

Nederlandse samenvatting

ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE EN DE BEHANDELING VAN ACNES

De belangrijkste theorie rondom de pathofysiologie van ACNES is bedacht door een Amerikaanse huisarts, William Applegate. Hij suggereerde een entrapment mechanisme posterieur van de m. abdominis rectus, gebaseerd op beschrijvingen van het verloop van intercostaalzenuwen in anatomieboeken. Het is niet evident dat deze verklaring volledig sluitend is, noch lijkt deze alle complexe symptomen van ACNES patiënten te kunnen duiden. Desondanks is de impact van deze theorie op het ontwikkelen van behandelstrategieën cruciaal geweest. Fundamentele studies naar de topografie van intercostaalzenuwen ontbreken echter, waardoor hun grillige verloop met name door chirurgen die een neurectomie verrichten, wordt aanschouwd. Hoofdstuk 2 biedt een kort overzicht van de complexe neuroanatomie van de buikwand en toont visueel en histologisch bewijs van de zenuwen die zogenaamd de boosdoeners zouden zijn in ACNES. Meerdere onvoorspelbare verbindingen bestaan tussen deze zenuwen in hun weg van dorsaal naar de buikwand. Een succesvolle neurectomie verrichten zou zo zomaar veel moeilijker kunnen zijn dan we eerder dachten.

De serie van 1100 patiënten die wordt beschreven in Hoofdstuk 3 zou ongetwijfeld de interesse van dr. Applegate hebben gewekt. Specifieke symptomen die historisch gezien in verband werden gebracht met de diagnose (bijv. teken van Carnett), zijn inderdaad aanwezig in zo'n 80% van deze patiënten met ACNES. Vrijwel de helft heeft een volledige, doch tijdelijke remissie van pijn na een injectie in de buikwand met lidocaïne. Een kwart heeft meer dan 50% pijnreductie na een of meerdere injecties. Opvallend is dat de zone die het vaakst is aangedaan zich rondom het punt van McBurney bevindt. Een typische ACNES patiënt is verder vrouwelijk, jong of van middelbare leeftijd, met ernstige continue rechtszijdige buikpijn die zonder aanleiding is ontstaan en dus zeker sterk lijkt op de presentatie van (acute) appendicitis. Een subgroep (ongeveer 10%) heeft bilateraal klachten of meerdere pijnlijke punten langs het verloop van de intercostaalzenuw, wat suggestief kan zijn voor centrale sensitisatie van de initieel lokale pijn of zogenaamde 'mirroring' ter hoogte van de convergerende opstijgende tracti spinothalamici.

Hoofdstuk 4 en 5 laten zien dat corticosteroïden geen toegevoegde waarde hebben in de behandeling van ACNES met injectietherapie. Lidocaine geeft dezelfde resultaten in pijnreductie als lidocaine + corticosteroïd. 136 patiënten waren gerandomiseerd in twee gelijke groepen die een of meerdere injecties ondergingen. Het aantal dat na zes weken een succesvolle (>50% pijnreductie) reactie had was in beide groepen ongeveer 20%. Bij kinderen is dit 38% bij een mediane follow-up van 17 maanden (hoofdstuk 6).

Hoofdstuk 7 behandelt factoren die kunnen voorspellen welke patiënten onsuccesvol reageren op een neurectomie. Eerdere operaties in de buik, medicatie gebruik, geen pijnvermindering na een eerste diagnostische blokkade of pijnlijke punten in de flank en rug waren voorspellers voor een negatieve uitkomst. Een prognostisch model met

deze factoren had echter slechts een suboptimale discriminerende waarde (AUC 0.67). Waarschijnlijk zijn andere, niet onderzochte factoren van groter belang. Desalniettemin kan dit model gebruikt worden om patiënten voor te lichten voorafgaand aan een neurectomie. Als zelfs een tweede neurectomie geen effect heeft, is in hoofdstuk 8 te lezen dat ruggenmergstimulatie van het dorsale ganglion een geschikte therapeutisch optie is. In een kleine groep ervoeren 3 van 5 patiënten meer dan 50% langdurige pijnvermindering. Hoofdstuk 9 vat deze therapeutische overwegingen samen in de nieuwe Nederlandse Pijn Richtlijnen.

