

Tempo Medical

Uit Tempo Medical van April 2012

Hoofdpijn en migraine : de bijdrage van neurostimulatie

Op 24 maart vond in het Erasmeziekenhuis (ULB) te Brussel een symposium van de Belgian Neurological Society plaats over de behandeling van hoofdpijn door neurostimulatie.

Een overzicht van de nieuwe horizons.

Auteur : Philippe Lambert

Hoofdpijn en migraine : de bijdrage van neurostimulatie

Op 24 maart vond in het Erasmeziekenhuis (ULB) te Brussel een symposium van de Belgian Neurological Society plaats over de behandeling van hoofdpijn door neurostimulatie. Een overzicht van de nieuwe horizonten.

Auteur : Philippe Lambert

12 % van de bevolking lijdt aan migraine en een farmacologische profylactische behandeling is dikwijls noodzakelijk. Professor Jean Schoenen, directeur van de Onderzoekseenheid over Hoofdpijn aan de *Université de Liège*, herhaalde dat topiramaat (Topamax®) de meest doeltreffende behandeling blijft met een gemiddelde respons van om en bij de 45 %. Wat tevens betekent dat 55 % van de patiënten niet geholpen is. Daarnaast klaagt de helft van de migrainepatiënten over niet te verwaarlozen bijwerkingen, zodat 25 % van de patiënten die dit geneesmiddel nemen er uiteindelijk mee stoppen. Ander element : de meeste chronische migrainepatiënten – met meer dan 15 dagen hoofdpijn per maand – worden 'resistent' tegen de gebruikte geneesmiddelen. Kortom : de neurologie wordt geconfronteerd met een tekort aan doeltreffende

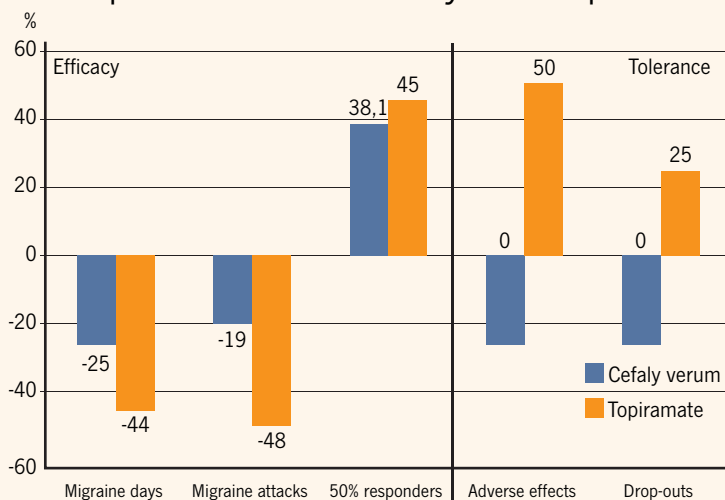
profylactische behandelingen tegen migraine. In die mate dat er veel ruimte is voor andere behandelwijzen dan geneesmiddelen.

Niet-invasieve neurostimulatie (Cefaly®) : de PREMICE-studie

Tegen deze achtergrond maken wij sinds enkele jaren de opkomst mee van behandelingen door neurostimulatie. Professor Bart Vandersmissen, van de *Université libre de Bruxelles*, lichtte tijdens het symposium de resultaten toe van de PREMICE-studie (*PREvention of Migraine by supraorbital transcutaneous neurostimulation using the Cefaly® device*). Deze multicentrische studie, onder leiding van prof. Schoenen, vond plaats in vijf grote diensten voor neurologie van ons land. Ze werd uitgevoerd door specialisten die lid zijn van de *Belgian Headache Society*. Bij deze gerandomiseerde, dubbelblinde studie waren 67 patiënten betrokken : 34 kregen werkelijk transcutane stimulatie van de nervus supraorbitalis en supratrochlearis en 33 een fictieve stimulatie. De stimulator, Cefaly® genoemd, is ontworpen en ontwikkeld door het Luikse bedrijf STX-Med en lijkt op een kroontje. Het apparaat wordt met een zelfklevende elektrode op het voorhoofd bevestigd. Via deze elektrode worden heel gerichte impulsen overgebracht naar de zenuwuiteinden van de bovenste tak van de nervus trigeminus (de nervus ophthalmicus), de zenuw waarvan het viscerale deel de meninges innerveert (trigeminovasculair stelsel) en die een belangrijke rol speelt bij migraine. De stimulatie duurt zo'n 20 minuten per dag en kan in intensiteit oplopen tot een twintigtal milliampère.

