

# Het gebruik van klinisch neurofysiologische hulpmiddelen bij de diagnose van hoofdpijn

## T R E F W O O R D E N

MIGRAINE; HOOFDPIJN; EEG; EVOKED POTENTIALS; SENSIVITEIT; SPECIFICITEIT; DIAGNOSTIEK.

door J.G. van Dijk

### Samenvatting

Er is een opvallende discrepantie tussen enerzijds een vermelde hoge diagnostische opbrengst van klinisch-neurofysiologisch onderzoek bij migraine en anderzijds officiële richtlijnen die het gebruik voor de praktijk afraden. Deze discrepantie wordt verklaard doordat de hoge opbrengst in vele artikelen berust op het gebruik van multifactoriële analysetechnieken en complexe methoden. Methoden die wel robuust genoeg zijn om in de dagelijkse praktijk te gebruiken leveren helaas een veel minder goede opbrengst. Vooral nog zijn klinisch-neurofysiologische technieken bij migraine (en waarschijnlijk andere hoofdpijnvormen) beter geschikt voor wetenschappelijk onderzoek dan voor diagnostiek.

(Ned Tijdschr Neurol 2000;4:237-240)

### Inleiding

Het is reeds lang bekend dat lichtflitsstimulatie bij migraineurs in het EEG een levendigere reactie opwekt dan bij niet-migraineurs. Er zijn onderzoeken gepubliceerd met een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 89-96% (Mortimer & Good, 1990).<sup>1</sup> Een ander artikel meldde een sensitiviteit van 93% en een specificiteit van 84% (De Tommaso et al, 1999).<sup>2</sup> Dit zijn uitzonderlijk goede resultaten en de publicaties stonden in betrouwbare bronnen (respectievelijk de Lancet en Cephalalgia). In schril contrast met deze fraaie resultaten staan enkele officiële aanbevelingen. De eerste hiervan betreft een richtlijn van de Amerikaanse Neurologen Vereniging: 'Het EEG is niet zinvol bij het routine-onderzoek van patiënten met hoofdpijn' (Anonymous 1994).<sup>3</sup> De richtlijn betreffende hoofdpijn van de Nederlandse Vereniging van Neurologie vermeldde in 1997:

'EEG en verwante technieken zijn niet geïndiceerd bij patiënten met chronisch recidiverende hoofdpijn zonder afwijkingen bij neurologisch onderzoek' (Koehler et al. 1997).<sup>4</sup> Een zojuist afgesloten richtlijn-onderzoek verricht door de European Federation of Neurological Societies (EFNS) zal naar verwachting iets vergelijkbaars opleveren: 'Het interictale EEG is niet routinematig geïndiceerd voor de diagnostiek van hoofdpijnpatiënten'.

Hoe is de discrepantie tussen gepubliceerde resultaten en de afkeurende toon van de diverse richtlijnen te verklaren? Dit artikel probeert dit te verklaren, en zal daartoe eerst kort het EEG en Evoked Potentials behandelen. Hoe een richtlijn tot stand komt wordt vervolgens besproken, gevolgd door een discussie van de mogelijke beperkingen.

### Het EEG bij hoofdpijn

Er is uitgebreide literatuur betreffende het EEG bij hoofdpijn, in het bijzonder bij migraine. Overzichten zijn te vinden in van Dijk et al (1992), Sand (1991) en Gronseth & Greenberg (1995).<sup>5,6,7</sup> Een deel van die literatuur is gericht op pathofysiologie, terwijl we voor de dagelijkse praktijk meer geïnteresseerd zijn in het diagnostisch rendement.

*Kan men met het EEG een bepaalde hoofdpijnvorm waarschijnlijker maken ('aantonen') of minder waarschijnlijk maken ('uitsluiten')?*

De EEG-literatuur heeft zich grotendeels toegelegd op het onderzoeken van de reactiviteit op lichtflitsstimuli. Dit kan op verschillende wijzen: ten eerste kan men met relatief laagfrequente stimulatie, rond 5 Hz, de VEP (Visual Evoked Potential) opwekken, waarover hieronder meer. Bij hoog frequente stimulatie volgt het EEG elke visuele stimulus, wat met het blote oog in het ruwe EEG goed zichtbaar is. Deze 'volgreactie' is met diverse methoden, met name spectraal-analyse, goed te kwantificeren. Een verhoogde reactiviteit op lichtflitsen met een frequentie > 20% werd al in 1959 beschreven (Golla en Winter 1959).<sup>8</sup> Vergelijkbare bevindingen zijn sindsdien talloze malen gedaan, in verschillende landen en door verschillende onderzoekers, zodat dit fenomeen bij migraine zeer aannemelijk vaker aanwezig is

dan bij niet-migraineurs. Het is deze verhoogde 'photic driving' die aanleiding gaf tot de zeer hoge sensitiviteit- en specificiteitswaarden, die in de inleiding werden vermeld.