RUGGENMERGSTIMULATIE VAN HET DORSALE HOORN GANGLION IN CHRONISCHE POSTOPERATIEVE LIESPIJN (CPIP)

Dit onderdeel beschrijft het protocol (hoofdstuk 10) en de voorlopige resultaten (hoofdstuk 11) van een multicentrum, gerandomiseerde, gecontroleerde studie waarin ruggenmergstimulatie van het dorsale hoorn ganglion (DRG SCS) wordt vergeleken met conventioneel medisch management (CMM). Patiënten met CPIP (>6 maanden) na open danwel laparoscopische liesbreukchirurgie of een Pfannenstiel incisie die niet of slechts deels reageerden op een neurectomie werden gerandomiseerd voor DRG SCS of CMM behandeling. De CMM groep had de optie om na 6 maanden alsnog met DRG SCS te worden behandeld. De studie was berekend op 78 patiënten.

Achttien patiënten bereikten het primaire eindpunt van 6 maanden in 2017 en hun resultaten werden gebruikt voor een per protocol analyse. Zes van negen patiënten die waren gerandomiseerd voor DRG SCS ontvingen ook daadwerkelijk een permanente neurostimulator. Drie patiënten gaven namelijk gedurende de proefperiode aan geen pijnvermindering te ervaren en continueerden hun eigen pijnmedicatie of alternatieve behandelingen. Zes van de negen patiënten die waren gerandomiseerd voor CMM kozen na 6 maanden alsnog voor DRG SCS. Redenen om niet over te stappen waren angst voor complicaties of significante comorbiditeit.

In de gecombineerd genomen groep van 8 geïmplanteerde patiënten die in 2017 het eindpunt van 6 maanden hadden bereikt werd een pijnvermindering van 49% waargenomen (NRS 6.60 ± 1.24 naar 3.28 ± 2.30). In de CMM groep werd juist 13% toename van pijn gezien. Een repeated measures ANOVA toonde een significant verschil aan tussen de groepen bij 1, 3 en 6 maanden follow-up ($p=0.001$). Complicaties zoals schade of dislocatie van de electrode kwamen voor bij 9 patiënten. Secundaire uitkomsten zoals kwaliteit van leven en functionaliteit verbeterden ook sterk in de DRG SCS groep, wat de mogelijkheden van deze nieuwe therapie voor CPIP patiënten onderstreept.

CONCLUSIES

1. De anatomie van intercostaalzenuwen in de buikwand is complexer dan eerder werd aangenomen.
2. De typische ACNES patient is een vrouw van jonge of middelbare leeftijd met ernstige continue rechtszijdige lage onderbuikpijn die spontaan is ontstaan zonder uitlokkende oorzaak.
3. Corticosteroïden hebben geen toegevoegde waarde in perifere zenuwblokkades die worden ingezet voor injectietherapie bij ACNES.
4. Kinderen met ACNES hebben in 38% van de gevallen langdurige pijnvermindering met alleen injectietherapie.
5. Eerdere operaties in de buik, medicatie gebruik, onvoldoende pijnvermindering na een eerste diagnostische blokkade of pijnlijke punten in de flank en rug zijn geassocieerd met een negatieve uitkomst van een neurectomie.
6. Rugge­merg­stimu­latie van het dorsale hoorn ganglion is een goede keuze voor de behandeling van therapieresistente ACNES en CPIP.
7. Hardware-gerelateerde complicaties komen helaas vaak voor bij rugge­merg­stimu­latie.