Enkele jaren geleden had een pilotstudie, uitgevoerd in de onderzoekseenheid van prof. Schoenen, een preventief effect van Cefaly® op migraineaanvallen aangetoond. Bart Vandersmissen onderstreepte dat de PREMICE-studie dit effect heeft bevestigd. Na drie maanden behandeling stelt men bij 38,1 % van de patiënten in de Cefaly®-groep een vermindering met 50 % of meer vast van het aantal migrainedagen terwijl dit voordeel slechts door 12,1 % van de patiënten in de placebogroep wordt gerapporteerd. Bovendien daalde het gebruik van geneesmiddelen, zoals triptanen, tijdens de migraineaanval met 37 % in de Cefaly®-groep terwijl het nagenoeg niet veranderde in de placebogroep. Bij de patiënten die gunstig op de behandeling door neurostimulatie reageerden, liep deze vermindering op tot bijna 75 %.

Efficacy and tolerance : comparison between Cefaly® and topiramate



Toch blijft de doeltreffendheid van Topamax® hoger. De techniek van Cefaly® biedt echter het voordeel geen enkele bijwerking te veroorzaken en kan precies daarom met een farmacologische behandeling gecombineerd worden.

Het precieze werkingsmechanisme van Cefaly® is niet bekend. Jean Schoenen heeft, samen met Brusselse onderzoekers, aangetoond dat de behandeling een licht sedierend effect heeft. Onderzoek met de FDG-PET-scan, in samenwerking met het Onderzoekscentrum van de Cyclotron aan de Luikse Universiteit, heeft daarnaast aan het licht gebracht dat neurostimulatie van de nervus suboccipitalis met een subcutane elektrode (zie verder) bij chronische vasculaire aangezichtspijn (of clusterhoofdpijn) weliswaar inwerkte op de afdalende banen van de pijnbeheersing, maar geen effect had op de hyperactiviteit van de hypothalamus, die vermoedelijk aan de oorsprong van de aanvallen ligt. Een louter symptomatisch effect dus. Voor Jean Schoenen is de meest waarschijnlijke hypothese dat Cefaly® een soortgelijke werking uitoefent en dat de stimulatie van de afferente trigeminusbanen die in de hersenen en de hersenstam uitmonden er de activiteit



wijzig van de centra die tot de 'neuromatrix van migraine' behoren en een rol spelen in de beheersing van migrainepijn.

Invasieve neurostimulatie

a) Nervus occipitalis

Over nu naar het tweede thema van het symposium : een overzicht van de gepubliceerde gegevens over de stimulatie van de nervus occipitalis bij chronische migraine. Spreker was professor Koen Paemeleire, van de Universiteit Gent. De diepe stimulatie in de hypothalamus wordt niet langer toegepast omwille van het risico op hersenbloeding. Vandaag gaat de aandacht naar minder gevaarlijke stimulaties, vooral de stimulatie van de nervus suboccipitalis.

In de buurt van de nervus occipitalis major wordt een elektrode onder de huid ingebracht. Deze elektrode wordt gekoppeld aan een prepectorale plaatste stimulator, vergelijkbaar met een pacemaker, die permanent onlaadt.

