroden of aan de *m. mylohyoideus* en de anterieure buik van de *m. digastricus* middels naald- of oppervlakte-elektroden. Wanneer hier niks gemeten wordt, zou eventueel ook nog voor een meer invasieve optie gekozen kunnen worden. Deze optie is de SNAP-meting die op dezelfde manier wordt uitgevoerd als het monitoren van de *n. alveolaris inferior* bij een BSSO-operatie. Tenslotte is een TSEP-meting een mogelijkheid om de activiteit van de *n. trigeminus* te meten.

In de tabel 3 is een overzicht gemaakt van alle besproken metingen. Hierin staat ook vermeld welke metingen wel en welke niet uitgevoerd kunnen worden.

	CAP	CMAP	SNAP	TCD	TSEP	BR
<b>N. Trigemini</b>	Aan ganglion van Gasser met naaldelektroden door techniek Härtel.					
<b>N. Ophthalmicus</b>				X (TCD-meting op verschillende tijdstippen is niet valide)	X (Er is onderzoek naar gedaan waar veranderingen in latencies te zien waren bij ECH-patiënten. Hier kan verder onderzoek naar worden gedaan, maar minder van toepassing binnen deze MDO. Dit omdat CCH-patiënten geen clusterperiodes hebben en het dus lastig is om de patient beschikbaar te hebben tijdens een aanval).	X (veranderingen in responsies komen in verschillende studies niet overeen)
<b>N. Maxillaris</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Met naaldelektroden een SNAP-meting in het ganglion <b>pterygopalatinum</b></li> <li>- Het implanteren van een registrerende elektrode aan het ganglion <b>pterygopalatinum</b></li> <li>- Een peddelektrode in de mucosa van de neus plaatsen bij de uitlopers van de n. <b>maxillaris</b>.</li> </ul>	X (TCD-meting op verschillende tijdstippen is niet valide)		
<b>N. Mandibularis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aan de m. <b>mylohyoideus</b> en <b>anteriore</b> buik van de m. <b>digastricus</b> d.m.v. oppervlakte-elektroden of met <b>subdermale</b> naaldelektroden.</li> <li>- Aan de m. <b>masseter</b> middels naaldelektrodes</li> </ul>		SNAP-meting met dezelfde methode als het monitoren van de n. <b>alveolaris inferior</b> bij een BSSO			

Tabel 3: De metingen die niet uitgevoerd kunnen worden, maar waarnaar wel is gekeken binnen dit onderzoek zijn aangegeven met een 'X'. Achter dit symbool staat een korte samenvatting van de reden hiervoor. De opties die wel kunnen worden uitgevoerd, waar binnen dit onderzoek literatuuronderzoek naar is gedaan, staan ook vermeld in de tabel. Uitvoering hiervan heeft echter niet binnen dit onderzoek plaats kunnen vinden vanwege de benodigde METC-aanvragen.

### 3.2.5. Discussie

De volgorde van uitvoering van de metingen die in de conclusie is beschreven wordt, ondanks de invasiviteit, aanbevolen. Zo hoeft namelijk maar één meting uitgevoerd te worden om de betrokkenheid van de *n. trigeminus* bij ONS te onderzoeken. Indien de *n. trigeminus* hier niet bij betrokken is, zijn metingen aan de drie aftakkingen niet nodig.

De meting aan het ganglion van Gasser is invasief, waardoor er ook eerst gekozen kan worden voor de minder invasieve metingen aan de aftakkingen. Dit betekent dat er minimaal drie metingen uitgevoerd moeten worden, namelijk één aan elke aftakking. Er kan echter niet aan de *n. ophthalmicus* worden gemeten. Wanneer er geen verandering in activatie van de *n. maxillaris* en de *n. mandibularis* wordt gemeten, kan het verband bevestigd noch ontkracht worden. In een dergelijke situatie zou een aanvullende meting aan het ganglion van Gasser vereist zijn om te bepalen of de *n. trigeminus* wordt beïnvloed door ONS. Wanneer deze meting het verband bevestigt, is het zeer waarschijnlijk dat dit verband ontstaat door de *n. ophthalmicus*. Dit verband kan dan echter niet bevestigd of ontkracht worden.

De meetvoorstellen om aan de *n. trigeminus* en de aftakkingen te meten in combinatie met ONS zijn op theorie gebaseerd en sommigen hiervan zijn nog niet uitgevoerd. Voor uitvoering van deze metingen dienen nog onderzoeksvorstellen geschreven te worden.

### 3.3. Deelvraag 3

#### 3.3.1. Inleiding

De volgende vraag dient te worden beantwoord: “Hoe kan worden onderzocht wat het gevolg is van ONS op de activiteit in relevante zenuwnetwerken in de hersenen?”

Meerdere technieken worden toegelicht om vast te kunnen stellen wat de eventuele invloed van ONS op de activiteit in cerebrale zenuwnetwerken is. Het betreft hier de volgende technieken: EEG (elektro-encefalografie), SSEP (‘somatosensory evoked potential’) en fMRI (functionele MRI). Het resultaat is een antwoord op de deelvraag in de vorm van een aanbeveling. Hierin wordt beschreven hoe de technieken kunnen worden gebruikt om te achterhalen wat het gevolg van ONS op de activiteit in relevante zenuwnetwerken is.

#### 3.3.2. Methode

Met behulp van literatuuronderzoek is er gekeken naar de toepasbaarheid van verschillende technieken voor het beantwoorden van deelvraag 3. Daarna zijn de mogelijkheden van de gevonden technieken besproken met een klinisch neurofysioloog in het Erasmus MC. Hieruit volgde de bruikbaarheid van EEG, SSEP en fMRI. Uiteindelijk is er een aanbeveling geschreven hoe door middel van EEG- en SSEP-metingen onderzoek kan worden gedaan naar invloed van ONS op de activatie van relevante hersengebieden.

#### 3.3.3. Resultaten

##### 3.3.3.1. Literatuuronderzoek

#### **Techniek 1**

Elektro-encefalografie (EEG) is een elektrofysiologische techniek waarmee door de hoge temporele resolutie kleine potentiaalverschillen kunnen worden geregistreerd. Het nadeel is dat de oorsprong van deze signalen niet kan worden gelokaliseerd.[108] Met een EEG-meting kunnen signalen van zowel corticale als subcorticale oorsprong worden opgevangen. Zo zouden door middel van EEG-metingen geactiveerde hersengebieden kunnen worden gekoppeld aan CCH. Indien er een correlatie bestaat tussen deze bepaalde hersengebieden en CCH, kan de invloed van ONS op de activiteit in deze hersengebieden worden onderzocht. De invloed van ONS op deze gebieden kan worden onderzocht met de meetmethode beschreven bij techniek 2.

#### **Techniek 2**

Een Somatosensory Evoked Potential (SSEP) meting is een soort EEG-meting, waarbij de reactie van de hersenen en zenuwbanen gemeten wordt op het moment van elektrische stimulatie van een sensorische perifere zenuw. Hiermee kan de geleidingsfunctie van perifere zenuwen en het ruggenmerg non-invasief worden getest. Dit wordt tijdens chirurgische ingrepen van het ruggenmerg of grote bloedvaten gebruikt om zo de functionaliteit van de zenuwen te bewaken.

Bij gezonde proefpersonen zijn er corticale responsen gevonden na stimulatie van de rechter *n. occipitalis major*. Er werd gestimuleerd met een frequentie van 3 Hz, een gemiddelde pulsduur van 264  $\mu$ s en een gemiddelde stimulussterkte van 4.4 mA. Het ONS-systeem is ingesteld op 60Hz, 450  $\mu$ s en 2V. SSEP-metingen zijn dus nog niet uitgevoerd met therapeutisch vergelijkbare instellingen. Daarbij moet rekening worden gehouden met de tijd na implantatie die nodig is voor het optimale effect van het ONS-systeem bij de desbetreffende patiënt wordt bereikt. De hiervoor benodigde tijd ligt tussen weken tot maanden. Tevens moet rekening worden gehouden met de invloed van CCH op de mate van SSEP-responsies na stimulatie van een perifere zenuw.[109] Vanwege de gemeten SSEP-responsies wordt verwacht dat er mogelijk ook SSEP-responsies zichtbaar zijn met het ONS-systeem als stimulator bij medicamenteus refractaire CCH-patiënten wanneer deze responsies worden vergeleken met metingen voorafgaand aan ONS.

### Techniek 3

Met behulp van functionele MRI (fMRI) kan worden bepaald waar in de hersenen een verhoogde activiteit plaatsvindt. fMRI kan mogelijk bijdragen aan het zichtbaar maken van veranderingen in de activatie van dieper gelegen hersenstructuren voor en tijdens ONS. Dit onderzoek zou kunnen plaatsvinden bij CCH-patiënten mits alle onderdelen van het ONS-systeem MRI-compatibel zijn. In de ICON-studie wordt gebruik gemaakt van een neurostimulator, waarvan alleen de batterij MRI-compatibel is. De 4-polige leads en verlengkabels die aan deze batterij verbonden zijn, zijn niet MRI-compatibel. [Overleg Medtronic, Inc. 19-06-'16] Dit maakt dat een fMRI-meting bij patiënten met dit ONS-systeem niet uitgevoerd kan worden. Er zijn echter wel nieuwe onderdelen voor een ONS beschikbaar die wel geschikt zijn voor MRI, namelijk de onderdelen van het SureScan system[110]. Het zou dus wel een optie zijn om bij patiënten met CCH, waarbij nog geen ONS-systeem is geïmplanteerd, deze nieuwe stimulators te implanteren. Dit maakt het mogelijk om in de toekomst met behulp van fMRI naar het effect van ONS op de activiteit van relevante hersengebieden te kijken.

Er wordt verwacht dat fMRI kan bijdragen aan het bepalen van het effect van ONS op de activiteit in de hersengebieden, omdat er bij CCH-patiënten zowel bij aanvang als tijdens een aanval sprake is van een hyperactieve hypothalamus.

Vanwege het niet-grootschalige gebruik van het MRI-compatibele ONS-systeem kan er beperkt onderzoek worden gedaan naar ONS met fMRI. Om deze reden wordt de fMRI, gedurende dit onderzoek, buiten beschouwing gelaten. Voor verdere verdieping in de beschreven technieken, zie bijlage 9.

#### 3.3.4. Conclusie

Om de invloed van ONS op de activiteit van de relevante hersengebieden te bepalen, kunnen EEG-metingen worden uitgevoerd. Dit onderzoek wordt in twee fasen uitgevoerd:

1. Het vergelijken van EEG's van gezonde personen met die van CCH-patiënten zonder ONS. Zo kunnen verschillen in activatie van corticale gebieden worden bepaald, waarna deze gebieden aan CCH kunnen worden gekoppeld.

2. Het vergelijken van EEG's van CCH-patiënten voor implantatie van ONS met SSEP's na implantatie van ONS. Hierbij wordt weer dezelfde patiëntengroep geïncorporeerd als bij de eerste fase. Deze patiënten krijgen een ONS-systeem geïmplanteerd, waarna weer een SSEP-meting wordt uitgevoerd. Er worden alleen metingen met ONS uitgevoerd en deze worden vergeleken met de metingen bij de patiëntengroep uit fase 1. Hierdoor kan gekeken worden of ONS mogelijk invloed heeft op de aan CCH-gecorrleerde hersengebieden. De meting met ONS moet, zoals eerder uitgelegd, weken tot maanden na implantatie van ONS plaatsvinden. Het is nuttig om de verandering van de invloed van ONS te meten tot aan het moment waarop de ONS zijn maximale effect bewerkstelligd, namelijk weken tot maanden na implantatie. Dit kan door bij de patiëntengroep op meerdere tijdstippen na implantatie een SSEP-meting uit te voeren.

De resultaten gevonden in fase 1 kunnen dus gebruikt worden voor de vergelijking die in fase 2 wordt gemaakt.

Dit onderzoek kan door middel van een observationeel dwarsdoorsnedestudie worden uitgevoerd. De patiëntengroep binnen dit onderzoek bestaat uit een groep medicamenteus refractaire CCH-patiënten. De controlegroep met gezonde proefpersonen is behalve CCH zoveel mogelijk gematched met de patiëntengroep.

#### 3.3.5. Discussie

De verwachting van het vinden van CCH-gecorrleerde corticale gebieden door middel van EEG-metingen is gebaseerd op een onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen. Bij mogelijke stimulatie van de *n. occipitalis* van CCH-patiënten kunnen corticale responsies worden beïnvloed door de CCH. Zo is niet met zekerheid de invloed van ONS te bepalen. Daarnaast verschilt de frequentie, duur en sterkte van de stimulus die in dit

onderzoek worden gebruikt met de instellingen van het ONS-systeem. Zo is er niet met zekerheid te zeggen dat, met de instellingen van ONS, corticale responsies kunnen worden gemeten. Door uitvoering van dit onderzoek wordt hier meer duidelijkheid over verkregen.

Wanneer uit de eerste fase een negatieve uitkomst wordt verkregen, en er dus geen aan CCH-gecorrleerde hersengebieden worden gevonden, kan de tweede fase van dit onderzoek nog wel worden uitgevoerd. In dat geval moet bij een SSEP-meting met ONS naar activiteitveranderingen in de algehele cortex worden gekeken. Wanneer deze SSEP-metingen worden vergeleken met de EEG's uit de eerste fase, kan worden bepaald of ONS invloed uitoefent op bepaalde hersengebieden.

## 4. Conclusie

De hoofdvraag in deze MDO was als volgt: “Wat is het mechanisme achter het mogelijke therapeutisch effect van ‘Occipital Nerve Stimulation’ (ONS) bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn?”

Op deze vraag kan binnen deze MDO vanwege de beperkte tijd geen antwoord worden verkregen. De hypothese die voorafgaand aan deze MDO is opgesteld, kan dus nog niet worden bevestigd dan wel ontkracht. Wel kunnen er aanbevelingen worden gedaan op het gebied van meetmethoden om zo de verschillende onderdelen van het werkingsmechanisme van ONS te bepalen.

In eerste instantie kan een SNAP-meting aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3 worden uitgevoerd. Zo kan de eventuele stimulatie van de *n. occipitalis* door ONS worden gemeten. Er kan hierbij geen onderscheid worden gemaakt in stimulatie van de *n. occipitalis major, minor* en *tertius*.

Wanneer stimulatie van de *n. occipitalis* is bevestigd, kan vervolgens onderzoek worden gedaan naar de invloed van ONS op de *n. trigeminus*. Hiervoor zijn verschillende meetmethoden beschikbaar. Het advies is om in eerste instantie de eventuele invloed van ONS op het ganglion van Gasser te meten. Hierdoor kan namelijk worden geconcludeerd of ONS wel of geen invloed uitoefent op de *n. trigeminus*. Wanneer dit niet zo blijkt te zijn, is metingen aan aftakkingen van de *n. trigeminus* niet van belang. Indien dit wel zo blijkt te zijn, kunnen vervolgens metingen aan de *n. maxillaris* en de *n. mandibularis* worden uitgevoerd. Zo kan worden bepaald via welke aftakkingen de invloed van ONS op de *n. trigeminus* verloopt.

Tot slot kunnen door uitvoering van EEG-metingen relevante hersengebieden worden gekoppeld aan medicamenteus refractaire CCH-patiënten. Vervolgens kunnen SSEP-metingen worden uitgevoerd om de invloed van ONS op activatie van deze hersengebieden te bepalen.

## 5. Discussie

Het is niet mogelijk om tijdens een CCH-aanval de voorgestelde metingen uit te voeren. Zo is de mogelijke invloed van een aanval op de *n. trigeminus* en relevante hersengebieden niet te meten. De vergelijking tussen CCH-patiënten en gezonde proefpersonen zou om deze reden niet betrouwbaar kunnen zijn.