LIST OF PUBLICATIONS

De Jong JW, Roelofs TJ, **Mol FMU**, Hillen AE, Meijboom KE, Luijendijk MC, Van der Eerden HA, Garner KM, Vanderschuren LJ, Adan RA, "Reducing Ventral Tegmental Dopamine D2 Receptor Expression Selectively Boosts Incentive Motivation." *Neuropsychopharmacology*. 2015 Aug;40(9) : 2085-95

Mol FMU, Roumen RM, Scheltinga MR, "Neuromodulatie bij chronische postoperatieve liespijn." *Ned Tijdschr. Geneeskd*. 2015 6 juni;159(23)

Siawash M, **Mol FMU**, Tjon-A-Ten W, Perquin C, Van Eerten P, Van Heurn E, Roumen RM, Scheltinga MR. "Anterior rectus sheath blocks in children with abdominal wall pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: a prospective case series of 85 children." *Pediatric Anesthesia* 2017 May27(5): 545–550

Mol FMU, Roumen RM. "DRG spinal cord stimulation as remedial solution for patients with severe pain due to Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome: A case series." *Neuromodulation* 2018 Apr;21(3):317-319

Mol FMU, Lataster A, Scheltinga MR, Roumen RM, "Anatomy of abdominal anterior cutaneous intercostal nerves with respect to the pathophysiology of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES): a case study." *Tr Res Anat*. 2017; 8-9: 6-10. doi.org/10.1016/j.tria.2017.10.001

Mol FMU, Boelens OB, Perquin C, Scheltinga MR, Roumen RM, "Adding steroids to lidocaine in a therapeutic injection regimen for patients with abdominal pain due to Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES): a single blinded randomized clinical trial." *Scand J Pain*. 2018 Jul 26;18(3):505-512

Mol FMU, Scheltinga MR, Roumen RM, Wille F, Zuidema X, Van den Minkelis J, Nijhuis H, Elzinga L, Kallewaard JW, Gultna I, Breel J, Van Rossum J, Backx J, Van Engelen J, Zoeter-Geerse N, Edelbroek C, Hamm-Faber T, Huygen FJPM, "Comparing the efficacy of dorsal root ganglia stimulation with conventional medical management for the treatment of chronic post-surgical inguinal pain: the SMASHING trial." *BMC Surgery* Mar 27;18(1):18.

CURRICULUM VITAE

Frédérique Mol werd geboren op 26 oktober 1989 te Goes. Zij behaalde haar VWO diploma (cum laude) aan het St. Willibrord College te Goes in 2007 en is daarna Geneeskunde gaan studeren aan de Universiteit Utrecht. Tijdens de Master van deze opleiding was zij politiek actief voor Groenlinks en publiceerde zij haar eerste artikel over de rol van processen in de basale kernen van de hersenen in verslaving. Haar artsenbul behaalde zij in 2014, waarna zij is begonnen te werken als arts-onderzoeker in het Maxima Medisch Centrum met als aandachtsgebied ACNES en liespijn. Dit leidde tot een samenwerking met de afdeling pijngeneeskunde van het Erasmus MC, waarna gestart werd met een promotietraject leidend tot dit proefschrift. Sinds 2017 is zij werkzaam als ANIOS (assistent niet in opleiding tot specialist) Chirurgie / Intensive Care in het Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg.



PhD PORTFOLIO

PhD period: 2015-2018
 Promotor: Prof. dr. F.J.P.M. Huygen
 Copromotors: dr. R.M.H. Roumen en dr. M.R.M. Scheltinga

General courses

Dec 2014	Good Clinical Practice	Eindhoven
Jan 2015	Quantitative Sensory Testing	Mannheim
Feb 2016	Advanced Analysis of Prognostic Studies	Rotterdam
Jul 2016	USMLE SOS Prep course	Rotterdam
Jul 2017	Advanced Trauma Life Support	Tilburg

Conferences

Apr 2015	1st World Conference on Abdominal Wall Hernia Surgery	Milaan
Mei 2016	European Society for Surgical Research congress 2016	Praag
Jun 2016	Benelux Neuromodulation Society Scientific Meeting	Brussel
Mei 2017	International Neuromodulation Congress	Edinburgh

DANKWOORD

In het bijzonder wil ik alle deelnemers van de in dit proefschrift beschreven trials bedanken: ACNES en liespijn patiënten, vaak jonge mensen in de bloei van hun leven met een afschuwelijk pijnsyndroom, die zich desalniettemin hebben ingezet voor het verbeteren van zorg voor toekomstige patiënten. Een diepe buiging!