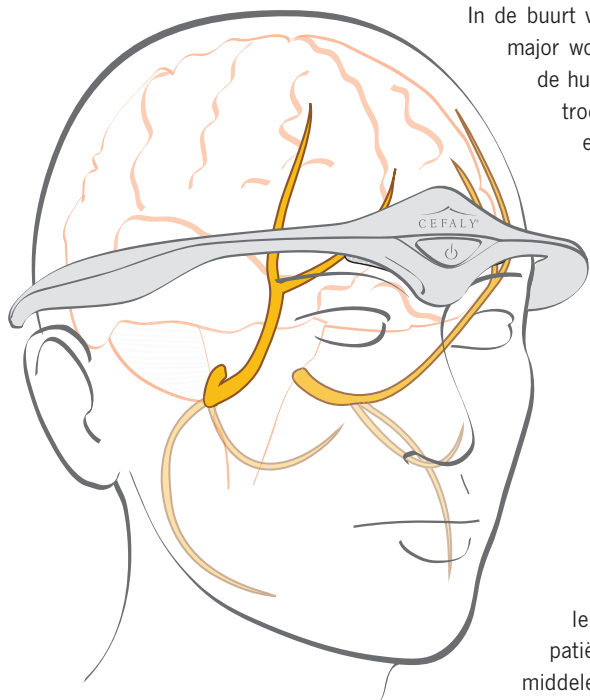
Bij chronische clusterhoofdpijn die niet reageert op de farmacologische behandelingen blijkt deze techniek doeltreffend bij ongeveer 70 % van de patiënten. Bij sommigen verdwijnen de aanvallen helemaal, maar zeer weinig patiënten kunnen de geneesmiddelen volledig stoppen. Opgelet : de methode is niet ongevaar-

lijk aangezien ze algemene anesthesie vereist en er complicaties (onder meer infecties) kunnen optreden. Bovendien vinden sommige patiënten het permanente karakter van de stimulatie storend omdat ze paresthesieën veroorzaakt.

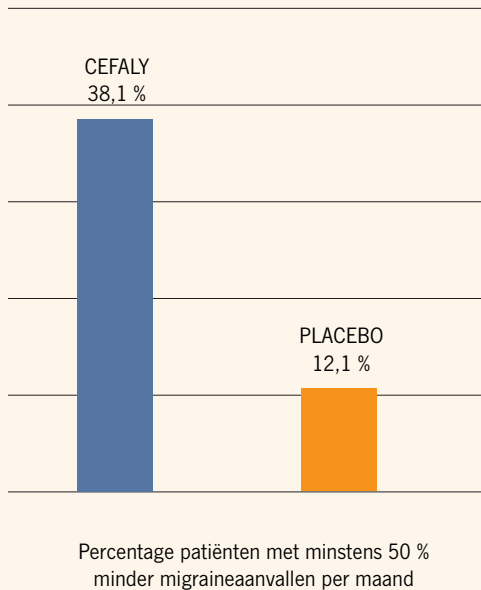
Er werden twee Amerikaanse studies over stimulatie van de nervus suboccipitalis bij chronische migraine gepubliceerd. In tegenstelling tot de procedure die bij clusterhoofdpijn wordt toegepast, is de implantatie bilateraal. Men stelt positieve resultaten vast bij 40 % van de chronische migrainepatiënten die niet geholpen zijn met preventieve medicamenteuze behandelingen.

b) Ganglion sphenopalatinum

Het ganglion sphenopalatinum speelt een cruciale rol in het optreden en aanhouden van de aanvallen bij clusterhoofdpijn. In aansluiting op de studies die in 2010 in Las Vegas werden uitgevoerd, vond een Europese multicentrische studie plaats onder leiding van de Onderzoekseenheid over Hoofdpijn van de Luikse Universiteit. De onderzoekers hebben bij patiënten met de chronische vorm van de aandoening de hoogfrequente stimulatie bestudeerd van het ganglion sphenopalatinum met een microstimulator in de fissura pterygomaxillaris. Resultaat ? 70 % van de aanvallen stopte binnen het kwartier na het begin van de stimulatie. Bij sommige patiënten verminderde overigens de frequentie van de aanvallen naarmate het ganglion sphenopalatinum meer werd gestimuleerd. Dit ganglion is ook bij migraine betrokken. Nu zal het team van prof. Schoenen deze techniek bij zware migraine testen.



Cefaly efficacy



De toekomst lijkt echter te berusten op de gecombineerde stimulatie van de nervus supraorbitalis en suboccipitalis.