Daarnaast zou het kunnen zijn dat craniële vasodilatatie alleen aanwezig is gedurende een CCH-aanval. In dit geval heeft deze vasodilatatie buiten een aanval geen effect op de *n. trigeminus* en/of aftakkingen. Dit houdt in dat er alleen een verandering in activatie van deze zenuw kan worden gemeten als dit gedurende en buiten een CCH-aanval wordt gedaan. Het is hierdoor mogelijk dat ONS alleen tijdens een CCH-aanval waarschijnlijk via het trigeminocervicale complex een verandering veroorzaakt in het trigeminovasculaire systeem.

Aan de hand van dit onderzoek kan de behandeling voor CCH-patiënten met ONS geoptimaliseerd worden door de verkregen kennis over het mogelijke therapeutische effect van ONS. Wellicht kan op basis hiervan het percentage van succesvolle behandelingen met ONS vergroot worden.



## 6. Referenties

- [1] L. A. Wilbrink, O. P. Teernstra, J. Haan, E. W. van Zwet, S. M. Evers, G. H. Spincemaille, P. H. Veltink, W. Mulleners, R. Brand, F. J. Huygen, R. H. Jensen, K. Paemeleire, P. J. Goadsby, V. Visser-Vandewalle, and M. D. Ferrari, "Occipital nerve stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON study: Rationale and protocol of a randomised trial," *Cephalalgia*, vol. 33, no. 15, pp. 1238–1247, Nov. 2013.
- [2] M. S. Matharu and P. J. Goadsby, "Trigeminal autonomic cephalgias," *Neurology in Practice*, vol. 72, no. 2. 2002.
- [3] P. Torelli and G. C. Manzoni, "Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature.," *Funct. Neurol.*, vol. 18, no. 4, pp. 205–210, 2003.
- [4] A. Bahra, A. May, and P. J. Goadsby, "Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications," *Neurology*, vol. 58, no. 3, pp. 354–361, Feb. 2002.
- [5] A. Bahra, A. May, and P. J. Goadsby, "Cluster headache: clinical features and therapeutic options.," *Neurology*, pp. 354–361, 2002.
- [6] "Patiëntenvoorlichting Clusterhoofdpijn (of ook Neuralgie van Horton)." [Online]. Available: <https://www.neurologie.nl/publiek/patientenvoorlichting/clusterhoofdpijn>.
- [7] T. P. Jürgens, C. Gaul, A. Lindwurm, T. Dresler, Y. Paelecke-Habermann, T. Schmidt-Wilcke, R. Lürding, K. Henkel, and E. Leinisch, "Impairment in episodic and chronic cluster headache," *Cephalalgia*, p. 12, 2010.
- [8] M. Fischera, M. Marziniak, I. Gralow, and S. Evers, "The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies.," *Cephalalgia*, vol. 28, no. 6, pp. 614–8, Jun. 2008.
- [9] I. Favier and M. D. F. J. Haan, "Trigeminaire autonome cefalalgie : drie vormen van eenzijdige , kortdurende hoofdpijn met faciale autonome verschijnselen," *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, vol. 152, no. 3, pp. 139–142, 2008.
- [10] J. S. H. A. Koopman, J. P. Dieleman, F. J. Huygen, M. de Mos, C. G. M. Martin, and M. C. J. M. Sturkenboom, "Incidence of facial pain in the general population.," *Pain*, vol. 147, no. 1–3, pp. 122–7, Dec. 2009.
- [11] S. W. Broner and J. M. Cohen, "Epidemiology of cluster headache," *Curr. Pain Headache Rep.*, vol. 13, no. 2, pp. 141–146, Apr. 2009.
- [12] R. M. Jensen, A. Lyngberg, and R. H. Jensen, "Burden of Cluster Headache," *Cephalalgia* , vol. 27 , no. 6 , pp. 535–541, Jun. 2007.
- [13] D. D. Mitsikostas, L. Edvinsson, R. H. Jensen, Z. Katsarava, C. Lampl, A. Negro, V. Osipova, K. Paemeleire, A. Siva, D. Valade, and P. Martelletti, "Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation," *J. Headache Pain*, vol. 15, no. 1, pp. 1–4, 2014.
- [14] O. Mueller, H.-C. Diener, P. Dammann, K. Rabe, V. Hagel, U. Sure, and C. Gaul, "Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: A critical analysis of direct treatment costs and complications," *Cephalalgia*, vol. 33, no. 16, pp. 1283–1291, Dec. 2013.
- [15] G. Lambru and M. S. Matharu, "Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes," *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 5, no. 1, pp. 57–67, 2012.
- [16] M. Torkamani, L. Ernst, L. S. Cheung, G. Lambru, M. Matharu, and M. Jahanshahi, "The Neuropsychology of Cluster Headache: Cognition, Mood, Disability, and Quality of Life of Patients With Chronic and Episodic Cluster Headache," *Headache*, vol. 55, no. 2. Oxford, UK, pp. 287–300, Feb-2015.
- [17] T. D. Rozen and R. S. Fishman, "Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden.," *Headache*, vol. 52, no. 1, pp. 99–113, Jan. 2012.
- [18] D. K. van Boxem, "Infiltratie nervus occipitalis (achterhoofdszenuw)," *SJK anesthesie pijncentrum*, 2014. [Online]. Available: <http://www.sjk.be/patienten/patientenbrochures/Pages/Infiltratie-nervus-occipitalis-%28achterhoofdszenuw%29.aspx>.
- [19] Dorland, "Nervus," in *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 32nd ed., Elsevier Saunders, 2012, p. 1253.
- [20] R. Whitaker, "Cervical plexus." [Online]. Available: <http://www.instantanatomy.net/headneck/nerves/somatic/cervicalplexus.html>.
- [21] J. Van Zundert, F. Huygen, and J. P. Prof, "Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding pijnbestrijding , gebaseerd op klinische," in *Pijn Kennis Centrum Maastricht, 2009*, 2009, pp. 41, 73 94, 96, 170 en 178.
- [22] W. J. Kemp, R. S. Tubbs, and A. A. Cohen-Gadol, "The innervation of the scalp: A comprehensive review including anatomy, pathology, and neurosurgical correlates," *Surgical Neurology International*, vol. 2. India, 2011.
- [23] H. Gray, "The sympathetic nerves," in *Gray's anatomy*, 40th ed., S. Standring, Ed. Elsevier Limited, 2008, p. 1858.
- [24] M. Schünke, "Prometheus deel 3: Hoofd en zenuwstelsel," Bohn Stafleu van Loghum, 2003, pp. 17, 76, 97.
- [25] A. M. R. Agur, A. F. Dalley, and J. C. B. Grant, "Grant's Atlas of Anatomy," Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013, pp. 522, 640, 760, 761, 780.
- [26] J. A. Baart and H. S. Brand, *Lokale anesthesie in de tandheelkunde*. Bohn Stafleu van Loghum, 2015.

- [27] A. J. Bennett, D. G. Wastell, G. R. Barker, C. W. Blackburn, and J. P. Rood, "Trigeminal somatosensory evoked potentials. A review of the literature as applicable to oral dysaesthesias," *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 16, no. 4, pp. 408–415, 1987.
- [28] R. S. Tubbs, E. Rizk, M. M. Shoja, M. Loukas, N. Barbaro, and R. J. Spinner, *Nerves and Nerve Injuries: Vol 1: History, Embryology, Anatomy, Imaging, and Diagnostics*. Elsevier Science, 2015.
- [29] P. J. Goadsby, "Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia," *Lancet Neurol.*, vol. 1, no. 4, pp. 251–257, Aug. 2002.
- [30] A. May, "Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management.," *Lancet (London, England)*, vol. 366, no. 9488, pp. 843–55, Jan. 2005.
- [31] M. Ranson, J. Pope, and T. Deer, *Reducing Risks and Complications of Interventional Pain Procedures: A Volume in the Interventional and Neuromodulatory Techniques for Pain Management Series*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [32] A. Charles, "Headache Currents," *Headache Curr.*, pp. 697–705.
- [33] International Headache Society, "Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias," *IHS classification ICHD-2*, 2005. [Online]. Available: [http://ihs-classification.org/en/02\\_klassifikation/02\\_teil1/03.01.00\\_cluster.html](http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/02_teil1/03.01.00_cluster.html).
- [34] E. Iacovelli, G. Coppola, E. Tinelli, F. Pierelli, and F. Bianco, "Neuroimaging in cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias," *J. Headache Pain*, vol. 13, no. 1, pp. 11–20, Jan. 2012.
- [35] D. Magis, P. Gérard, and J. Schoenen, "Invasive occipital nerve stimulation for refractory chronic cluster headache: what evolution at long-term? Strengths and weaknesses of the method," *J. Headache Pain*, vol. 17, no. 1, pp. 1–5, 2016.
- [36] K. T. Moon, "Is high-flow oxygen effective for treatment of cluster headaches?," *Am. Fam. Physician*, vol. 82, no. 3, p. 284, 2010.
- [37] M. D. A. C. A. M. L. – van der Zande, "Welke medicijnen worden gebruikt bij clusterhoofdpijn?," *KNMP*, 2014. [Online]. Available: <http://www.apotheek.nl/klachten-ziektes/clusterhoofdpijn#welke-medicijnen-worden-gebruikt-bij-clusterhoofdpijn>. [Accessed: 22-Apr-2016].
- [38] L. Vlamincck, "DE BEHANDELING VAN TRIGEMINUSNEURALGIE BIJ DE MENS : TOEKOMSTPERSPECTIEVEN VOOR HET PAARD ? Door," *Nora ZUCKA*, 2015.
- [39] G. Lamburu and M. S. Matharu, "Peripheral neurostimulation in primary headaches.," *Neurol. Sci.*, vol. 35 Suppl 1, no. SUPPL. 1, pp. 77–81, May 2014.
- [40] T. L. Trentman and R. S. Zimmerman, "Occipital nerve stimulation: technical and surgical aspects of implantation.," *Headache*, vol. 48, no. 2, pp. 319–27, Feb. 2008.
- [41] D. K. Baheti, S. Bakshi, S. Gupta, and R. P. Gehdoo, *Interventional Pain Management: A Practical Approach*. Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited, 2016.
- [42] D. D. Kim, R. Vakharya, H. R. Kroll, and A. Shuster, "Rates of lead migration and stimulation loss in spinal cord stimulation: a retrospective comparison of laminotomy versus percutaneous implantation," *Pain Physician*, vol. 14, no. 6, p. 513–524, 2011.
- [43] Medtronic, "1x4 Percutaneous Leads." [Online]. Available: <https://professional.medtronic.com/pt/neuro/scs/prod/1x4-percutaneous-leads/index.htm#.V16nbSiLSM8>.
- [44] P. J. Slotty, G. Bara, and J. Vesper, "The surgical technique of occipital nerve stimulation," *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 157, no. 1, pp. 105–108, Jan. 2015.
- [45] A. Franzini, G. Messina, M. Leone, and G. Broggi, "Occipital nerve stimulation (ONS). Surgical technique and prevention of late electrode migration," *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 151, no. 7, pp. 861–865, Jul. 2009.
- [46] McGill University, "The McGill Physiology Virtual Laboratory." [Online]. Available: <http://www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/default.htm>.
- [47] J. Daube and D. Rubin, "Normal SNAPs," in *Clinical Neurophysiology*, 3rd ed., Oxford University Press, 2009, p. 675.
- [48] J. Daube and D. Rubin, "Methods of study of SNAPs," in *Clinical Neurophysiology*, 3rd ed., Oxford University Press, 2009, p. 675.
- [49] G. Kamen and D. Gabriel, *Essentials of Electromyography*. Human Kinetics 10%.
- [50] J. Daube and D. Rubin, "Recording the potential," in *Clinical Neurophysiology*, 3rd ed., Oxford University Press, 2009, p. 675.
- [51] N. M. El Sekily and I. H. Zedan, "Surgical anatomy of greater occipital nerve and its relation to occipital artery," *Alexandria J. Med.*, vol. 51, no. 3, pp. 199–206, Sep. 2015.
- [52] V. Nekhendzy, "Eliciting analgesia by transcranial electrical stimulation." Google Patents, 2011.
- [53] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessel, S. A. Siegelbaum, and A. J. Hudspeth, "Nerve Cells, Neural Circuitry, and Behavior," in *Principles of neural science*, 5th ed., The McGraw-Hill Companies, Inc, 2013, p. 1760.
- [54] D. Purves, G. J. Augustine, and D. Fitzpatrick, "Lower Motor Neuron Circuit and Motor Control," in *Neuroscience*, 2nd ed., Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2001.
- [55] K. W. Horch and G. S. Dhillon, "Transversely implanted intrafascicular electrodes," in *Neuroprosthetics Theory and Practice*, Illustrate., K. W. Horch and G. S. Dhillon, Eds. World Scientific, 2004, p. 1261.
- [56] T. S. Canale and J. H. Beaty, "Cervical Discography," in *Campbell's Operative Orthopaedics*, 12th ed., Elsevier Health Sciences, 2012, p. 4166.
- [57] J. Van Zundert, M. Huntoon, J. Patijn, A. Lataster, N. Mekhail, and M. Van Kleef, "4. Cervical Radicular Pain," *Pain Pract.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–17, 2010.