Prof. dr. F.J.P.M. Huygen, promotor en mijns inziens absolute autoriteit op het gebied van fysiologisch onderzoek naar pijn. Al voor dit promotie-traject was ik diep onder de indruk van uw uitgebreide en nauwgezette theorieën over complex regionaal pijnsyndroom en neurostimulatie, en het is werkelijk een eer geweest om binnen die wetenschappelijke traditie en visie een proefschrift te schrijven. Ik hoop zeker op een voortzetting van deze samenwerking in de toekomst.

Dr. R.M.H. Roumen en dr. M.R.M. Scheltinga, copromotoren en onvermoeibare inspiratiebronnen. Ik heb ontzettend genoten van Rudi's no-nonsense benadering van het academische leven en de literaire kwinkslagen van Marc. Mijn grote voorbeelden van de ideale dokter: gedreven klinici met het hart van een wetenschapper, die door alles getriggerd kunnen worden om 'een onderzoekje op te zetten': van ACNES tot het fenomeen 'Brabantse hagelbuien'. Voordat jullie ooit met pensioen gaan zal het Maxima Medisch Centrum ongetwijfeld nog 15 expertisecentra rijker zijn door jullie tomeloze nieuwsgierigheid. Ontzettend bedankt voor jullie begeleiding.

Dr. O.B. Boelens, zonder jouw uitzonderlijk sterke artikelen om naar te verwijzen waren menig deuren van journals voor mij gesloten gebleven. Daarnaast was het een verademing om af en toe het landelijke Boxmeer te bezoeken en van gedachten te wisselen over het bevechten van een plekje voor ACNES binnen de pijngeneeskunde. Hier ligt ook zeker een grote verdienste van Robbert Maatman, die met de pRF-studie een veelbelovende behandeloptie heeft toegevoegd aan het palet van SolviMáx, en als tweede auteur van mijn artikelen altijd voortvarend en daadkrachtig optrad om afgewezen artikelen opnieuw onder handen te nemen.

Dr. C. Perquin en T. Lim, de 'zachte krachten' binnen het ACNES team. Pijn is inderdaad niet slechts een beknelde zenuw, en begeleiding stopt niet bij het chirurgisch verwijderen van deze zenuw. Jullie hebben veel noodzakelijke nuance aangedragen in mijn manier van denken over pijnbestrijding en hebben patiënten perspectief geboden waar de heilkunde dit niet kon bieden.

Prof. dr. J.F. Lange, prof. dr. G.J. Kleinrensink en prof. dr. A.P. Wolff: leden van de manuscript-commissie. Dank voor het zorgvuldige beoordelen van mijn proefschrift.

Collega's promovendi van het Máxima Medisch Centrum; dank dat jullie mij geregeld kwamen redden van het eenzame locatie-Eindhoven-bestaan met een uitje, barbecue of pubquiz. Het zal lang duren voor ik weer iemand ontmoet met zo'n geweldige 'typzone'-playlist als Johan of de supersonische organisatie-skills van Martine. Willem en Murid: *we'll always have Prague!*

Medewerkers van het secretariaat en de poliklinieken van het MMC en het team van het Erasmus MC, in het bijzonder Anita en Dirk: dank jullie wel dat ik bij jullie terecht kon voor alle ondersteuning die een chaotische promovenda zich maar kan wensen. Het was zonder jullie niet gelukt.

De paranimfen. Bjorn, je bent al sinds peuterleeftijd mijn partner in crime als het aankomt op zelf-gefabriceerde uitvindingen (voornamelijk explosieven). We zijn het niveau van de garage van mijn ouders inmiddels wel ontstegen en ik ben blij dat je naast me staat bij deze volgende stap in mijn wetenschappelijke loopbaan. Hierna hebben we dan eindelijk tijd om een ruimteschip te bouwen, of een eigen deeltjesversneller.