Niet-invasieve benaderingen

De derde piste in dit symposium had betrekking op de perspectieven die de niet-invasieve (transcutane) neurostimulatiemethoden bij migraine openen. Dr. Delphine Magis (ULg, CHR de la Citadelle) gaf een overzicht.

Naast het reeds voorgestelde Cefaly®-apparaat ontwikkelt het bedrijf STX-Med momenteel een externe suboccipitale stimulator. De Luikse Universiteit zal binnenkort het fysiologische en therapeutische belang van deze stimulatie bestuderen. De toekomst lijkt echter te berusten op de gecombineerde stimulatie van de nervus supraorbitalis en suboccipitalis. In het kader van de CWality-projecten van het Waalse Gewest overwegen de ULg en STX-Med om een toestel te ontwikkelen dat deze dubbele stimulatie via transcutane weg zou kunnen uitvoeren. In de literatuur zijn experimenten beschreven met gecombineerde supraorbitale en suboccipitale stimulaties met geïmplanteerde elektroden. De bereikte resultaten zijn beter dan met stimulatie gericht op één enkele target.

Een andere benadering besproken door Delphine Magis : de transcutane stimulatie van de nervus vagus. Bij hardnekkige epilepsie zijn geïmplanteerde stimulators doeltreffend gebleken bij 30 % van de behandelde patiënten. Welnu, er bestaat een vermoedelijk genetisch bepaalde comorbiditeit tussen epilepsie en migraine. Experimenten op ratten in de Onderzoekseenheid over Hoofdpijn hebben bij hoofdpijn- en migrainemodellen een significant effect aangetoond van impulsen afgeleverd door een stimulator die op de nervus vagus was geïmplanteed. Er is tot nog toe echter geen enkele klinische studie gecontroleerd versus placebo (met schijnstimulatie) bij migrainepatiënten ondernomen.

Daarnaast worden ook pilotstudies uitgevoerd door transcutane stimulatie van de nervus vagus ter hoogte van de hals. Dit blijkt doeltreffend om de migraineaanval te onderbreken, maar de migraine duikt opnieuw op na enkele tientallen minuten. Ander toekomstperspectief : een neurostimulator die men in de uitwendige gehoorgang plaatst en waarvan de werking op de ramus auricularis nervi vagi ('zenuw van Arnold') is gericht, een tak van de nervus vagus die deze gehoorgang innerveert. Dierproeven tonen aan dat deze stimulatie van de nervus vagus pijnstillende effecten heeft.

Laatste onderzoekspiste : transcraniële stimulatie met het doel de prikkelbaarheid van de hersenschors bij de migrainepatiënt te wijzigen in de gebieden waar zij abnormaal is. Jean Schoenen stipt aan dat transcraniële stimulatie, hetzij magnetisch, hetzij met gelijkstroom, gebieden activeert die hypoactief zijn en andere hyperactieve gebieden onderdrukt. Een studie over de preventie van aanvallen door activering van de visuele cortex loopt momenteel in het CHU van Luik.

Transcraniële magnetische stimulatie vereist een vrij omvangrijke uitrusting. De behandelingen moeten dan ook in een ziekenhuis gebeuren. Een wisseloplossing is de transcraniële stimulatie met gelijkstroom, die met een theoretisch vervoerbaar toestel kan gebeuren. De Luikse onderzoekers hebben onlangs in een pilotstudie aangetoond dat deze techniek de frequentie van de aanvallen vermindert door 2 of 3 toepassingen per week. Momenteel gebeuren alle behandelingen in het ziekenhuis, maar men hoopt een uitrusting te kunnen ontwikkelen die de patiënt thuis kan gebruiken. Het team rond prof Schoenen en het bedrijf STX-Med leggen zich toe op deze uitdaging. ■

Referentie

Magis D, Schoenen J, La neurostimulation : quelle place dans les céphalées réfractaires ? , Rev Med Liège 2011 ;66(2) :85-90.

Voor meer informatie :

César Fernandez-de-las-Peñas, Leon Chaitow en Jean Schoenen, Multidisciplinary Management of Migraine, Jones & Bartlett Learning, 2012, 441 pp.