- [58] Ronald J. Ignelzi and Judith K. Nyquist, "Direct effect of electrical stimulation on peripheral nerve evoked activity: implications in pain relief," *J. Neurosurg.*, vol. 45, no. 2, pp. 159–165, 1976.
- [59] Q.-P. Ma and R. Hargreaves, "Localization of N-methyl-d-aspartate NR2B subunits on primary sensory neurons that give rise to small-caliber sciatic nerve fibers in rats," *Neuroscience*, vol. 101, no. 3, pp. 699–707, Nov. 2000.
- [60] R. Kakigi, H. Shibasaki, and A. Ikeda, "Pain-related somatosensory evoked potentials following CO<sub>2</sub> laser stimulation in man," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect.*, vol. 74, no. 2, pp. 139–146, Mar. 1989.
- [61] S. A. Kim, B. H. Lee, J. H. Bae, K. J. Kim, S. C. Steffensen, Y.-H. Ryu, J. W. Leem, C. H. Yang, and H. Y. Kim, "Peripheral Afferent Mechanisms Underlying Acupuncture Inhibition of Cocaine Behavioral Effects in Rats," *PLoS One*, vol. 8, no. 11, 2013.
- [62] D. J. Matson, D. T. Hamamoto, H. Bregman, M. Cooke, E. F. DiMauro, L. Huang, D. Johnson, X. Li, J. McDermott, C. Morgan, B. Wilenkin, A. B. Malmberg, S. I. McDonough, and D. A. Simone, "Inhibition of Inactive States of Tetrodotoxin-Sensitive Sodium Channels Reduces Spontaneous Firing of C-Fiber Nociceptors and Produces Analgesia in Formalin and Complete Freund's Adjuvant Models of Pain," *PLoS ONE*, vol. 10, no. 9. San Francisco, CA USA, 2015.
- [63] F. Buchthal and A. Rosenfalck, "Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves," *Brain Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 110, 122, Nov. 1966.
- [64] M. S. Devanandan, S. Ghosh, and E. A. Simoes, "Myelinated fibers of the deep branch of the ulnar nerve at the wrist in bonnet monkeys (*Macaca radiata*) and some of its branches to the hand.," *Anat. Rec.*, vol. 197, no. 4, pp. 387–396, Aug. 1980.
- [65] M. OKAMOTO, M. ABE, H. SHIRAI, and N. UEDA, "Morphology and Dynamics of the Ulnar Nerve in the Cubital Tunnel: Observation by ultrasonography," *J. Hand Surg. (British Eur. Vol.)*, vol. 25, no. 1, pp. 85–89, Feb. 2000.
- [66] K. van Nugteren and D. Winkel, *Onderzoek en behandeling van elleboog en onderarm*. Bohn Stafleu van Loghum, 2012.
- [67] Blaine S. Nashold Jr., Janice Ovelmen-Levitt, Robbin Sharpe, and Alfred C. Higgins, "Intraoperative evoked potentials recorded in man directly from dorsal roots and spinal cord," *J. Neurosurg.*, vol. 62, no. 5, pp. 680–693, 1985.
- [68] R. S. Tubbs, M. M. Ortazavi, M. Loukas, A. V. D'Antoni, M. M. Shoja, J. J. Chern, and A. A. Cohen-Gadol, "Anatomical study of the third occipital nerve and its potential role in occipital headache/neck pain following midline dissections of the craniocervical junction," *J. Neurosurg. Spine*, vol. 15, no. 1, pp. 71–75, Jul. 2011.
- [69] M. D. Mann, "The Nervous System In Action," 2011. [Online]. Available: <http://michaeldmann.net/mann12.html>.
- [70] A. M. R. Agur, A. F. Dalley, and J. C. B. Grant, "Suboccipital region II," in *Grant's Atlas of Anatomy*, 13th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p. 887.
- [71] D. K. Hartline and D. R. Colman, "Rapid Conduction and the Evolution of Giant Axons and Myelinated Fibers," *Curr. Biol.*, vol. 17, no. 1, pp. R29 – R35, 2007.
- [72] P. dr. F.J.P.M Huygen and mw. drs. M. S. Boer, "Overleg Erasmus MC 31-05-2016," 2016.
- [73] D. Magis, M. Allena, M. Bolla, V. De Pasqua, J.-M. Rémacle, and J. Schoenen, "Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study.," *Lancet. Neurol.*, vol. 6, no. 4, pp. 314–21, Apr. 2007.
- [74] Z. Katsarava, N. Giffin, H.-C. Diener, and H. Kaube, "Abnormal Habituation of 'nociceptive' Blink Reflex in Migraine—Evidence for Increased Excitability of Trigeminal Nociception," *Cephalalgia*, vol. 23, no. 8, pp. 814–819, Oct. 2003.
- [75] E. E. Uemura, *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology*. Wiley, 2015.
- [76] K. L. Moore, A. F. Dalley, and A. M. R. Agur, "Nerves of the face and scalp," in *Clinically oriented anatomy*, Sixth, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010, p. 1134.
- [77] E. A. Karol, A. Pérez, G. Cueto, and B. Karol, "Reducing unnecessary morbidity from percutaneous thermocoagulation in the treatment of trigeminal neuralgia—Part C: a starting point for a somatotopic map of the human gasserian ganglion," *Neurol. Res.*, vol. 27, no. 8, pp. 835–842, Dec. 2005.
- [78] G. R. Nugent and B. Berry, "Trigeminal neuralgia treated by differential percutaneous radiofrequency coagulation of the Gasserian ganglion.," *J. Neurosurg.*, vol. 40, no. 4, pp. 517–523, Apr. 1974.
- [79] C. Gate, "Beandering ganglion van Gasser." [Online]. Available: [http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/B9781416053163001647\\_f161-001-97814160531631.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/B9781416053163001647_f161-001-97814160531631.jpg).
- [80] T. L. Tewfik and A. D. Meyers, "n. ophthalmicus en omliggende vaten." [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/1873373-overview#a2>.
- [81] LUMC, "De fysiologie van de bloedstroom." [Online]. Available: [http://coo.lumc.nl/div1/lumc\\_hlk\\_ond/Vaat/fysiolog.htm](http://coo.lumc.nl/div1/lumc_hlk_ond/Vaat/fysiolog.htm). [Accessed: 10-Jun-2016].
- [82] Y. H. Sohn, G. W. Kim, and J. S. Kim, "Do hematocrit and serum fibrinogen influence transcranial Doppler measurements?," *J. Korean Med. Sci.*, vol. 12, no. 5, pp. 405–408, Oct. 1997.
- [83] R. G. Ackerstaff, R. W. Keunen, W. van Pelt, A. D. van Swijndregt, and T. Stijnen, "Influence of biological factors on changes in mean cerebral blood flow velocity in normal ageing: a transcranial Doppler study," *Neurol. Res.*, vol. 12, no. 3, p. 187—191, Sep. 1990.
- [84] Z. Stajčić and L. Todorović, "Blocks of the foramen rotundum and the oval foramen: a reappraisal of extraoral maxillary and mandibular nerve injections," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 35, no. 5, pp. 328–

- 333, Oct. 1997.
- [85] T. H. Thygesen, L. Baad-Hansen, and P. Svensson, "Sensory action potentials of the maxillary nerve: a methodologic study with clinical implications.," *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 67, no. 3, pp. 537–42, Mar. 2009.
- [86] T. P. Jurgens, J. Schoenen, J. Rostgaard, S. Hillerup, M. J. Lainez, A. T. Assaf, A. May, and R. H. Jensen, "Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: Expert consensus on patient selection and standards of care," *Cephalalgia*, vol. 34, no. 13, pp. 1100–1110, Nov. 2014.
- [87] J. Schoenen, R. H. Jensen, M. Lanteri-Minet, M. J. Lainez, C. Gaul, A. M. Goodman, A. Caparso, and A. May, "Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study," *Cephalalgia*, vol. 33, no. 10, pp. 816–830, Jul. 2013.
- [88] K. H. Levin and H. Lüders, *Comprehensive Clinical Neurophysiology*. W.B. Saunders, 2000.
- [89] M. J. Z. en M. J. A. M. van P. B.U. Kleine, "Basiskennis elektrofysiologie," .
- [90] R. J. Kaplan, "Electrodiagnosis," in *Physical Medicine and Rehabilitation Review*, Second., R. J. Kaplan, Ed. McGraw-Hill Medical Pub., 2006, p. 507.
- [91] E. C. Wolters and H. J. Groenewegen, *Neurologie: Structuur, Functie En Dysfunctie Van Het Zenuwstelsel*. Bohn Stafleu Van Loghum, 2006.
- [92] britannica, "Anterior neck muscles," 2016. [Online]. Available: <http://www.britannica.com/science/human-muscle-system>.
- [93] G. J. Parry and S. Clarke, "Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease.," *Muscle Nerve*, vol. 11, no. 2, pp. 103–107, Feb. 1988.
- [94] T. Kurt, N. Gürgör, Y. Seçil, N. Yıldız, and C. Ertekin, "Electrophysiologic identification and evaluation of stylohyoid and posterior digastricus muscle complex," *J. Electromyogr. Kinesiol.*, vol. 16, no. 1, pp. 58–65, 2006.
- [95] U. D. Schmid, A. R. Møller, and J. Schmid, "The excitation site of the trigeminal nerve to transcranial magnetic stimulation varies and lies proximal or distal to the foramen ovale: An intraoperative electrophysiological study in man," *Neurosci. Lett.*, vol. 141, no. 2, pp. 265–268, Jul. 1992.
- [96] T. I. Motion, "Bilateral Sagittal Split Ramus Osteotomy (BSSO)." [Online]. Available: <http://www.therapyinmotion.net/wp-content/uploads/2012/03/TMJ-Bilateral-Sagittal-Split-Ramus-Osteotomy-BSSO.pdf>.
- [97] T. Teerijoki-Oksa, S. K. Jääskeläinen, K. Forssell, H. Forssell, K. Vähätalo, T. Tammissalo, and A. Virtanen, "Risk factors of nerve injury during mandibular sagittal split osteotomy," *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 31, no. 1, pp. 33–39, 2002.
- [98] S. K. Jääskeläinen, T. Teerijoki-okska, K. Forssell, K. Vähätalo, J. K. Peltola, and H. Forssell, "Intraoperative monitoring of the inferior alveolar nerve during mandibular sagittal-split osteotomy," *Muscle Nerve*, vol. 23, no. 3, pp. 368–375, Mar. 2000.
- [99] S. K. Jääskeläinen, J. K. Peltola, K. Forssell, and K. Vähätalo, "Evaluating function of the inferior alveolar nerve with repeated nerve conduction tests during mandibular sagittal split osteotomy," *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 53, no. 3, pp. 269–279, 1995.
- [100] J. A. van Vliet, A. A. Vein, S. le Cessie, M. D. Ferrari, J. G. van Dijk, and on behalf of the D. R. research group, "Reproducibility and Feasibility of Neurophysiological Assessment of the Sensory Trigeminal System for Future Application To Paroxysmal Headaches," *Cephalalgia* , vol. 22 , no. 6 , pp. 474–481, Jul. 2002.
- [101] S. Sur and V. K. Sinha, "Event-related potential: An overview," *Ind. Psychiatry J.*, vol. 18, no. 1, pp. 70–73, 2009.
- [102] G. A. Cavalcanti, H. Bruschini, G. M. Manzano, K. F. Nunes, L. M. Giuliano, J. A. Nobrega, and M. Srougi, "Pudendal somatosensory evoked potentials in normal women," *Int. braz j urol*, vol. 33, no. 6, pp. 815–821, Dec. 2007.
- [103] M. A. Franceschini, I. Nissilä, W. Wu, S. G. Diamond, G. Bonmassar, and D. A. Boas, "Coupling between somatosensory evoked potentials and hemodynamic response in the rat," *Neuroimage*, vol. 41, no. 2, pp. 189–203, Jun. 2008.
- [104] J. A. van Vliet, A. A. Vein, S. Le Cessie, M. D. Ferrari, and J. G. van D. for the D. R. R. Group, "Impairment of Trigeminal Sensory Pathways in Cluster Headache," *Cephalalgia* , vol. 23 , no. 6 , pp. 414–419, Jul. 2003.
- [105] P. M. Conn, "Neuroscience in Medicine," Humana Press, 2008, p. 289.
- [106] N. V Kulkarni, "Clinical Anatomy (A Problem Solving Approach), Second Edition," Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited, 2011, p. 390.
- [107] W. Platzer, M. Frotscher, and W. Kahle, *Taschenatlas Anatomie*, no. v. 3. Thieme, 2009.
- [108] L. M. Chen, "Imaging of pain.," *Int. Anesthesiol. Clin.*, vol. 45, no. 2, pp. 39–57, Jan. 2007.
- [109] T. P. Jürgens, V. Busch, O. Opatz, W. J. Schulte-Mattler, and A. May, "Low-Frequency Short-Time Nociceptive Stimulation of the Greater Occipital Nerve does not Modulate the Trigeminal System," *Cephalalgia* , vol. 28 , no. 8 , pp. 842–846, Aug. 2008.
- [110] "SureScan System."
- [111] S. W. Mosser, B. Guyuron, J. E. Janis, and R. J. Rohrich, "The anatomy of the greater occipital nerve: implications for the etiology of migraine headaches.," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 113, no. 2, pp. 693–700, Feb. 2004.
- [112] P. Magown, R. Garcia, I. Beauprie, and I. M. Mendez, "Occipital Nerve Stimulation for Intractable Occipital Neuralgia: An Open Surgical Technique," in *Clinical Neurosurgery*, 2009.

- [113] K. V Slavin, *Peripheral Nerve Stimulation*. S. Karger AG, 2011.
- [114] H. Feneis and W. Dauber, "Cranial Bones," in *Pocket Atlas of Human Anatomy*, Fourth., Stuttgart: Thieme, 2000, p. 510.
- [115] I. Ducic, "Hoofd Het hoofd – bij mensen veruit aan ' kop ," pp. 1–16.
- [116] K. S. Dash, J. E. Janis, and B. Guyuron, "The Lesser and Third Occipital Nerves and Migraine Headaches," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 115, no. 6, 2005.
- [117] A. L. I. F. K. Risht and M. U. M. H. Usain, "The suboccipital cavernous sinus ´," vol. 86, pp. 252–262, 1997.
- [118] prof. dr. J. M. K. Hesselink, "Zenuwfunctie, zenuwvezel dikte en diagnose," 2010. .
- [119] G. J. Versteegen and M. Wijhe, *Diagnostiek en behandeling van pijn*. Bohn Stafleu van Loghum, 2011.
- [120] "Pijn." [Online]. Available: <http://www.wikifysio.nl/index.php/Pijn>.
- [121] D. B. van Cranenburgh, "PIJN II: GELEIDING EN VERWERKING," in *SCHEMA'S FYSIOLOGIE*, 1997.
- [122] M. E. Dexter, "The Nerve Impulse Seen from Outside," 2000. [Online]. Available: <http://www.bio.fsu.edu/easton/topic15.html>.
- [123] R.- Wildcat, "Product Specifications," pp. 2–4, 2012.
- [124] Centraal Bureau voor de Statistiek [NL], "Nederland telt 17 miljoen inwoners." [Online]. Available: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2016/12/nederland-telt-17-miljoen-inwoners>.
- [125] D. Magis, P.-Y. Gerardy, J.-M. Remacle, and J. Schoenen, "Sustained Effectiveness of Occipital Nerve Stimulation in Drug-Resistant Chronic Cluster Headache," *Headache J. Head Face Pain*, vol. 51, no. 8, pp. 1191–1201, 2011.
- [126] T. J. Schwedt, D. W. Dodick, J. Hentz, T. L. Trentman, and R. S. Zimmerman, "Occipital Nerve Stimulation for Chronic Headache—Long-Term Safety and Efficacy," *Cephalalgia* , vol. 27 , no. 2 , pp. 153–157, Feb. 2007.
- [127] T. L. Trentman, R. S. Zimmerman, N. Seth, J. G. Hentz, and D. W. Dodick, "Stimulation Ranges, Usage Ranges, and Paresthesia Mapping During Occipital Nerve Stimulation," *Neuromodulation Technol. Neural Interface*, vol. 11, no. 1, pp. 56–61, 2008.
- [128] J. Kimura, *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Oxford University Press, 2013.
- [129] A. Sato, Y. Sato, and H. Suzuki, "Aging effects on conduction velocities of myelinated and unmyelinated fibers of peripheral nerves," *Neurosci. Lett.*, vol. 53, no. 1, pp. 15–20, 1985.
- [130] A. I. Mehta, R. Babu, R. Sharma, I. O. Karikari, B. H. Grunch, T. R. Owens, V. J. Agarwal, J. H. Sampson, S. P. Lad, A. H. Friedman, M. Kuchibhatla, C. A. Bagley, and O. N. Gottfried, "Thickness of Subcutaneous Fat as a Risk Factor for Infection in Cervical Spine Fusion Surgery," *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 95, no. 4, pp. 323–328, Feb. 2013.
- [131] C. C. M. O. (CCMO), "Standaardonderzoeksdossier." [Online]. Available: <http://www.ccmo.nl/nl/standaardonderzoeksdossier-1>.
- [132] C. C. M. O. (CCMO), "SUSARs." [Online]. Available: <http://www.ccmo.nl/nl/susars?568ba633-c080-4513-917c-417fc35ff8ba>.
- [133] D. Fontaine, J. Christophe Sol, S. Raoul, N. Fabre, G. Geraud, C. Magne, C. Sakarovitch, and M. Lanteri-Minet, "Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation," *Cephalalgia*, vol. 31, no. 10, pp. 1101–1105, Jul. 2011.
- [134] O. Mueller, H.-C. Diener, P. Dammann, K. Rabe, V. Hagel, U. Sure, and C. Gaul, "Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications.," *Cephalalgia*, vol. 33, no. 16, pp. 1283–1291, Dec. 2013.
- [135] D. Magis, A. Vigano, S. Sava, T. S. d'Elia, J. Schoenen, and G. Coppola, "Pearls and pitfalls: Electrophysiology for primary headaches," *Cephalalgia* , vol. 33 , no. 8 , pp. 526–539, Jun. 2013.
- [136] R. Derby, S.-H. Lee, B.-J. Kim, Y. Chen, and K. S. Seo, "Complications following cervical epidural steroid injections by expert interventionalists in 2003," *Pain Physician*, vol. 7, no. 4, pp. 445–449, 2004.
- [137] R. Drake, A. W. Vogl, and A. W. M. Mitchell, *Gray's Anatomy for Students*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [138] K. N. Gelatt, *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Wiley, 2013.
- [139] M. Stacy R. Chichester, RDH, "Anatomy & Histology of the Gingiva and Basic Oral Hygiene." [Online]. Available: <http://www.dentalcare.com/en-US/dental-education/continuing-education/ce103/ce103.aspx?ModuleName=coursecontent&PartID=2&SectionID=-1>.
- [140] M. Anniko, M. Bernal-Sprekelsen, V. Bonkowsky, P. Bradley, and S. Iurato, *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [141] "THE TRIGEMINAL NERVE (CN V)." [Online]. Available: <http://teachmeanatomy.info/head/cranial-nerves/trigeminal-nerve/>.
- [142] M. J. A. M. van Putten, "Essentials of Neurophysiology: Basic Concepts and Clinical Applications for Scientists and Engineers," Springer Berlin Heidelberg, 2010, pp. 10–23, 41–42, 46–47, 54–59.
- [143] J. K. Kroger, "Electroencephalography Principles," *Department of psychology, New Mexico State University*, 2014. [Online]. Available: <http://www-psych.nmsu.edu/~jkroger/lab/principles.html>.
- [144] R. Astarloa, L. Gila, and J. M. Gobernado, "Cluster Headache and Intercalated Seizures in a Young Man: Therapeutic Effectiveness of Flunarizine," *Headache J. Head Face Pain*, vol. 29, no. 6, pp. 377–378, 1989.
- [145] D. L. Schomer and F. L. da Silva, "Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields," Wolters Kluwer Health, 2012, p. 462.