*Maar wat is er dan mis met dat betreffende onderzoek?* Dat hangt af van specifiek onderzoek. De verklaringen vallen in twee groepen uiteen. De reproduceerbaarheid van sommig onderzoek bleek bij herhaling in andere centra weleens wat tegen te vallen, gekoppeld aan methodologische onduidelijkheden in de rapportage (zie bijvoorbeeld Mortimer en Good, 1990, Mortimer et al., 1990, van Dijk et al., 1991a, Townsend et al., 1991).<sup>1,9,10,11</sup> Anders gezegd: het was niet waar. Maar veel andere studies waren wel degelijk deugdelijk en de daarin vermelde cijfers waren ongetwijfeld juist (zie bijvoorbeeld De Tommaso et al. 1997, 1999).<sup>12,2</sup> En toch zijn de resultaten van dergelijk onderzoek helaas niet in onze dagelijkse praktijk toepasbaar. Dergelijke resultaten berustten veelal op verschillen in testresultaten tussen een groep migraineurs en een controlegroep (vaak gezonde vrijwilligers), die zichtbaar werden gemaakt met bijvoorbeeld discriminant-analyse. Bij deze techniek wordt gebruik gemaakt van een zeer groot aantal parameters per persoon waaruit een gemeenschappelijk beeld gecreëerd wordt om twee patiëntengroepen te onderscheiden. Een groot nadeel van een dergelijke procedure is dat de sensitiviteit en specificiteit vaak pas correct beoordeeld kunnen worden als het onderzoek herhaald wordt bij een andere groep proefpersonen. Dit werd vrijwel nooit gedaan. Het toepassen van dergelijke resultaten is aanmerkelijk complexer dan het toepassen van een abnormaliteitsgrens. Bij dergelijke technieken dienen vele waarden ingevoerd te worden, waarna toepassing van een formule tot een oordeel leidt. Mij is geen voorbeeld bekend uit de medische praktijk waarin een dergelijke handelswijze routinematig wordt toegepast. Een tweede probleem is dat er bij meerdere studies van tevoren niet was gedefinieerd welke parameters men dacht te gaan gebruiken voor het vaststellen van het onderscheid. Dit heeft tot nadeel dat het onderzoek kan uitmonden in een zogenaamde 'fishing expedition' (we zien wel of we wat vangen). In weer andere studies ontbrak blinding nadrukkelijk. Hoewel dit veelal niet onderkend wordt, is blinding bij diagnostisch onderzoek vaak even belangrijk als bij therapeutisch onderzoek. Zelfs bij gebruik van 'harde' onderzoekstechnieken, blijven er beslissingen over ten aanzien van welke delen van de gegevens men dient te gebruiken en welke

gegevens men kwalitatief niet bruikbaar acht. Een recent artikel over evoked potentials bij migraine leverde op dat blinding een wezenlijke invloed op de onderzoeksresultaten kan hebben (Roon et al., 1999, Sandor et al., 1999).<sup>13,14</sup>

Een voorbeeld van een waarschijnlijk correct uitgevoerd, maar desondanks niet-bruikbaar onderzoek is dat van De Tommaso et al (1999),<sup>2</sup> berustend op 192 parameters per persoon. De techniek is hier waarschijnlijk in zeer sterke mate afhankelijk van de lokale onderzoeksomstandigheden.

*Is er dan helemaal geen plaats voor het EEG bij de diagnostiek van een hoofdpijnpatiënt?*

Toch wel, maar dit geldt slechts voor bijzondere omstandigheden: indien de differentiële diagnose epilepsie omvat, is het EEG uiteraard sterk aangewezen. Bij 'confusional migraine' c.q. basilaire migraine kan het EEG de klinische meningsvorming waarschijnlijk eveneens ondersteunen. Omdat kortdurende hoofdpijnaanvallen bij kinderen van epileptische aard kunnen zijn, verdient het zeker aanbeveling het EEG bij hoofdpijn bij kinderen in het arsenaal te houden.

## Evoked potentials

Evoked potentials zijn te kenmerken als een techniek om via middeling informatie met betrekking tot een specifieke stimulus uit het EEG te halen die met het blote oog niet zichtbaar is. Gezien de al lang bekende reactiviteit op licht bij migraine is het niet verwonderlijk dat er een uitgebreide hoeveelheid literatuur over de VEP voorhanden is. Ter gelegenheid van de richtlijnen van de EFNS werd een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de diagnostische opbrengst van visuele- en andere evoked potentials.