Lini. Mijn 'back office'. Amelia Earhart *to my* Malibu Barbie. Dankjewel dat je me altijd steunt, ook als je me een onuitstaanbare grote zus vindt. Al verschillen we uiterlijk als dag en nacht, wie ons hoort spreken kan maar tot een conclusie komen: die komen uit hetzelfde (sceptische) nest. Ik kan me geen betere sparring partner wensen. *Never alone, dancing together.*

Lieve vrienden, dank voor jullie steun in dit soms vreemd persoonlijke proefschrift.

Iris, wat ben ik stiekem blij dat jij voor mij promoveerde en me door alle pieken en dalen hebt geloodst. Je begreep hoe het was als de data tegenvielen, de experimenten zinloos leken of ik misschien toch maar overwoog om postbode te worden. Ook al moest je voor een peptalk soms helemaal afreizen naar de Phoenix-wijk! Met jouw *warrior princess* mentaliteit (en voortreffelijke *roundhouse* kick) hebben we de leukste avonturen beleefd, van het Heerenplein tot Banana Island. Ik vind het heel leuk dat we straks samen 'dr.' zijn. En daar gaan we natuurlijk flink gebruik van maken!

Keamy, Major K, mijn Khaleesi. De strijdbare amazone die me pusht om nooit op te geven, altijd klaar staand met gruwelijke metaforen uit de Mahabharata. We zijn een eind gekomen vanaf het punt dat we artsen zonder centen waren en ik ben blij dat we

nog steeds over alles kunnen praten, van geopolitiek tot dertigerdilemma's. Zonder jou zou ons clandestiene dispuut veel te weinig afspreken om een fijn klankbord te hebben in onze drukke levens. Ook dank aan de rest van de 'Loca Medz'!

IBB crew & Giuly: *this one is dedicated to all the ravers in the nation!* Dankzij jullie komt alles altijd goed, hoe lang de reis ook duurt. Tim, ik kan niet anders zeggen dan dat ik dankzij jou 'immers alleen maar mijn hart heb gevolgd'. Arjan & Karen: ooit zal duidelijk worden dat we mogelijk zomaar de ware kern van het bestaan hebben beschreven in onze gezamenlijke proefschriften (pijn, drugs en algen). Nog altijd voel ik me ontzettend geborgen in de aanwezigheid van jullie *amazing minds!*

Adinda, ook jij mag niet ontbreken in dit dankwoord, voor alle literaire quotes die we samen koesteren sinds we de schoolkrant schreven. Ze vormden een mooie afleiding op de eindeloze technische non-fictie die dit proefschrift rijk is. (*You'll understand your life amounted to no more than one drop in a limitless ocean. Yet what is an ocean but a multitude of drops?* – Cloud Atlas).

Frits en Annemarie, lieve papa en mama: dankjewel voor jullie onvoorwaardelijke vertrouwen. Hier een minuscuul stukje monument voor het hechte, wonderlijke universum dat jullie voor mij hebben gecreëerd en absoluut aan de basis staat voor alles wat ik ooit heb ondernomen. Slechts beperkt door de grenzen van de taal, is mijn onmetelijke dank en waardering om zulke fantastische ouders te hebben.

Tevens dank aan Carel & Esther: zonder jullie logistieke ondersteuning hadden we nog steeds vanuit een krappe studentenkamer kantoor moeten houden. De rust die jullie hebben gebracht is extreem waardevol gebleken. Speciale dank voor Aloys, zonder wie ik had moeten fietsen tussen al die wisselende werkplekken, en wiens tips over leiderschap ik niet had willen missen. Natuurlijk ook dank aan Ingeborg & Jeroen, voor het delen in zorgen die immers te zwaar zijn om alleen te dragen.

En dan Jason. Leider der Argonauten. Mijn onbetwiste held en onzichtbare protagonist. Dit boek is natuurlijk verre van het epos wat daadwerkelijk de afgelopen 5 jaar aan 'pijngeneeskunde' had kunnen beschrijven. Maar ik hoop dat jij en de aandachtige lezer ergens toch terug kunnen zien, wat voor onsterfelijke liefde zich tussen de regels bevindt. *Perfer et obdura: amor vincit omnia.*