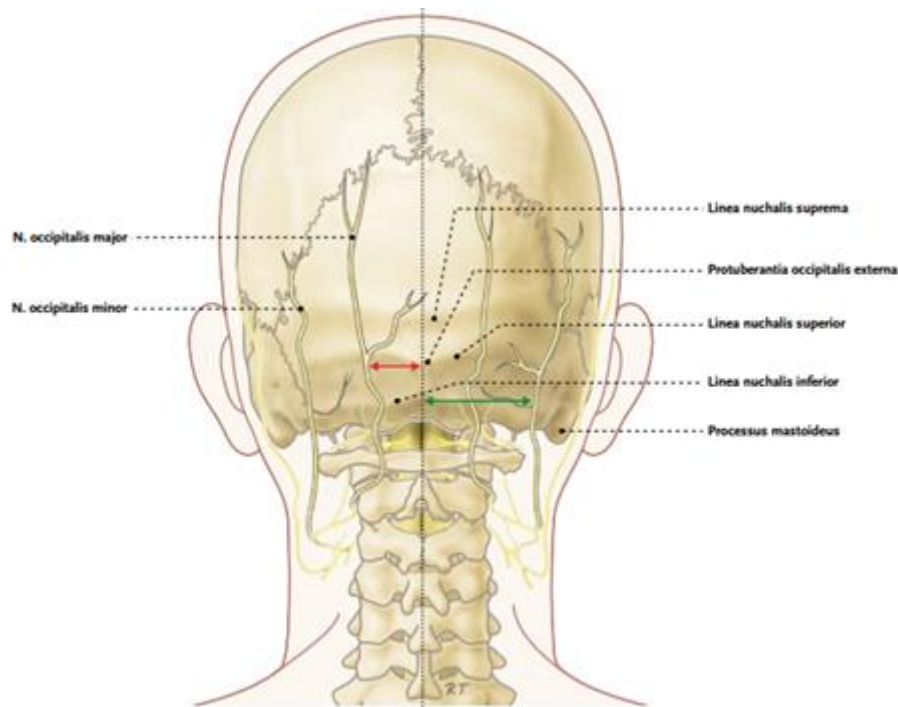
- [146] F. Maignière, T. Allison, C. Babiloni, H. Buchner, A. a. Eisen, D. S. Goodin, S. J. Jones, R. Kakigi, S. Matsuoka, M. Nuwer, P. M. Rossini, and H. Shibasaki, "Somatosensory evoked potentials," *Recomm. Pract. Clin. Neurophysiol. Guidel. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, pp. 79–90, 1999.

## 7. Bijlagen

### 7.1. Bijlage 1: Anatomie algemeen

#### N. occipitalis major

De plek waar de *n. occipitalis major* uit het ruggenmerg treedt, ligt gemiddeld 14,1 mm rechts van de mediaan en 13,8 mm links van de mediaan ter hoogte van de inferieure buitenste gehoorgangen. De verticale afstand tussen het punt uittreden van de *n. occipitalis major* en de *protuberantia occipitalis externa* is links gemiddeld 29,1 mm en rechts 28,7 mm.[111] Zie figuur 20.



|Figuur 20: Het verloop van de *n. occipitalis major* en de *n. occipitalis minor*. Ook de *protuberantia occipitalis externa*, *processus mastoideus* en *linea nuchalis superior* zijn in deze afbeelding te zien.[21]

De ligging en het beloop van de *n. occipitalis major* worden geïdentificeerd aan de hand van de *a. occipitalis*, welke parallel loopt aan deze zenuw. Het betreft hier in het bijzonder het traject van de *a. occipitalis* vanaf de *linea nuchalis superior* tot aan de craniocervicale overgang. Dit traject is van belang bij de plaatsing van de stimulatorleads.[112] De ligging van de *linea nuchalis superior* is te zien in figuur 20.

De elektroden worden vanuit de mediaan in laterale richting tussen de linker en rechter *processus mastoideus* geplaatst. Dit is ongeveer 2 cm onder de *lineae nuchalis superiores*[113]. De *lineae nuchalis superiores*, gelegen aan weerszijden van de mediaan, komen samen in de *protuberantie occipitalis externa* en liggen tevens op dezelfde hoogte als dit anatomische oriëntatiepunt[114]. De verticale afstand tussen de ONS-leads en C2 bedraagt ongeveer 1 cm, rekening houdend met de plaats van de ONS-elektroden ten opzichte van de superior nuchal line en de afstand tussen C2 en de *protuberantia occipitalis externa*.

#### N. occipitalis minor

De zenuw treedt, evenals de *n. occipitalis major*, uit het ruggenmerg tussen de wervels C1 en C2. De plaats van uittreden van de *n. occipitalis minor* wordt in het grootste deel van de mensen gevonden op een afstand van 3 cm onder de *protuberantia occipitalis externa*[115]. Het is echter niet helemaal zeker dat deze afstand exact overeenkomt met de afstand tussen de plek waar de *n. occipitalis major* het ruggenmerg uitreedt en de *protuberantia occipitalis*

*externa*. De reden hiervoor is dat de *n. occipitalis minor* ventraal en de *n. occipitalis major* dorsaal uittreedt.

De *n. occipitalis minor* treedt op een afstand van 65,4 mm +/- 11,6 mm van de mediaan uit het ruggenmerg[116].

Aangezien de *n. occipitalis minor* dus op ongeveer dezelfde afstand ten opzichte van de *protuberantia occipitalis externa* uit het ruggenmerg treedt, zal ook in dit geval de afstand tot aan de ONS-elektroden ongeveer 1 cm bedragen.

#### **N. occipitalis tertius:**

De *n. occipitalis tertius* ontspringt onder de *m. trapezius* uit de mediale tak van de *ramus posterior* van de spinale zenuw van C3. Deze zenuw gaat door de *m. trapezius* heen en eindigt in de huid onderaan de achterkant van het hoofd. De *n. occipitalis tertius* ligt mediaal aan de *n. occipitalis major* en communiceert hiermee[68]. Deze zenuw innerveert de *m. semispinalis capitis* en een deel van de huid op het achterhoofd.[25] De *n. occipitalis tertius* bevindt zich anatomisch gezien ook onder de leads van het ONS-systeem[68]. Hierdoor wordt meting aan het dorsale wortelganglion ter hoogte van C3 ook als een mogelijkheid gezien.

#### **N. suboccipitalis:**

De tak van de *n. occipitalis* die op niveau C1 de wervelkolom verlaat is de *n. suboccipitalis*. Deze zenuw innerveert de spieren van de suboccipitale driehoek, namelijk de *m. rectus capitis posterior major*, de *m. r. rectus capitis posterior minor*, de *m. obliquus capitis posterior* en de *m. obliquus capitis inferior*. [117]

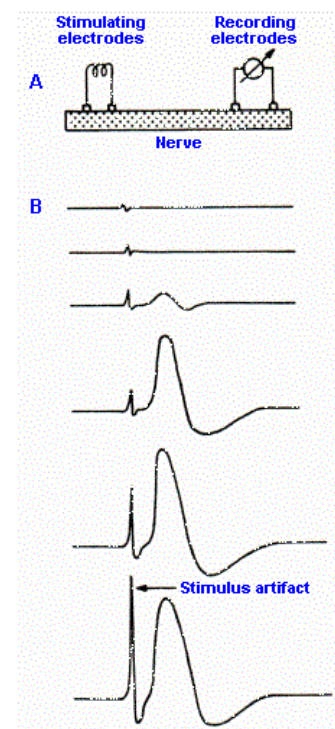


## 7.2. Bijlage 2: Fysiologie zenuwen

Gemyeliniseerde vezels zorgen voor een snelle impulsgeleiding terwijl ongemyeiniseerde vezels impulsen langzaam geleiden.[118] Aangezien de snelle vezels een lagere drempelwaarde hebben dan de langzame vezels, zal hier eerder een actiepotentiaal in ontstaan[46]. Sommige neuronen kunnen alleen nociceptieve prikkels verwerken. Andere neuronen kunnen zowel nociceptieve prikkels als andere prikkels voortgeleiden. Wanneer beide soorten prikkels kunnen worden voortgeleid, kan dat echter maar met één van beide tegelijk plaatsvinden.[119] Alleen de  $A\delta$ -vezels en C-vezels kunnen echter pijn geleiden. Vanuit deze vezels gaan de signalen naar het ruggenmerg, waarna ze via de thalamus naar de hersenschors gaan.[120] De  $A\alpha$ - en  $A\beta$ -vezels, en dus de dikkere vezels, hebben een modulerende invloed op de activiteit van de dunne vezels. Dit kan ervoor zorgen dat prikkeling van de dikke vezels leidt tot pijnvermindering en dat selectieve uitval van dikke vezels pijn veroorzaakt.[121]

## 7.3. Bijlage 3: Stimulusartefact

Het stimulusartefact is een bifasische golf als gevolg van de onmiddellijke passieve geleiding langs/over (en dus niet door oftewel 'transmembraneus') het membraan van zenuwcellen. Dit gebeurt als reactie op het toedienen van een stimulus aan een zenuwcel. De stroom die op gang wordt gebracht door het voltage dat via de stimulerende elektroden wordt aangebracht, gaat via de fysiologische extracellulaire vloeistof vrijwel direct van de stimulerende naar de registrerende elektrode. Enkele milliseconden vanaf het moment van toedienen van de stimulus is het hierdoor veroorzaakte stimulusartefact op het beeld waar te nemen, welke na een bepaalde vertraging (o.a. afhankelijk van de plaatsing van de elektroden en de geleidingssnelheid door de zenuw) gevolgd wordt door het actiepotentiaal. [46], [122] Zie figuur 21.



Figuur 21: Het stimulusartefact wordt gevolgd door het actiepotentiaal.[69]

#### 7.4. Bijlage 4: Meetprotocol 'SNAP van de n. ulnaris'

Protocol ter bepaling van de minimale afstand tussen de ONS-stimulator en de registratie-elektroden middels een SNAP-meting aan perifere zenuw.

##### **Doel**

De bruikbaarheid van een SNAP-meting aan de takken van de *n. occipitalis* op de plaats van uittreding uit het ruggenmerg wordt onderzocht. De bruikbaarheid van de SNAP-meting hangt af van de minimale benodigde afstand tussen de stimulator en de meetelektroden bij meting aan de *n. ulnaris*. Wanneer de minimale afstand kleiner is dan de afstand tussen de ONS-stimulator en de plek van meten aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en/of C3, wordt de bruikbaarheid bevestigd (al dan niet voor een of enkele takken van de zenuw). Zo kan met deze minimale afstand de meting aan de dorsale wortelganglia van C2 en/of C3 uitgevoerd worden.

##### **Deelnemers**

De metingen zullen worden uitgevoerd bij een tot vier gezonde personen tussen de 20 en 22 jaar.

##### **Risico's en bijwerkingen / veiligheidsoverwegingen**

Doordat er bij een meting van een oppervlakkige zenuw, namelijk de *n. ulnaris*, oppervlakte-elektroden worden gebruikt, zijn er geen risico's verbonden aan de SNAP-meting. Er zijn, naast het plaatsen van een aardelektrode, verder geen veiligheidsoverwegingen die in acht moeten worden genomen.

##### **Apparatuur**

Voor het doen van de SNAP-meting wordt het Viking Select-systeem op de Nicolet EDX-apparaat gebruikt.[123]

##### Algemene gegevens

- Merk: Nicolet
- Type (software): Viking Select(™)
- Softwareversie: 12

##### **Meetprocedure**

###### Benodigdheden

- Nicolet Vikingsselect(™)
- NaCl-oplossing
- Ten20(r) Conductive Paste
- Stimulator inclusief viltjes
- Actieve registratie-elektrode en referentie-elektrode
- Aardelektrode
- Meetlint
- Gedenatureerd ethanol (70%)
- Schuurpapier
- Potlood
- Infrarood thermometer

###### Instellingen bij een standaard SNAP-meting

- Pulsduur: 0,3s
- Stimulusfrequentie: 0,7 Hz
- Stimulussterkte: variabel (tussen 0 en 20 mA) voor een optimaal beeld

## Gegevens proefpersoon

Naam: S.R. (Silvano) Gefferie

Leeftijd: 21

Lengte: 1,91 m

Gewicht: 82 kg

BMI: 22

## Meetcyclus

Laat de proefpersoon voorafgaand aan de meting de onderarm vrij (van kledingstukken) maken en zich ontdoen van alle sieraden om de pols en hand.

1. Documenteer bij de proefpersoon de lengte en het gewicht. Meet tevens de temperatuur op de te stimuleren en registreren plekken en voer deze gegevens in het systeem in.
2. Stel de parameters op het apparaat conform de uit te voeren meting in (zie onderdeel 'instellingen bij een standaard SNAP-meting').
3. Maak de omgeving waar de elektroden ongeveer geplaatst zullen worden schoon met schuurpapier en 70% gedenatureerd ethanol.
4. Bepaal 6,0 cm van het beloop van de n. ulnaris door te stimuleren met 15 mA en de actieve ringelektrode G1 ter hoogte van de basis van de pink (dig. 5) en de referentie-elektrode G2 op 4,0 cm distaal ten opzichte van G1. Zo kan namelijk worden bepaald of de n. ulnaris al dan niet wordt gestimuleerd.
5. Markeer het globale verloop van de zenuw over de gehele lengte van het bij punt 4 bepaalde traject.
6. Bepaal de locatie waar de kathode van de stimulator geplaatst wordt, door op een afstand van ongeveer 6,0 cm vanaf de registrerende elektroden te stimuleren. Hierbij moet het gemarkeerde verloop van de n. ulnaris worden gevolgd.
7. Als er een respons gemeten wordt, verplaatst dan de anode van de stimulator totdat er een maximale amplitude wordt bereikt.
8. Begin de stimulatie met een stimulusamperage van 15 mA en voer deze met stappen op met 5 mA totdat de amplitude van het SNAP niet meer verandert. Dit is de wijze waarop bij een SNAP-meting in de kliniek wordt gestimuleerd.
9. Leid uit het weergegeven beeld af of de SNAP-curve en het stimulusartefact elkaar overlappen.
  - Zo ja, voer stap 6 t/m 9 van de cyclus opnieuw uit met een grotere afstand dan 6,0 cm tussen de stimulator en registrerende elektrode, totdat het artefact en het SNAP-signaal net niet meer overlappen.
  - Zo nee, voer stap 6 t/m 9 van de cyclus opnieuw uit met een van de hieronder genoemde standaardafstanden totdat het artefact en het SNAP-signaal elkaar net niet overlappen.
10. Als stap 9 een of meerdere keren doorlopen is, bepaal dan de minimale afstand tussen de stimulator en de registrerende elektroden die nodig is om overlapping van het stimulusartefact en het SNAP-signaal te voorkomen.

## Afstanden tussen de stimulator (kathode) en de registrerende elektroden (G1)

Begin met een afstand van 6.0 cm tussen de kathode en G1 en verklein deze afstand met stapjes van 0.5 cm totdat er net geen overlap tussen stimulusartefact en SNAP is.