In dit kader is het goed stil te staan bij de wijze waarop een dergelijk literatuuronderzoek kan plaatsvinden. In dit geval werden tevoren 7 kwaliteitscriteria gedefinieerd. Deze waren:

1. het onderzoek diende prospectief van aard te zijn
2. de diagnose van een hoofdpijngroep diende volgens de internationale criteria te zijn opgesteld (IHS, 1988)
3. het onderzoek diende, behalve bij een patiëntengroep, ook bij een controlegroep te zijn verricht. Dit onderzoek hoefde niet noodzakelijkerwijs bij een groep gezonde controlepersonen te zijn verricht, aangezien juist een vergelijking met een andere patiëntengroep van groot belang kan zijn.

4. de methoden dienden dusdanig nauwkeurig beschreven te zijn dat de resultaten gereproduceerd zouden kunnen worden
5. er dienden van tevoren opgestelde abnormaliteitscriteria te zijn, bij voorkeur gebaseerd op descriptieve statistiek van een controlegroep
6. de resultaten dienden op geblindeerde wijze op abnormaliteit ingedeeld te zijn
7. de diagnostische opbrengst diende beschreven te zijn in termen van sensitiviteit of specificiteit, of de gegevens dienden voldoende gedetailleerd te zijn om berekening van deze parameters mogelijk te maken

Met behulp van deze lijst is een literatuuronderzoek verricht van 1988 tot en met mei 1999. Het onderzoek leverde 36 artikelen op. Van deze 36 waren er slechts 8 waarbij de diagnostische opbrengst in maat en getal werd vermeld. Van deze studies waren er 3 niet-geblindeerd en bij de overige 5 was blinderen niet vermeld. Bij dit kleine aantal studies varieerden sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 100%/100% (Tagliati et al; 1995)<sup>15</sup> tot 25%/100% (van Dijk et al; 1991b).<sup>16</sup> De redenen voor deze discrepanties komen overeen met de bovengenoemde.

De gangbare procedure voor een richtlijnonderzoek is dat de verkregen literatuur onderzocht wordt op kwaliteit, zoals boven geschetst, en op de aard van het onderzoek. De kracht van het bewijs hangt dan af van de aard van het onderzoek. De hoogste bewijskracht heeft een meta-analyse waarin resultaten van hoogwaardige studies gebundeld worden. De volgende stap houdt in dat er minimaal één hoogwaardig gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek voorhanden is. Daarna daalt de kwaliteit van het onderzoek tot niet-gerandomiseerd onderzoek, om via casuïstiek en cohortbeschrijvingen af te dalen tot de mening van een aantal deskundigen (sic...). Welnu: enkele evoked-potential studies haalden de één na hoogste klasse, maar helaas zonder dat de bevindingen onderling erg consistent waren. Dergelijke studies zijn dan ook voor de diagnostiek niet geschikt; voor wetenschappelijk onderzoek kunnen zij zeer waardevol zijn.

### 'Robuustheid'

Zoals al gezegd, wordt de toepasbaarheid van vele resultaten belemmerd door complexe analysetechnieken. Naar mijn mening dragen deze verschillen ook bij tot het gebrek aan consistentie tussen de

verschillende studies. Een diagnostische test dient 'robuust' te zijn. Robuustheid is geen erkend of wel-omschreven begrip; men zou er onder kunnen verstaan dat een robuuste test in ieder geval geschikt is om er de aan- of afwezigheid van een aandoening mee te meten (dat wil zeggen goede sensitiviteit en specificiteit), dat de test een goede reproduceerbaarheid heeft en dat een dergelijke test niet erg afhankelijk is van de gebruikte meetapparatuur of expertise van de onderzoeker. Robuustheid komt ongeveer overeen met geloofwaardigheid van de testuitslag. Voor wat betreft de klinisch neurofysiologische literatuur bij hoofdpijnvormen kan men opmerken dat de testen vrijwel nooit aan alle kenmerken van robuustheid voldoen. Spectraalanalyse van volgreacties heeft bij migraine weliswaar een goede sensitiviteit en specificiteit, maar de test is toch niet robuust, omdat de reproduceerbaarheid tegenvalt en de analyse te complex is om er zaken mee te doen. Het visueel beoordeelde EEG en de VEP zijn goed toepasbaar, eenvoudig en inzichtelijk, maar de diagnostische opbrengst is te gering om de test als robuust te beschouwen.

### Evidence-based medicine en de praktijk

Men kan op twee geheel verschillende wijzen kritiek hebben op de bovengeschetste procedure. Het principe van 'evidence based medicine' (EBM) is niet onomstreden. Met de critici kan men het eens zijn dat het niet altijd nodig is om van elk feit en elke handeling dubbelblind gecontroleerd onderzoek voorhanden te hebben. Hoe evidentier het resultaat, hoe minder behoefte men voelt aan gecontroleerd onderzoek. Maar de kracht van EBM ligt nu juist daar waar de conclusie niet a-priori overduidelijk is: daar immers is er reden om meningen door feiten te vervangen.