## Data-analyse

Data-analyse gebeurt met een het Viking Select-systeem draaiende op een Microsoft Windows XP Professional als besturingssysteem.[123]

### **Te bekijken aspect(en) van de verkregen data**

Uit de resultaten van de meting moet handmatig de latentietijd tussen het stimulusartefact en het begin van de SNAP-curve bepaald worden. Dit gebeurt door op het beeld het tijdstip van het begin van de SNAP-curve te definiëren. Het volgende moet gelden:

$$t(\text{latentie}) > 0, \quad \text{met } t(\text{latentie}) = t(\text{begin SNAP - curve}) - t(\text{einde stimulusartefact})$$

### **Artefacten en andere stoorfactoren**

De volgende artefacten en/of stoorfactoren kunnen interfereren met de meetresultaten

- Stimulusartefact
- Zelfgeïnduceerde spiercontracties
- Niet-zelfgeïnduceerde spiercontracties als gevolg van de toegediende stimulus
- 50 Hz ruis (lichtnet)

## 7.5. Bijlage 5: Onderzoeksvoorstel ‘SNAP-meting *n. occipitalis*’

### **Sensory nerve action potential-meting aan het dorsale wortelganglion ter hoogte van cervicale wervels 2 en 3 met ONS als stimulator**

Titel patiënteninformatiefolder: “De stimulatie van de achterhoofdzenuw bepalen bij achterhoofdzenuw stimulatie”.

#### 7.5.1. Samenvatting

**Motivering:** Occipital Nerve Stimulation (ONS) is een relatief nieuwe behandeling voor medicamenteus refractaire Chronische Cluster Hoofdpijn(CCH)-patiënten. 80% Van de behandelde patiënten heeft minstens 90% minder hoofdpijnaanvallen.[1]

De werking van ONS is nog onbekend en slechts gebaseerd op klinische resultaten. Het is van belang voor de verbetering van deze behandeling dat er begrip komt over het mechanisme waarop ONS is gebaseerd.

**Doelstelling:** Het belangrijkste doel is om antwoord te verkrijgen op de volgende onderzoeksvraag: “Hoe kan worden onderzocht of er takken van de *n. occipitalis* worden gestimuleerd bij ONS?” Hierdoor kan er meer worden gezegd over het werkingsmechanisme van ONS en kan er verder onderzoek worden gedaan op welke zenuwnetwerken ONS invloed heeft.

**Studieopzet:** Het betreft hier een dwarsdoorsnede-onderzoek waarbij de mogelijke activatie van de *n. occipitalis* als gevolg van ONS aan de dorsale wortelganglia van C2 en C3 wordt gemeten. Er wordt een SNAP-meting voor tijdens ONS gemeten. Vervolgens worden de resultaten vergeleken om te bepalen of de *n. occipitalis major* en/of *minor* worden gestimuleerd.

**Studiepopulatie:** De onderzoekspopulatie bestaat uit medicamenteus refractaire CCH-patiënten die in aanmerking komen voor een bilaterale ONS implantatie. De patiënten zijn 18 jaar of ouder en wilsbekwaam.

**Ingreep:** Voor implantatie van het ONS-systeem en na het aanzetten van dit systeem wordt er gemeten. De patiënten zijn tijdens deze ingreep onder algehele anesthesie.

**Belangrijkste parameters:** De belangrijkste parameter van dit onderzoeksvoorstel is het wel of niet voorkomen van een SNAP in de *n. occipitalis major* en *minor* voor en na implantatie van het ONS-systeem. Indien hierbij verschil is tussen de twee metingen bij de patiënten, kan er worden geconcludeerd dat de *n. occipitalis major* en/of *minor* worden gestimuleerd door ONS.

**Aard en omvang van de lasten en risico's verbonden aan deelname en de voordelen voor de onderzoeksgroep:** De risico's van het implanteren van het ONS-systeem zijn de migratie van de leads, een lege batterij van de stimulator en nekstijfheid.

De risico's bij het gebruik van naaldelektroden zijn perforatie en infectie van de dura mater, radiculare pijn, paresthesieën en huidirritaties. De patiënt heeft geen voordeel bij het meten met de naaldelektroden.

### 7.5.2. Introductie

Om de werking van 'Occipital Nerve Stimulation' (ONS) bij medicamenteus refractaire chronische clusterhoofdpijnpatiënten (CCH-patiënten) te onderzoeken, is het ten eerste van belang om te bepalen of de *n. occipitalis* daadwerkelijk wordt gestimuleerd. De stimulator wordt in de occipitaalregio geplaatst waar de *n. occipitalis* zich bevindt. De verwachting is dat deze zenuw wordt gestimuleerd. Om dit te verifiëren moet hieraan gemeten worden. Dit onderzoeksvoorstel gaat over een proximale meting tijdens ONS aan de *n. occipitalis major* en *minor* middels SNAP-meting met naaldelektroden. Zo kan activatie van de *n. occipitalis major* en/of *minor* worden gemeten. De naaldelektroden worden in het dorsale wortelganglion ter hoogte van C2 en van C3 geplaatst, waar zich de cellichamen van de uitlopers van de *n. occipitalis minor* en *major* bevinden. Met deze naaldelektroden kan er een SNAP-meting worden uitgevoerd om zo de activatie van de *n. occipitalis major* en/of *minor* na ONS te kunnen bepalen. Zo kan de daadwerkelijke stimulatie van de *n. occipitalis* door ONS bepaald worden.

### 7.5.3. Hypothese

Wij verwachten dat er door uitvoering van de SNAP-meting activatie van de *n. occipitalis major* en *n. occipitalis minor* tijdens ONS plaatsvindt bij medicamenteus refractaire CCH-patiënten. De hypothese is dus dat het therapeutische effect van ONS wordt veroorzaakt door stimulatie van de *n. occipitalis major* en/of *minor*.

### 7.5.4. Doelen

Aan de hand van dit onderzoeksvoorstel kan middels een SNAP-meting bij medicamenteus refractaire CCH-patiënten aan de *n. occipitalis major* en/of *minor* gemeten worden. Deze meting wordt uitgevoerd door de eventuele activatie in een van of beide zenuwen te meten, zowel voor als tijdens stimulatie door ONS. Door een eventueel verschil in deze twee activiteiten te bepalen, kan antwoord worden verkregen op de vraag of (een van) de twee zenuwen door ONS worden gestimuleerd.

### 7.5.5. Onderzoeksopzet

De onderzoeksvraag kan worden beantwoord door middel van een dwarsdoorsnede-onderzoek, waarin de activatie van de *n. occipitalis proximaal* ten opzichte van de ONS-leads wordt gemeten. Meten aan de *n. occipitalis* kan worden uitgevoerd door middel van het plaatsen van naaldelektroden aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3. Vervolgens kan voor en na implantatie van ONS aan de *n. occipitalis major* en *minor* worden gemeten middels een SNAP-meting. De patiënten waarbij dit onderzoek wordt uitgevoerd, zijn medicamenteus refractaire CCH-patiënten. Wanneer het ONS-systeem is geïmplantéerd bij de desbetreffende patiënt wordt het voltage van de stimulator opgevoerd tot de gemiddelde 'discomfortthreshold', deze ligt tussen 1 en 2V. Om er zeker van te zijn dat een eventuele stimulatie niet gemist wordt door een te lage amplitude, wordt de amplitude op 2V gezet. De gemiddelde frequentie en pulsduur zijn volgens de ICON-studie ingesteld op 60 Hz en 450 µs en worden ook binnen dit onderzoek toegepast[1].

Zo kan worden onderzocht of deze tak(ken) door ONS worden gestimuleerd. Er wordt alleen onderzoek gedaan naar de activatie van deze twee takken van de *n. occipitalis*, omdat de verwachting (gebaseerd op het anatomische verloop van de takken van de *n. occipitalis*) is dat één van deze of beide zenuwen wordt/worden geactiveerd door ONS. Doordat bij de proximale meting direct aan de dorsale wortelganglia wordt gemeten, kan er met meer zekerheid een conclusie worden getrokken over het wel of niet stimuleren van de *n. occipitalis major* en/of *minor* door ONS dan bij distale metingen aan deze zenuwen. Of het stimulatie van de *n. occipitalis major* en/of *minor* betreft, is afhankelijk van de verandering in activatie ter hoogte van C2 en/of C3 voor en tijdens ONS. Activatie wordt hierbij gezien als het ontstaan van actiepotentialen en dus het kunnen waarnemen van een SNAP bij de metingen tijdens ONS. Door uitvoering van deze meting kan het therapeutische effect van ONS nader worden onderzocht.

De duur van de studie is afhankelijk van het aantal benodigde patiënten, beschreven in paragraaf 7.5.5, en hoe snel dit aantal patiënten kan worden verkregen.

#### 7.5.6. Studiepopulatie

De te onderzoeken populatie bestaat uit medicamenteus refractaire chronische clusterhoofdpijnpatiënten. De patiëntengroep wordt uit de patiëntenbestanden van alle hoofdpijnklinieken in Nederland samengesteld. Deze patiënten worden na uitleg betreffende het onderzoek om een informed consent gevraagd. Verder wordt van elke patiënt de leeftijd, lengte en het BMI bepaald.

#### Inclusiecriteria

- Chronische CH
- Medicamenteus refractair
- Een indicatie voor een bilaterale ONS-implantatie
- Minimaal 18 jaar

#### Exclusiecriteria

- Andere significante neurologische aandoeningen (waaronder TAC's) die kunnen interfereren met de studie
- Episodische CH in plaats van chronische CH
- In het bezit van een cardiale en/of andere neuromodulator dan ONS
- Patiënten die al over een ONS-systeem beschikken
- Een indicatie voor een unilaterale ONS-implantatie
- Wilsonbekwame patiënten
- Jonger dan 18 jaar.

#### Berekening populatiegrootte

De prevalentie van CH is 124 per 100.000 personen. Tien procent van deze patiënten heeft CCH. Dit komt neer op gemiddeld 12,4 per 100.000 personen met CCH in Nederland. Binnen deze groep is 10% medicamenteus refractair, wat neerkomt op 1,24 per 100.000 personen. Nederland telt 17 miljoen inwoners[124]. Het aantal medicamenteus refractaire CCH-patiënten in Nederland is  $1,24 \cdot (17.000.000/100.000) \approx 210$ . De populatiegrootte,  $n$ , kan dus niet heel groot zijn. Dit aangezien er van deze patiënten alleen degenen worden geïnccludeerd die aan de inclusiecriteria voldoen.

Om de benodigde populatiegrootte te berekenen moet een éézijdige t-toets worden uitgevoerd, waarbij voor de uitkomst een betrouwbaarheid van 99% aangehouden wordt. De  $\alpha$  is dan dus 1%.  $t_{n-1} \sim N(0,1)$ . Bij oneindig vrijheidsgraden is de  $c = 2,326$ . De  $\mu$  staat voor een te meten actiepotentiaal aan het dorsale wortelganglion.

$H_0: \mu = 0$ , geen actiepotentiaal

$H_1: \mu > 0$ , wel een actiepotentiaal

De volgende toetsingsgrootte dient te worden gebruikt:

$$T = \frac{\bar{X} - \mu_0}{S/\sqrt{n}} \quad \text{met} \quad S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

$$P(T > 2,326) = 0,99$$

$$T \sim N\left(\frac{\mu}{\sigma} \sqrt{n}, 1\right)$$

$$Z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

Aangezien een standaardnormale verdeling en dus  $N(0,1)$  gewenst is, wordt de volgende formule voor  $Z$  gegeven:  $Z = T \cdot \frac{\mu}{\sigma} \sqrt{n} \sim N(0,1)$

$$P\left(Z > 2,326 - \frac{\mu}{\sigma} \sqrt{n}\right) = 0,99$$



Afhankelijk van de gekozen waarden voor  $\mu$  (de gemiddelde waarde van de amplitude in de verkregen SNAP-meting in  $\mu V$ ) en de  $\sigma$  (de standaardafwijking tussen alle verkregen amplitudes in de SNAP-metingen in  $\mu V$ ) wordt een bepaalde populatiegrootte voor een significante uitkomst verkregen.

#### 7.5.7. Behandeling proefpersonen

NVT

#### 7.5.8. Het te onderzoeken product

##### Naam en beschrijving

In dit onderzoek wordt de werking van de stimulator met de leads, bestaande uit elektroden, die gebruikt wordt bij ONS onderzocht. De elektroden worden bilateraal epiduraal geplaatst[42].

Voor het plaatsen van de stimulator wordt een incisie gemaakt tussen de *processi spinale* van C1 en C2 van 3-4 cm. Door middel van een laterale röntgendoorlichting met de *processi mastoïdeus* als referentiepunten kunnen deze *processi spinale* in kaart worden gebracht.[44] Er worden holle naalden in de mediaal gemaakte incisie aangebracht, waarna ze lateraal in de richting van de *processi mastoïdeus* wordt gestoken. De leads kunnen door deze gevormde opening worden geleid, waarna de elektroden ter hoogte van de *n. occipitalis major* en *minor* komen te liggen. De holle naalden worden vervolgens weer verwijderd en de leads kunnen worden gefixeerd. De pulsgenerator wordt subcutaan ter hoogte van de rand van de *crista iliaca* geplaatst, waarna de leads door het lichaam naar deze generator worden geleid. Om te voorkomen dat de leads los getrokken worden door beweging wordt er een lus in de leads gelegd om beweging op te vangen.[44], [45]

##### Samenvatting van resultaten uit niet-klinische studies

NVT

##### Samenvatting van resultaten uit klinische studies

Volgens[125] heeft 80% van de CCH-patiënten met een stimulator een vermindering van klachten met 90%.[1]

##### Samenvatting van bekende en potentiële risico's en voordelen

Er is een aantal risico's en nadelen verbonden aan de implantatie van een dergelijke stimulator. Zie hiervoor tabel 4.

	Post-op	6 months	1 year	2 years	3 years
Lead migration	0% (15)	33% (14)	60% (10)	60% (10)	100% (8)
Battery died	0% (15)	0% (14)	19% (10)	42% (7)	42% (5)
Neck stiffness	13% (15)	13% (14)	13% (11)	13% (7)	13% (5)
Battery site pain	7% (15)	7% (15)	7% (10)	7% (6)	7% (4)
Contact dermatitis	7% (15)	7% (14)	7% (10)	7% (6)	7% (4)
Lead site pain	7% (15)	7% (14)	7% (9)	7% (6)	7% (4)
Myofascial incision site pain	7% (15)	7% (14)	7% (10)	7% (6)	7% (4)
IPG revision	0% (15)	7% (14)	7% (10)	7% (6)	7% (4)

IPG, implantable pulse generator.

Tabel 4: In deze tabel is weergegeven welke nadelen voorkomen na implantatie en wanneer ze het meest voorkomen.[126]

##### Beschrijving en motivering van de wijze van toediening en de dosering

Voor medicamenteus refractaire CCH-patiënten is een behandeling met ONS een mogelijke uitkomst. De mogelijke activatie van de *n. occipitalis* draagt waarschijnlijk bij aan het afnemen van de frequentie en ernst van de aanvallen.



### **Doseringen, dosisaanpassingen en wijze van toediening**

Binnen de ICON-studie worden de volgende instellingen van de ONS gebruikt[1]:

Pulsduur: 450 microseconden

Amplitude (stimulusvoltage): 1-2 V

Frequentie: 60 pulsen per seconden (60 Hz)

Buiten de ICON-studie verschillen de instellingen echter per patiënt. De ONS wordt bij elke patiënt zo ingesteld dat de patiënt zoveel mogelijk voordeel verkrijgt en zo min mogelijk complicaties. Er is namelijk geen literatuur beschikbaar met specifieke parameters met bijbehorende uitkomst.[127]

### **Vorbereiding en etikettering van het te onderzoeken product**

NVT

### **Verantwoording over het te onderzoeken product**

NVT

#### 7.5.9. Het niet te onderzoeken product

##### **Naam en beschrijving**

Voor het meten aan de dorsale wortelganglia wordt een concentrische bipolaire naaldelektrode gebruikt. Deze naald bevat in de canule twee kleine roestvast stalen of platinum draden en heeft een iets grotere diameter dan 0.46mm. De drie contactplaatsen worden opgemaakt uit een actieve registrerende elektrode (draad in de canule), een registrerende referentie-elektrode (draad in de canule) en een aardeaansluiting aan de canule.[128]

##### **Samenvatting van niet-klinische onderzoeken**

De elektrode registreert het potentiaalverschil tussen de twee interne draden en de canule als aarde.

##### **Samenvatting van klinische onderzoeken**

NVT

##### **Samenvatting van bekende en potentiële risico's en voordelen**

Door de iets grotere diameter van deze bipolaire naald in vergelijking met een monopolaire naald raakt er iets meer weefsel beschadigd bij het inbrengen. Het gebruik van een bipolaire naald heeft ten opzichte van een monopolaire naald als voordeel dat er geen externe aarde aansluiting voor de naaldelektrode nodig is.

##### **Beschrijving en verantwoording van administratie**

NVT

##### **Beschrijving en motivering van de wijze van toediening en de dosering**

NVT

##### **Vorbereiding en etikettering van het te onderzoeken product**

NVT

##### **Medicijn verantwoording**

NVT

#### 7.5.10. Methode

##### **Studieparameters/eindpunten**

In deze studie wordt de mogelijke stimulatie van de *n. occipitalis major* en/of *minor* door ONS onderzocht. Hierbij wordt gekeken naar het verschil tussen de gemeten SNAP voor en tijdens ONS aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3 bij medicamenteus refractaire CCH-patiënten. Deze meting wordt uitgevoerd rondom de implantatie van een ONS-systeem. Het eindpunt van deze studie is het bevestigen dan wel ontkrachten van het mogelijke verband tussen een ingeschakeld ONS-systeem en een eventueel te meten SNAP aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3. Deze eventueel te meten SNAP duidt op stimulatie van de *n. occipitalis major* en/of *minor*. Het eindpunt is dus het bepalen van het eventuele verschil in activatie van de *n. occipitalis major* en *minor* tussen ONS-systeem ingeschakeld en ONS-systeem uitgeschakeld.

##### **Belangrijkste studieparameter/eindpunt**

De primaire parameter van deze studie is het meten van een SNAP aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3, en dus de *n. occipitalis major* en *minor*, met het ONS-systeem als stimulator.

##### **Secundaire studieparameters/eindpunten**

De secundaire parameter van deze studie is de instellingen van de stimulus van het ONS-systeem. De instellingen bepalen de stimulussterkte en het daarmee gegenereerde elektrische veld waarmee de *n. occipitalis* eventueel gestimuleerd wordt. Dus het bepalen van de stimulussterkte, in mA, waarop een eventuele SNAP in de dorsale wortelganglia te zien is.

##### **Overige studieparameters**

De overige parameters kunnen van invloed zijn op de mate van stimulatie en zenuwgeleiding van de *n. occipitalis*.

- Temperatuur
- Leeftijd
- Lengte
- Geslacht
- BMI
- Neuropathieën

Om te zorgen dat deze confounders geen invloed hebben op de mate van stimulatie en de mogelijke SNAP zal hiervoor zoveel mogelijk gecorrigeerd worden. Deze confounders worden bij de inclusie van alle proefpersonen genoteerd. Om voor de temperatuur te corrigeren moet in de omgeving van het ONS-systeem en de plaats van meten de temperatuur niet lager zijn dan 32 °C. Deze temperatuur dient voor het meten van de SNAP te worden gemeten. Zowel de leeftijd als het geslacht kunnen invloed hebben op de geleidingsnelheid van perifere zenuwen[129]. De lengte van een proefpersoon kan eveneens invloed hebben op de afstand tussen ONS-elektroden en de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3. De hoeveelheid subcutaan vet in de cervicale regio hangt samen met het BMI van een proefpersoon en daarmee kan het elektrische near-field van de ONS-elektroden worden beïnvloed[130]. Er moet gecorrigeerd worden voor neuropathieën die de integriteit van de perifere zenuwen aantasten. De te meten SNAP kan hier namelijk door worden beïnvloed.

##### **Randomisatie, blinding en toewijzing behandeling**

De studie betreft een dwarsdoorsnedeonderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van één studiepopulatie. Omdat bij dezelfde patiënten voor en tijdens ONS gemeten wordt aan de *n. occipitalis* is er geen noodzaak tot randomisatie. Selectiebias kan de validiteit van de uitkomsten in dit geval namelijk niet negatief beïnvloeden.

Blinding binnen deze studie vindt plaats bij de onderzoekers die de uitkomsten (te weten de aanwezigheid dan wel afwezigheid van de SNAP-curves) analyseren. De onderzoekers krijgen

niet te horen welke meetresultaten bij voor dan wel tijdens ONS zijn gemeten en met welke stimulussterkte gestimuleerd werd. Op deze manier wordt de invloed van observatiebias geminimaliseerd. Blindering van de onderzoekspopulatie en de clinici, die het ONS-systeem implanteren en tevens de metingen aan de occipitaalzenuw uitvoeren, is niet van toepassing. Dit brengt de validiteit van de uitkomsten niet in het geding.

De allocatie van de ziekenhuizen waar metingen worden uitgevoerd, gebeurt willekeurig. Hierdoor kan de invloed van de verschillen in manieren van meten en specialisten die de metingen uitvoeren op de resultaten worden gereduceerd. De uitvoerders van de metingen krijgen bovendien niet te horen uit welk ziekenhuis een specifiek resultaat afkomstig is, wat bijdraagt aan de reductie van de observatiebias.

### **Onderzoeksprocedure**

Eerst wordt de onderzoekspopulatie verkregen door vanuit alle hoofdpijncentra in Nederland medicamenteus refractaire CCH-patiënten met een indicatie voor ONS-implantatie te vragen om mee te werken aan het onderzoek. Vervolgens voert elke patiënt met de desbetreffende hoofdbehandelaar binnen een hoofdpijncentrum een gesprek over het onderzoek, waarin alle procedures worden uitgelegd en informatie over de proefpersoon wordt ingewonnen. Hierna krijgt de patiënt het formulier voor de informed consent mee om de SNAP-metingen uit te mogen voeren. Deze dient bij de keuze om deel te nemen uiterlijk 4 weken voorafgaand aan de operatie door hem/haar te worden ondertekend. Het centrum waar bij die patiënt de ONS-implantatie en SNAP-meting plaatsvinden, is gerandomiseerd. Zo wordt er gecorrigeerd voor de verschillende personen die de implantatie dan wel meting uitvoeren.

Tijdens de operatie en na het onder narcose brengen van de patiënt wordt voorafgaand aan de implantatie van het ONS-systeem de activatie van de *n. occipitalis major* en/of *n. occipitalis minor* gemeten aan de dorsale wortelganglia van zowel C2 als C3. Deze metingen worden uitgevoerd door met behulp van een naaldelektrode, die wordt aangesloten op de SNAP-apparatuur, de dorsale wortelganglia transforaminaal te benaderen[21], [57]. Vervolgens wordt het ONS-systeem geïmplanteerd, op de manier beschreven in paragraaf 7.5.7 van dit onderzoeksvoorstel. Hierna worden de naaldelektroden weer op dezelfde manier als voorafgaand de implantatie geplaatst. Vervolgens wordt het ampèrage van de ONS langzaam opgevoerd opgevoerd vanaf 0 totdat er een eventuele SNAP wordt waargenomen. Het ampèrage wordt maximaal opgevoerd tot aan de gemiddelde 'discomfortthreshold', en dus 2V, maar het opvoeren stopt eerder indien er bij een lager ampèrage een SNAP wordt waargenomen. Deze meting wordt uitgevoerd bij alle patiënten die in deze studie zijn geïnccludeerd. Hierna wordt met behulp van de statistiek bepaald of de uitkomst al dan niet significant is en kan de deelvraag worden beantwoord.

Uitval van individuele proefpersonen

Proefpersonen kunnen op elk moment en met elke reden uit het onderzoek stappen. Hier zijn geen consequenties aan verbonden

### **Specifieke criteria voor uitval**

Een proefpersoon moet gedwongen uit het onderzoek stappen, wanneer er geen bilaterale ONS-implantatie meer plaatsvindt/gaat plaatsvinden bij de desbetreffende persoon. Ook wanneer hij/zij een andere significante neurologische aandoening krijgt (waaronder TAC's) die kunnen interfereren met de studie dient de proefpersoon uit het onderzoek te stappen. Wanneer een proefpersoon een cardiale en/of andere neuromodulator dan ONS krijgt voorafgaand aan de implantatie van ONS dient hij/zij eveneens uit het onderzoek te stappen.

### **Vervanging van individuele proefpersonen na uitval**

Wanneer een proefpersoon uit de studie stapt/de studie moet verlaten, wordt een ander proefpersoon geïnccludeerd. Dit om de juiste populatiegrootte te behouden, zodat er uiteindelijk een statistisch significant antwoord op de onderzoeksvraag kan worden verkregen. Deze nieuwe proefpersoon wordt op dezelfde manier geïnccludeerd als de andere proefpersonen en moet dus ook aan de inclusiecriteria voldoen.

## **Follow-up van proefpersonen die zich hebben teruggetrokken uit de studie**

Patiënten die de studie verlaten, worden niet meer gevolgd.

## **Vroegtijdige beëindiging van de studie**

Vroegtijdige beëindiging van de studie vindt alleen plaats indien de benodigde populatiegrootte niet kan worden gerealiseerd. Indien er zich complicaties voordoen ten gevolge van dit onderzoek zal de uitvoering hiervan gestaakt worden.

### 7.5.11. Veiligheidsrapportage

Volgens sectie 10, subsectie 4, van het WMO mag de studie worden gestopt, wanneer de gezondheid of veiligheid van de patiënten in gevaar komt bij voortgang van de studie. De studie wordt een halt toegeroepen en voortzetting moet gestopt worden, totdat een positief oordeel van de METC wordt verkregen. Ook moet er in dit geval voor worden gezorgd dat alle proefpersonen en meewerkenden van de beslissingen op de hoogte worden gehouden.

## **Ongewenste voorvallen (Adverse events; AE's)**

Ongewenste voorvallen zijn onverwachte gebeurtenissen bij een proefpersoon gedurende het onderzoek die niet per se een oorzakelijk verband hebben met de studie. Alle ongewenste voorvallen worden genoteerd door de proefpersoon zelf of door de onderzoeker.

## **Ernstige ongewenste voorvallen (Serious adverse events; SAE's)**

Een ernstig ongewenst voorval is elk schadelijk verschijnsel of effect dat:

- Resulteert in dood
- Levensbedreigend is voor de proefpersoon (ten tijde van het event)
- Ziekenhuisopname of verlenging van de ziekenhuisopname vereist
- Blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt
- Een aangeboren afwijking of misvorming is
- Alle andere medische gebeurtenissen die niet tot een van de bovenstaande resultaten leiden als gevolg van een medische of chirurgische ingreep, maar dat wel zou kunnen zijn. Dit is gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

In het geval van SAE's is het vanaf 1 oktober 2015 wettelijk verplicht om melding hiervan te doen via ToetsingOnline aan de oordelende toetsingscommissie (METC of CCMO). De onderzoeker moet de SAEs direct aan de verrichter/opdrachtgever melden en is dus verantwoordelijk voor het melden. Een uitzondering is wanneer het ernstige ongewenste voorvallen betreft waar volgens het onderzoeksprotocol niet direct rapportage is vereist. SAE's die dodelijk zijn of levensgevaar opleveren voor de proefpersoon moeten binnen 7 dagen na kennisneming worden gemeld. Hierna volgt een periode van maximaal 8 dagen om het voorlopige rapport in te leveren. SAE's van overige categorieën moeten binnen 15 dagen worden gemeld. SAE's waarvoor geen directe rapportage vereist is volgens het protocol kunnen door periodieke overzichtslijsten of jaarlijkse veiligheidsrapportage worden ingediend.

De blinding van het onderzoek zal alleen worden opgeheven in het belang van de veiligheid van de proefpersoon. Voor melding van SAE's hoeft de blinding dus niet standaard worden opgeheven.[131]

De uitvoerder van de meting zal meteen de onderzoeker op de hoogte stellen van de SAE na kennisneming met deze SAE.

## **Verdachte onverwachte ernstige ongewenste voorvallen (Suspected unexpected serious adverse reactions; SUSARs)**

In het geval van ongewenste voorvallen bij de patiënt, is er sprake van een SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking) wanneer aan de volgende 3 voorwaarden is voldaan:

- Het moet een ernstig voorval zijn en dus ongeacht de dosis:
  - Dodelijk zijn en/of levensgevaar opleveren voor de patiënt
  - Opname in een ziekenhuis of verlenging hiervan noodzakelijk maakt
  - Zorgt voor blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid
  - Zorgt voor een aangeboren afwijking of misvorming
- Een zekere mate van waarschijnlijkheid dat het voorval een schadelijke en niet-gewenste reactie, bijwerking, is van de ONS of meetprocedure ongeacht de toegediende dosis
- Het moet gaan om een onverwachte bijwerking en dus dat de aard en ernst hiervan niet overeenkomen met de informatie over het product.

De onderzoeker zal de volgende SUSAR's door middel van ToetsingOnline rapporteren aan de METC, CCMO of CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen);

- SUSAR's die in het onderzoek dat geëvalueerd is door de METC zijn ontstaan .
- SUSAR's die zijn ontstaan in andere onderzoeken van dezelfde onderzoeker en met hetzelfde medische product, die consequenties zouden kunnen hebben voor de veiligheid van de proefpersonen betrokken bij het onderzoek dat is geëvalueerd door de METC.

Overige SUSAR's worden opgenomen in een lijst die elk half jaar wordt voorgelegd aan de METC. Deze lijst geeft een overzicht van alle SUSAR's op gebied van Geneeskunde.

De onderzoeker zal binnen maximaal 15 dagen na waarneming van de SUSAR's deze melden aan bevoegde autoriteiten in de andere lidstaten, afhankelijk van de eisen van deze staten. In geval van dodelijke of levensbedreigende gevallen geldt een maximum van 7 dagen voor het opstellen van een voorlopig rapport en daaropvolgend maximaal 8 dagen om dit rapport te voltooien.

Aangezien er meerdere ziekenhuizen bij dit onderzoek betrokken zijn, is het noodzakelijk om de verschillende verantwoordelijkheden goed geregeld te hebben. Indien er gevolgen optreden die veroorzaakt zijn door een verkeerde uitoefening van de meting aan C2 en C3 of implantatie van ONS, is dit de verantwoordelijkheid van de specialist die op dat moment de ingreep uitoefent. Indien het protocol precies wordt gevolgd en er toch een fout wordt begaan, door een fout in het protocol, ligt de verantwoordelijkheid bij de onderzoeker.

SUSAR's moeten ongeblindeerd worden gemeld. De blinding kan echter wel gehandhaafd worden voor bijvoorbeeld de personen die de resultaten analyseren en interpreteren.[132]

### **Jaarlijkse veiligheidsrapportage**

NVT

### **Follow-up van adverse events**

Alle AE's zullen worden gevolgd, totdat ze zijn afgenomen of totdat een stabiele situatie is bereikt. Afhankelijk van het event zal de follow-up onderzoeken of medische procedures vereisen, en/of doorverwijzing naar een huisarts of medisch specialist.

Alle SAE's moeten worden gerapporteerd tot aan het einde van het onderzoek.

### **Data Safety Monitoring Board (DSMB) / Safety Committee**

NVT

#### 7.5.12. Statistische analyse

##### **Primaire onderzoeksparameter**

Een actiepotentiaal, uitgedrukt in  $\mu\text{V}$ , dat eventueel gemeten kan worden met het ONS-systeem als stimulator, is de primaire onderzoeksparameter

Indien er bij een of meerdere patiënten geen actiepotentiaal gemeten wordt aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3, zal deze data alsnog worden meegenomen in statistische analyse.

##### **Secundaire onderzoeksparameters**

De instellingen, die gebruikt worden voor ONS, bepalen de grootte van het gegenereerde elektrische veld in de occipitaalregio. Dit hangt af van het aantal elektroden op de gebruikte lead, de stimulusduur en de stimulussterkte.

##### **Andere studieparameters**

De temperatuur is te meten met een infraroodthermometer en wordt weergegeven in  $^{\circ}\text{C}$ .

Van de proefpersonen wordt de leeftijd in jaren, de lengte in centimeter en het geslacht tijdens de inclusie opgeschreven. De BMI is met de lengte en het gewicht als volgt te berekenen:  $\text{gewicht}/\text{lengte}^2$ . Aan de hand van de medische voorgeschiedenis van de proefpersonen wordt bepaald of zij aan neuropathieën lijden.

##### **Tussentijdse analyse**

Indien er sprake is van een grote populatie moet er halverwege de tijd die is uitgetrokken voor de implantatie van ONS en het uitvoeren van de metingen bij de proefpersonen een tussentijdse analyse plaatsvinden. Dit om te bepalen of alles volgens plan gaat en of het nodig is de studie te stoppen dan wel aan te passen.

#### 7.5.13. Ethische overwegingen

##### **Regelgeving**

Deze studie zal volgens de principes van de Declaratie van Helsinki en volgens de WMO uitgevoerd worden.

##### **Werving en toestemming**

De onderzoekers zullen contact opnemen met de centra waar de ONS-implantatie bij CCH-patiënten zal plaatsvinden. Met de geïnccludeerde personen zal contact worden opgenomen via de betrokken hoofdbehandelaar in deze centra. Hierbij zullen de CCH-patiënten door de hoofdbehandelaar worden gevraagd om deel te nemen aan dit onderzoek. Alle informatie betreffende het onderzoek zullen de CCH-patiënten via een patiënteninformatiefolder verkrijgen. Daarnaast krijgen de proefpersonen een formulier met daarop de informed consent, die moet worden ondertekend. De patiënten dienen voor de implantatie van een ONS toestemming te verlenen voor deelname aan dit onderzoek. Mocht dit niet vier weken voorafgaand aan een geplande ONS-implantatie gegeven worden, dan zal het onderzoek niet uitgevoerd worden. De tijd die de CCH-patiënten krijgen voor het geven van toestemming hangt dus af van het moment van informeren over dit onderzoek en de datum van ONS-implantatie. Hier moet dus wel minimaal vier weken tussen zitten.

Zie voor de patiënteninformatie en informed consent bijlage 7.

##### **Minderjarigen en arbeidsongeschikten**

Indien een CCH-patiënt jonger dan 18 jaar is, zal deze niet mogen participeren aan dit onderzoek. Dit geldt ook voor wilsonbekwame patiënten.

##### **Voordelen en risico-evaluatie, groep verwantschap**

De te verkrijgen data van dit onderzoek wegen op tegen de eventuele risico's bij het meten met naaldelektroden aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3. Met deze data is

te bepalen of de *n. occipitalis* daadwerkelijk wordt gestimuleerd bij ONS. Hiermee zijn eventuele invloeden op mogelijke verdere zenuwnetwerken te onderbouwen.

### **Compensatie voor letsel**

De WMO-proefpersonenverzekering en de aansprakelijkheidsverzekering volgens artikel 7 lid 6 WMO moeten voorafgaand aan uitvoering van dit onderzoek worden afgesloten.

### **Motieven**

Er zijn geen voordelen voor de patiënt bij het meten aan de dorsale wortelganglia met naaldelektroden.

#### 7.5.14. Administratieve aspecten, toezicht en publicatie

### **Behandeling en opslag van gegevens en documenten**

Informatie over de lengte, leeftijd en het gewicht van de patiënten wordt verkregen via de hoofdbehandelaar binnen het centrum, waar bij een patiënt de ONS-implantatie en SNAP-metingen zullen worden uitgevoerd. Deze informatie zal vervolgens geanonimiseerd worden geleverd aan de onderzoekers en is niet zichtbaar voor andere deelnemers in het onderzoek. De SNAP-metingen voor en tijdens ONS worden geanalyseerd door de geblindeerde onderzoekers. De data van de proefpersonen blijft tot 15 jaar na het onderzoek beschikbaar. Indien een proefpersoon tijdens het onderzoek of tijdens de dataverwerking besluit om te stoppen of dient te stoppen, zal zijn/haar informatie worden verwijderd. De privacy van de proefpersonen wordt gewaarborgd door anonimisatie van de resultaten door de behandelend arts en door de specialist(en) die de ONS-implantatie en SNAP-metingen uitvoeren.

### **Monitoren en waarborgen veiligheid**

Toezicht op de uitvoering van het onderzoek wordt uitgevoerd door de onderzoekers. Er wordt in de gaten gehouden of het protocol met betrekking tot het uitvoeren van de SNAP-metingen en de implantatie van de ONS wordt gevolgd. Zie hiervoor bijlage 6. Ook worden de resultaten en eventuele complicaties in de gaten gehouden. Verder wordt bij een grote populatie halverwege het onderzoek een tussenanalyse uitgevoerd.

### **Amendementen**

Wijzigingen worden in het onderzoek aangebracht na een positief advies van de METC met betrekking tot de beoogde wijziging.

Alle belangrijke wijzigingen worden aan de METC en aan bevoegde instanties worden gemeld. Onbelangrijke wijzigingen zullen niet aan de METC en bevoegde instanties worden gemeld, maar worden opgenomen door de onderzoeker. Dit zijn bijvoorbeeld typefouten en administratieve veranderingen.

### **Jaarlijks voortgangsverslag**

Eens per jaar zal de onderzoeker een samenvatting van het proces van het onderzoek voorleggen aan de METC. Deze informatie moet onder andere het volgende bevatten: data van inclusie van de eerste proefpersoon, aantal geïncludeerde proefpersonen en het aantal dat het onderzoek al heeft doorlopen, SAE's, andere problemen en wijzigingen.



### **Verslag van het einde van de studie**

De onderzoeker zal de METC binnen een periode van acht weken na het beëindigen van de studie hiervan op de hoogte stellen. Dit einde is gedefinieerd als het laatste bezoek van de laatste patiënt. Indien de studie tijdelijk een halt toegeroepen wordt, dient de onderzoeker dit en de reden hiervoor meteen door te geven aan de METC. In het geval van vroegtijdige beëindiging van het onderzoek, moet de onderzoeker de METC binnen 15 dagen hiervan op de hoogte stellen met de redenen voor deze vroegtijdige beëindiging. Binnen 1 jaar na beëindiging van de studie moet de onderzoeker het uiteindelijke studierapport met daarin de resultaten, inclusief publicaties/abstracts van de studie, aan de METC overhandigen.

### **Openbaarmaking en publicatiebeleid**

Openbaarmaking en publicatie van de onderzoeksdata wordt in overleg met de onderzoekers en opdrachtgevers gedaan.

#### 7.5.15. Risicoanalyse

Het belangrijkste risico bij ONS is de verplaatsing van de leads, een lege batterij van de stimulator en nekstijfheid[126]. Migratie van de leads wordt veroorzaakt door nekbewegingen. Wanneer de leads worden verankerd tijdens de operatie is er geen sprake meer van risico op migratie. Andere mogelijke complicaties zijn paresthesieën, haematomen, gelimiteerde nekbewegingen, huidirritatie, het falen van de hardware (bijvoorbeeld het breken van de leads), spierspasmen en infecties. In het geval van een lege batterij moet deze chirurgisch worden vervangen. Aangezien dit bij alle patiënten het geval is, wordt het niet gezien als complicatie. Er is tot nu niets bekend over blijvende neurologische uitval door het gebruik van ONS.[15], [127], [133], [134]

Medicatie voor de clusterhoofdpijn kan worden gebruikt in combinatie met ONS[135].

Bij het opvoeren van de stimulussterkte wordt uit veiligheidsoverwegingen als maximum het gemiddelde van de 'discomfortthreshold', en dus 2V, aangehouden. Dit gemiddelde is berekend aan de hand van individueel bepaalde drempelwaarden bij patiënten die met een ONS-systeem behandeld zijn. Deze perceptiedrempelwaarde en discomfortthreshold zijn bepaald als onderdeel van de ICON-studie bij patiënten die buiten de ICON-studie behandeld zijn met ONS.

Het gebruik van naaldelektroden ter benadering van cervicale spinale ganglia kan zorgen voor perforatie en infectie van de dura mater, radriculaire pijn, paresthesieën en huidirritaties[136].

## 7.6. Bijlage 6: Meetprotocol 'SNAP van de *n. occipitalis*'

Protocol ter bepaling van het verschil in activatie van de *n. occipitalis major* en/of *minor* voor en tijdens ONS bij het uitvoeren van een proximale SNAP-meting met naaldelektroden aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3.

### 7.6.1. Gedetailleerd onderzoeksplan

Op het moment dat een patiënt aan alle inclusiecriteria voldoet, zal de neuroloog van het deelnemende centra de casus bespreken met een onderzoekscoördinator en de onderzoeksneuroloog. Ook vindt een overleg plaats met degene die de implantatie en SNAP-metingen van voor en tijdens ONS bij die persoon zal uitvoeren. Eenmaal besloten dat de desbetreffende patiënt kan worden geïncludeerd in het onderzoek, zal eerst een schriftelijke informed consent worden gevraagd. Dit informed consent moet minimaal vier weken voorafgaand aan de operatie zijn verkregen. Voorafgaand aan de operatie wordt de patiënt gescreend. Tijdens deze screening wordt gecontroleerd of de proefpersoon een geschreven informed consent heeft gegeven. Ook wordt een neurologisch onderzoek uitgevoerd om andere neurologische aandoeningen uit te sluiten. Verder moet een preoperatief gesprek met de anesthesioloog zijn gevoerd om te kunnen bepalen of de patiënt de benodigde anesthesiologie aan kan. Voor implantatie van de ONS wordt nogmaals getest of de proefpersoon nog steeds aan de inclusiecriteria voldoet. Hierna wordt een ONS-implantatie gepland. De opererende neurochirurgen of anesthesiologen zullen dezelfde techniek gebruiken, beschreven in het onderzoeksvoorstel. Om ervoor te zorgen dat alle ONS-implantaties op dezelfde manier worden uitgevoerd, dienen alle opererende specialisten een training te volgen, waarin de implantatie volgens protocol wordt uitgevoerd. Vervolgens worden voor en na ONS implantatie de SNAP-metingen uitgevoerd met naaldelektroden aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3. Bij elke patiënt worden de dorsale wortelganglia transforaminaal benaderd. Om ervoor te zorgen dat de benadering en het meten bij elke patiënt op dezelfde manier plaatsvindt, dienen de neurochirurgen en/of anesthesiologen en/of andere specialisten ook hiervoor een training te volgen.

#### **Schema**

Bezoek 1: de onderzoeksneuroloog bepaalt of de patiënt aan de inclusiecriteria voldoet en niet aan de exclusiecriteria. Bezoek 2: Bezoek aan de neurochirurg, degene die de implantatie van ONS zal uitvoeren of de onderzoeker. Tijdens dit bezoek wordt informatie gegeven over de operatie en het onderzoek. Ook krijgt de patiënt een formulier met de informed consent mee die uiterlijk vier weken voorafgaand aan de ONS-implantatie schriftelijk ondertekend dient te worden. Bezoek 3: de anesthesioloog bepaalt of de patiënt de benodigde anesthesie aankan. Bezoek 4: operatie en de SNAP-meting. Bezoek 5: ongeveer tien dagen na de operatie vindt controle van de wond plaats en worden de hechtingen verwijderd. Ook wordt de ONS goed ingesteld.

#### **Data**

De onderzoekscoördinator is betrokken bij de coördinatie en het verzamelen en analyseren van de data.

### 7.6.2. Methode

#### **Stimulatie van ONS gedurende SNAP-meting**

Bij de SNAP-meting die tijdens ONS wordt uitgevoerd, wordt het ampèrage van de stimulator vanaf 0 mA opgevoerd tot aan de eerder genoemde 'discomfortthreshold' van 2V. Er wordt met naaldelektroden gelijktijdig ter hoogte van zowel C2 als C3 gemeten. Bij het opvoeren van dit ampèrage wordt bepaald of er een SNAP ontstaat in het gemeten signaal. Wanneer dit niet het geval is tot en met stimulatie op de 'discomfortthreshold' kan worden geconcludeerd dat de *n. occipitalis major* dan wel *minor* niet wordt gestimuleerd bij ONS. Wanneer dit wel het geval is, kan worden geconcludeerd dat deze zenuw/zenuwen wel worden gestimuleerd bij ONS.

Na afloop van deze meting wordt de ONS zo ingesteld dat de patiënt het meeste effect hiervan heeft. Dit wordt overgelaten aan de neurochirurg of een andere specialist en valt niet meer binnen dit onderzoek.

#### **Operatie**

De ONS wordt geïmplanteerd volgens het protocol beschreven in paragraaf 1.9. Voor uitvoering van de SNAP-meting middels naaldelektroden aan de dorsale wortelganglia ter hoogte van C2 en C3 kan de transforaminale benadering worden toegepast.

#### **Benodigde materialen**

De materialen beschreven in de ICON-studie die gebruikt worden voor ONS implantatie[1]. Daarnaast ook twee concentrische bipolaire naaldelektroden en SNAP-meetapparatuur.

### 7.7. Bijlage 7: Patiënteninformatiebrief

De stimulatie van de achterhoofdzenuw bepalen bij achterhoofdzenuwstimulatie

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om deel te nemen aan een wetenschappelijk aanvullend onderzoek om erachter te komen of de achterhoofdzenuw wel of niet wordt geactiveerd bij achterhoofdzenuw stimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. U beslist zelf of u wilt deelnemen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met partner, vrienden of familie. Ook is er een onafhankelijke persoon, die veel weet van het onderzoek. Lees ook de Algemene brochure. Daarin staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Hebt u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeker. Op bladzijde 3 vindt u zijn contactgegevens.

#### **1. Wat is het doel van het onderzoek?**

U heeft deze patiënten informatiebrief gekregen aangezien u in aanmerking komt voor de behandeling met een achterhoofdzenuwstimulatie voor medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Dit medisch-wetenschappelijk onderzoek zal uitgevoerd worden tijdens het plaatsen van een achterhoofdzenuwstimulator. Uw contactgegevens hebben wij gekregen van de betrokken centra die de achterhoofdzenuwstimulatiebehandeling toepassen.

Om de precieze invloed van achterhoofdzenuwstimulatie (occipital nerve stimulation; ONS) te onderzoeken, is het van belang om te bepalen of de achterhoofdzenuw daadwerkelijk wordt gestimuleerd. De stimulator wordt in de occipitaalregio, in de nek, geplaatst waar de achterhoofdzenuw zich bevindt. De verwachting is dat deze zenuw wordt gestimuleerd. Om dit te onderzoeken willen wij hier graag aan meten voorafgaand en na het plaatsen van een achterhoofdzenuwstimulator. De metingen worden dus uitgevoerd tijdens de ingreep waarin de achterhoofdzenuwstimulator wordt geplaatst.

## **2. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?**

Het betreft een eenmalig dwarsdoorsnede onderzoek dat tijdens het plaatsen van het achterhoofdzenuwstimulatie (ONS)-systeem plaatsvindt. De ingreep zal onder algehele narcose plaatsvinden. Eerst wordt er een nulmeting aan de zenuw uitgevoerd. Vervolgens zal de specialist het ONS-systeem plaatsen en wordt dit systeem aangezet. Als deze volledig ingebracht is zal over worden gegaan op het tweede deel van het onderzoek en wordt er nogmaals aan de zenuw gemeten om te bepalen of deze wordt geactiveerd. De metingen vinden plaats door via de gemaakte snede, om het ONS-systeem te kunnen plaatsen, de nekwervels te benaderen. Deze zenuwknopen in deze nekwervels worden benaderd met naaldelektroden.

### Het onderzoek gaat als volgt:

Bezoek 1: de onderzoeksneuroloog bepaalt nogmaals of u deel mag nemen aan het onderzoek aan de hand van criteria

Bezoek 2: Bezoek aan de neurochirurg, degene die de implantatie van ONS zal uitvoeren of de onderzoeker.

Bezoek 3: een gesprek met de anaesthesioloog

Bezoek 4: ingreep en de meting.

Bezoek 5: ongeveer 10 dagen na de ingreep vindt controle van de wond plaats en worden de hechtingen verwijderd. Ook wordt de ONS goed ingesteld.

## **3. Wat wordt er van u verwacht?**

Naast het meedoen aan het onderzoek wordt er niets aanvullends van u verwacht.

## **4. Wat is meer of anders dan de reguliere behandeling die u krijgt?**

Ten behoeve van het onderzoek zal er gebruik worden gemaakt van twee registrerende naaldelektroden. Tijdens het plaatsen van het achterhoofdzenuwstimulatie-systeem wordt hiermee in het ruggenmerg aan de achterste zenuwknop gemeten. Er is een kleine kans op risico's die verbonden zijn met het inbrengen van deze naaldelektrode. Zo kan de dura mater (stevig vlies in het ruggenmerg) beschadigen met hoofdpijnklachten als gevolg. Ook kan er pijn optreden in de nekregio en zouden er paresthesieën (verandering in gevoelssensatie) en huidirritaties kunnen ontstaan.

## **5. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?**

Naast de bovengenoemde risico's bij het inbrengen van de naaldelektrode zijn er geen bijwerkingen van dit onderzoek bekend.

## **6. Wat zijn mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?**

Er zijn geen persoonlijke voordelen. Voor de toekomst kan het onderzoek wel nuttige gegevens opleveren. Met deze informatie kan misschien het plaatsen van het achterhoofdzenuwstimulatiesysteem worden verbeterd.

Nadelen van deelname zijn het eventueel ontstaan van de bij punt 5 genoemde risico's.

## **7. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?**

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft dan niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. Als u patiënt bent, krijgt u gewoon de behandeling die u anders ook zou krijgen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen. Ook tijdens het onderzoek.

## **8. Wat gebeurt er met uw gegevens?**

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Elke proefpersoon krijgt een code die op de gegevens komt te staan. Uw naam

wordt weggelaten. Met deze gegevens kan eventueel later een ander onderzoek uitgevoerd worden. Als u dat niet wilt, respecteren wij dat natuurlijk. U kunt uw keuze op het toestemmingsformulier aangeven.

Vindt u het goed als wij uw gegevens bewaren? Als er een nieuw onderzoek gaat beginnen, vragen wij u opnieuw om uw toestemming. U mag dan opnieuw aangeven of u wel of geen toestemming geeft voor het gebruik van uw gegevens.

#### **9. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?**

Wij laten uw specialist schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

#### **10. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?**

U krijgt geen vergoeding voor het meedoen aan dit onderzoek.

#### **11. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?**

Toetsingscommissie [Erasmus MC] heeft dit onderzoek goedgekeurd. Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de Algemene brochure.

#### **12. Wilt u verder nog iets weten?**

U heeft tot vier weken voorafgaand aan het plaatsen van de neurostimulator voor het al dan niet verlenen van toestemming voor dit onderzoek.

Wilt u graag een onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij een onafhankelijk deskundige (deze persoon is binnen deze MDO niet bepaald).

Gegevens onderzoekers:

MDO groep 14, S.H. Noteboom, S.R. Gefferie, A.W.J. Scholten en P.M. de Rooy

#### **13. Bijlagen**

- Algemene brochure medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/brochures/2014/09/01/medisch-wetenschappelijk-onderzoek-algemene-informatie-voor-de-proefpersoon>

- verzekeringstekst (verplicht, tenzij ontheffing is verkregen)

Niet voor deze MDO van toepassing

- lokale informatie (verplicht bij multicenteronderzoek)

Niet voor deze MDO van toepassing

#### 14. Toestemmingsformulier A

Mate van stimulatie van de achterhoofdzenuw bepalen bij achterhoofdzenuwstimulatie.

ToetsingOnline nr en versienummer/datum

Ik heb de informatiebrief voor de proefpersoon gelezen. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoef ik geen redenen te geven.

Ik geef toestemming om de specialist(en) die mij behandelt te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen zien. Die mensen staan vermeld in de informatiebrief.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken voor de doelen die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om mijn onderzoeksgegevens 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.

Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

-----Ik  
verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt, die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

-----  
Aanvullende informatie is gegeven door:

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_  
-----

## 7.8. Bijlage 8: Deelvraag 2

### De *n. ophthalmicus*

De *n. ophthalmicus* verzorgt de sensorische innervatie van het orbitale gebied[75]. De *n. ophthalmicus* splitst zich in verschillende takken die elk een andere innervatie verzorgen[137], [138]:

- De *n. lacrimalis* innerveert het laterale deel van de *orbita* en splitst zich in takken richting het *glandula lacrimalis* (traanklier), bovenste ooglid en naar de huid in het *laterale canthus* van het oog.
- De *n. frontalis* innerveert het bovenste ooglid, voorhoofd en de mucosa van de *frontale sinus*.
- De *n. nasociliaris* verzorgt sensorische innervatie van de cornea, iris en de huid en *tunica conjunctiva* in het mediale canthus van het oog.

De *n. ophthalmicus* zorgt voor proprioceptie doordat het verbindingen heeft met de *n. oculomotorius*, *n. trochlearis* en *n. abduces*.

### De *n. maxillaris*

De *n. maxillaris* is een sensibele zenuw die ontspringt vanuit de middelste schedelgroeve door het *foramen rotundum*, waarna het de *fossa pterygopalatina* in loopt. In deze *fossa* splitst de zenuw zich in drie takken, namelijk de *n. zygomaticus*, de *rr(radices). ganglionares ad ganglion pterygopalatinum* en de *n. infraorbitalis*. De *n. zygomaticus* innerveert sensibel de huid boven de jukbeenderen en slapen. Preganglionaire vezels ontstaan uit de *n. facialis* en postganglionaire vezels lopen vanuit het *ganglion pterygopalatinum* via de *r. communicans* naar de *n. lacrimalis*. Ook de *n. infraorbitalis* loopt naar de *orbita* en innerveert de huid tussen het onderste ooglid en de bovenlip, maar zorgt daarnaast ook voor sensibele innervatie van de bovenkaak[24].

### De *n. mandibularis*

De *n. mandibularis* bestaat grotendeels uit een sensorische component, maar bevat ook een kleine motorische component. De *n. mandibularis* verlaat de schedel via het *foramen ovale* en komt erna in de *fossa infratemporalis*. De zenuw ligt onder het foramen tussen de *m. pterygoideus lateralis* en de *m. tensor veli palatini* en geeft een motorische tak af aan de *m. tensor veli palatini*. Deze splitst zich in twee hoofdtakken, namelijk de *truncus anterior* en de *truncus posterior*. De *truncus anterior* splitst zich in de sensibele *n. buccalis* en de motorische *nn. pterygoidei, nn. temporalis profundi* en de *n. massetericus*. De *truncus posterior* splitst zich in de sensibele *n. auriculotemporalis* en *n. lingualis* en de gemengde *n. alveolaris inferior*. De *n. alveolaris inferior* loopt mediaal van de *m. pterygoideus lateralis* en richt zich naar het *foramen mandibulare*. Voor intrede in het *canalis mandibulae* geeft hij de motorische *n. mylohyoideus* af voor innervatie van de *m. mylohyoideus* en de anterieure buik van de *m. digastricus*. Wanneer de *n. alveolaris inferior* de *canalis mandibulae* intreedt, is het een puur sensibele zenuw. Hier wordt de *plexus dentalis* gevormd, van waaruit takken komen voor de gebitselementen en het tandvlees van de *processus alveolaris inferior*. De *n. alveolaris inferior* geeft aan de voorzijde van de kaak de *n. mentalis* af. Het laatste traject binnen de *canalis mandibulae* in richting van de symfyse wordt afgelegd door een andere aftakking van de *n. alveolaris inferior*, namelijk de *n. incisivus*. Zie figuur 22.





Figuur 22: Het verloop van de n. mandibularis[26]

De zenuw verzorgt in het gezicht de sensorische innervatie van de *dura*, tanden in de onderkaak, *gingiva* (zachte weefsel dat de tanden omringt oftewel het tandvlees), mucosa van de bodem van de orale ruimte, en het anterieure tweederde deel van de tong (met uitzondering van smaak)[139]. Cutane takken innervieren de huid van de kin, onderste lip en kaak. Verder zorgt het voor motorische innervatie van spieren in de onderkaak, namelijk de *m. mylohyoideus* en de anterieure spierbuik van de *m. digastricus*[140]. Daarnaast innerveert het de *m. tensor veli palatini* en de *m. tensor tympani* en spieren die betrokken zijn bij het kauwen, namelijk de *m. pterygoideus medialis*, *m. pterygoideus lateralis*, *m. masseter* en *m. temporalis*[141].

## 7.9. Bijlage 9: Deelvraag 3

### **Meetopties**

#### De werking en mogelijkheden van een EEG-meting

Een te meten potentiaal wordt voornamelijk veroorzaakt door piramidecellen in de cortex. De gemeten potentialen kunnen ook veroorzaakt worden door subcorticale structuren. In een EEG-meting is echter geen onderscheid te maken tussen de exacte herkomst van gemeten potentialen. Tussen de huid en de elektrode moet altijd een elektrolyt worden toegebracht om de impedantie lager dan 5 k $\Omega$  te houden. Voor een EEG-sigitaal is een bandfilter van 0,3 tot 35 Hz met een gevoeligheid van 5  $\mu$ V/mm gebruikelijk. Daarna zal bij digitale opname sampling en AD-conversie toegepast worden.[142]

Er zijn meerdere storingsbronnen die invloed kunnen hebben op het te meten signaal. Ten eerste de 50 Hz ruis van het lichtnet; deze is weg te filteren. Daarnaast ontstaan er door beweging van een patiënt bewegingsartefacten, deze zijn te verminderen door ontspanning van de patiënt. Ook kan er ruis ontstaan van de elektrode of versterker, dit is te voorkomen door een hoge kwaliteit van elektrodes met goed huidcontact en een goed ontwerp van de versterker met de juiste componenten. Ten slotte is er sprake er de common modoruus, die te voorkomen is door differentiële versterking en/of hoge common mode rejection ratio (CMRR).[143]

Spontane activiteit gemeten met behulp van huidelektroden hebben een amplitude van ongeveer 100  $\mu$ V met een bandbreedte van 1 tot 50 Hz.

Evoked potentials zijn een respons op een elektrische, auditieve en/of visuele stimulus welke worden geregistreerd in het centrale zenuwstelsel. Vaak zijn deze potentialen kleiner dan eventuele ruissignalen. Om de signaal-ruisratio te verbeteren, moet gebruik worden gemaakt van een reeks stimuli (200 tot 500 keer) waarvan een gemiddelde (average) wordt genomen. Op deze manier kan de ruis eruit gefilterd worden.[143]

In een studie uit 1989 is bij één patiënt een mogelijke correlatie gevonden tussen CH en epilepsie. Bij deze patiënt waren scherpe golven in de parietotemporale kwab te zien, die niet geblokkeerd werden bij het sluiten van de ogen[144]. Tot op heden zijn er echter door middel van EEG geen betrouwbare signaalveranderingen te correleren aan clusterhoofdpijn.[145]

#### De werking en mogelijkheden van een SSEP-meting

SSEP geeft de activiteit in het proprioceptieve sensorische systeem weer. Bij een SSEP-meting wordt meestal met huidelektroden een elektrische bifasische stimulatie toegediend aan perifere zenuwen, waardoor potentiaalverschillen in geassocieerde corticale gebieden met EEG-elektroden te meten zijn. Dit EP-sigitaal wordt naast piramidecellen in de cortex door subcorticale structuren gegenereerd. De exacte bijdrage van subcorticale structuren aan EP's is echter nog niet bekend. Daarnaast is met SSEP de integriteit van perifere en centrale somatosensorische banen te bepalen.[50]

In de meeste gevallen wordt bij SSEP-metingen gebruikt gemaakt van een elektrische impuls tot aan de motorische drempelwaarde voor activatie, die twee tot vier keer groter is dan de sensorische drempelwaarde. Indien een gemengde zenuw met deze intensiteit gestimuleerd wordt, zullen de gemyeliniseerde motorische zenuwfibers voor zichtbare spiercontracties zorgen. Bij stimuli met deze intensiteit worden ook snel geleidende gemyeliniseerde dikke gevoelszenuwen gestimuleerd, waaronder fibers voor tastzin en gewrichten.[145]

Stimuli met hogere intensiteit dan de motorische drempel kunnen leiden tot 'discomfort' bij de patiënt en zullen niet leiden tot een verhoging de amplitude van de SSEP. In de bovenste extremiteiten wordt meestal gestimuleerd met een frequentie van 2-5 Hz en in de onderste extremiteiten 1-2 Hz. Bij een frequentie hoger dan 10 Hz kan de vertragingstijd toenemen en amplitudes afnemen.[50]

Bij het stimuleren van gemengde zenuwen in de bovenste extremiteiten is de bijdrage van gemyeliniseerde motorische afferenten waarschijnlijk gereguleerd door de gemyeliniseerde dikke afferente gevoelszenuwfibers. Op basis hiervan is de bijdrage van gestimuleerde motorische afferenten klein ten opzichte van afferente gevoelszenuwfibers.[145] Dit is te zien aan de kleinere amplitudes van deze motorische afferenten[50]. Een bilaterale stimulatie van de afferente gevoelszenuwfibers kan de amplitudes doen laten vergroten in een SSEP.

Idealiter moet één elektrode zo dicht mogelijk bij en een andere elektrode zo ver mogelijk van de stimulator af worden geplaatst. Zo kan een zo groot mogelijk potentiaalverschil worden verkregen tussen de elektroden. Meestal worden SSEP-metingen uitgevoerd met 5mm tin disc meetelektroden en hebben bipolaire meetelektroden een onderlinge afstand van 35mm. Op de elektroden wordt altijd een elektrolyt aangebracht om de impedantie lager dan 5 k $\Omega$  te houden.

Voor de totstandkoming van een SSEP bij stimulatie van de *n. ulnaris* of *n. tibialis* wordt het gemiddelde genomen van ongeveer 500 tot 2000 stimuli (averaging). Hiermee zijn responsies weer te geven tussen de 1 tot 10  $\mu$ V. Responsies van deze grootte zijn echter alleen met de juiste signaal-ruisratio te gebruiken. Motorische activiteit is bij het verkrijgen van deze responsies een van de grootste stoornissen op de amplitude en vertragingstijd. Om spierartefacten te voorkomen moet een patiënt tijdens een meting ontspannen zijn. Andere factoren die invloed hebben: leeftijd, lichaamslengte, temperatuur, sedatie, elektrisch artefact en filterinstellingen. De vertragingstijden kunnen met enkele milliseconden afnemen naarmate de leeftijd van een proefpersoon toeneemt. Een verlaging van temperatuur doet de geleidingssnelheid eveneens afnemen en verlengt dus de vertragingstijden van EP (Evoked Potential). Sedatie kan de vertragingstijd verlengen wanneer corticaal EP's gemeten worden. Elektrische artefacten zoals die van het lichtnet kunnen voorkomen worden door een juiste plaatsing van elektroden.

Bij een stimulatie van de *n. tibialis* is de gemiddelde responsietijd 20 ms voor mensen tussen de 1,50 en 1,90 meter[146]. Kijkend naar de lengte (enkele centimeters) van de *n. occipitalis* zal de responsietijd (delay) veel lager liggen en onder een waarde van 5 ms komen [zie anatomie]. Voor een eventuele meting zou er 100 tot 200 keer gestimuleerd moeten worden om getriggerd en met behulp van ONS te kunnen meten op de somatosensorische cortex.