Een tweede kritiek betreft de grenzen aan de toepassing van richtlijnen. Niet elk medisch besluit is volledig gebaseerd op EBM. Dat komt niet alleen omdat er nog zoveel bewijsmateriaal ontbreekt, maar ook omdat er in de spreekkamer andere zaken dan alleen EBM een rol spelen. Is uitleg van de EBM-handelswijze altijd voldoende om bijvoorbeeld 'shoppen' te voorkomen of vergt dat de inzet van eigenlijk niet-geïndiceerd hulponderzoek? Bij de discussies over EBM blijven dergelijke argumenten veelal buiten schot. Men kan enerzijds redeneren dat alle medische beslissingen genomen dienen te worden op basis van adequaat ondersteunende bewijsvoering, maar anderzijds laat dat 'culturele' factoren,

zoals verwachtingspatronen van patiënten, buiten beschouwing. Horen dergelijke argumenten thuis in de discussie over de 'juiste' medische handelswijze, of dient die discussie beperkt te blijven tot EBM?

Wellicht is het tijd deze discussie te gaan voeren, maar voorlopig moet u de diagnose van de meeste primaire hoofdpijnvormen gewoon op de anamnese blijven stellen.

### Conclusie en aanwijzingen voor de praktijk

Meerdere richtlijnen, opgesteld in Amerikaans, Nederlands en Europees verband, zijn eenduidig over het geringe nut van klinisch-neurofysiologische technieken bij de diagnose van migraine. Er zijn momenteel geen redenen om de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie uit 1997 ten aanzien van chronische benigne recidiverende hoofdpijn te veranderen.

### Referenties

1. Mortimer MJ, Good PA, Marsters JB (1990). The VEP in acephalic migraine. *Headache* 30:285-288.
2. Tommaso M de, Sciruicchio V, Guido M, Sasanelli G, Puca F (1999). Steady-state visual-evoked potentials in headache: diagnostic value in migraine and tension-type headache patients. *Cephalalgia* 19:23-26.
3. Anonymous (1994): Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurological examinations (summary statement). *Neurology* 44:1353-1354.
4. Koehler et al. 1997. Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen. [Http://www.neurologie.nl/572](http://www.neurologie.nl/572).
5. van Dijk JG, Haan J, Ferrari MD (1992). Photic stimulation and the diagnosis of migraine. *Headache Quarterly* 3:387-397.
6. Sand T (1991). EEG in migraine: A review of the literature. *Funct Neurol* 6:7-22.
7. Gronseth GS, Greenberg MK (1995). The utility of the electroencephalogram in the evaluation of patients presenting with headache. *Neurology* 45:1263-1267.
8. Golla FL, Winter AL (1959). Analysis of cerebral responses to

flicker in patients complaining of episodic headache.

*Electroenceph Clin Neurophysiol* 11:539-549.

9. Mortimer MJ, Good PA (1990). Migraine and visual evoked potentials. *Lancet* 335:789-790.

10. van Dijk JG, Dorresteijn M, Haan J, Ferrari MD (1991a). No confirmation of visual evoked potential diagnostic test for migraine. *Lancet* 337:517-518.

11. Townsend H, Shaikh M, Heeley B, Blau JN (1991). Visual-evoked potentials in migraine. *Lancet* 337:976.

12. Tommaso M de, Sciruicchio V, Bellotti R, Castellano M, Tota P, Guido M, Sasanelli G, Puca F (1997). Discrimination between migraine patients and normal subjects based on steady state visual evoked potentials: discriminant analysis and neural network classifiers. *Funct Neurol* 12:333-338.

13. Roon KI, Sandor PS, GS Schoonman, Lamers FPL, Schoenen J, Ferrari MD, Dijk JG van. Auditory evoked potentials in the assessment of central nervous system effects of antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1999; 19: 880-885.

14. Sandor PS, Roon KI, Ferrari MD, Dijk JG van, Schoenen J. Repeatability of the intensity dependence of cortical and auditory evoked potentials in the assessment of cortical information processing. *Cephalalgia* 1999; 19: 873-879.

15. Tagliati M, Sabbadini M, Bernardi G, Silvestrini M (1995). Multichannel visual evoked potentials in migraine. *Electroenceph clin neurophysiol* 96:1-5.

16. van Dijk JG, Dorresteijn M, Haan J, Ferrari MD (1991b). Visual Evoked Potentials and background EEG activity in migraine. *Headache* 31:392-395.

### Correspondentie-adres auteur:

**Dr. J.G. van Dijk, neuroloog / klinisch neurofysioloog**  
Leids Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Neurologie en Klinische Neurofysiologie

K-5Q-109  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden