

Effectiviteit van bedrust na licht traumatische hersenletsel: een gerandomiseerde studie naar geen versus zes dagen bedrust

Bron: de Kruijk JR, Leffers P, Meerhoff S, Rutten J, Twijnstra A. Effectiveness of bed rest after mild traumatic brain injury: a randomised trial of no versus six days of bed rest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:167-72.

Door: Dr. P. Vos, neuroloog, Universitair Medisch Centrum, St Radboud.

Achtergrond: Bedrust wordt veelvuldig geadviseerd na een licht traumatisch hersenletsel met als doel het verminderen van post-traumatische klachten, maar de effectiviteit hiervan is nooit onderzocht. Het doel van deze studie was het evalueren van het effect van bedrust op de ernst van post-traumatische klachten na een licht traumatisch hersenletsel.

Methoden: Patiënten met een licht traumatisch hersenletsel werden op de afdeling Spoedeisende Hulp gerandomiseerd geadviseerd met betrekking tot bedrust aansluitend aan het ongeval. De ene groep werd geadviseerd geen bedrust te nemen ('geen'), de andere groep werd geadviseerd zes volledige dagen bedrust te nemen ('vol'). De primaire uitkomstvariabelen waren de ernst van post-traumatische klachten (gemeten op een 'visueel analoge schaal') en de algemene gezondheidstoestand (gemeten met een 'SF-36 vragenlijst'), twee weken, drie en zes maanden na het ongeval.

In de studie werden 107 (54 'geen', 53 'vol') patiënten geïncludeerd. De uitkomstvariabelen verbeterden in beide groepen tussen de tweede week en de zesde maand na het ongeval. Na correctie voor verschillen in basiskennmerken, leken de post-traumatische klachten na zes maanden in de 'vol' groep ernstiger dan in de 'geen' groep maar er werd geen statistisch verschil gevonden. Na drie maanden werden eveneens geen statistisch significante verschillen tussen post-traumatische klachten en algemene gezondheidstoestand in beide groepen gevonden. Twee weken na het ongeval leken de meeste post-traumatische klachten in de 'vol' groep minder ernstig en de algemene gezondheidstoestand wat beter, maar ook deze resultaten waren niet statistisch significant. Tijdens de interventieperiode hadden patiënten in de 'vol' groep significant minder last van duizeligheid. Conclusie: Bedrust na een licht traumatisch hersen-

letsel is niet effectief voor het verminderen van post-traumatische klachten en het verbeteren van de algemene gezondheidstoestand zes maanden na het ongeval. Bedrust heeft een tijdelijk positief effect op het verminderen van duizeligheidsklachten gedurende de eerste dagen na het ongeval.

Commentaar:

Dit onderzoek toont duidelijk het ontbreken van effectiviteit aan van 6 dagen bedrust op post-traumatische klachten en de algemene gezondheidstoestand 6 maanden na een licht traumatisch hersenletsel. De bevinding heeft waarschijnlijk maatschappelijke en sociaal economische betekenis (ziekteverzam, ziektegedrag).

Onderzoek naar neurotrauma patiënten wordt vaak beperkt door een laag vervolpercentage. In dit onderzoek was het vervolpercentage ongeveer 70%. Mogelijk is sprake van selectiebias; de 107 patiënten kwamen uit een cohort van 1.125 patiënten (wegens drukte op de afdeling Spoedeisende Hulp werden veel patiënten niet benaderd). Critiek op de studie kan zijn, zoals de auteurs ook stellen, dat de 'vol' groep vijftien uur korter, en de 'geen' groep zeven uur langer bedrust nam dan voorgeschreven. Interessant is dat de patiënten met volledige bedrust ook rapporteerden zich moeilijk aan het opgelegde raamschema te kunnen houden. Dit ondersteunt op indirecte wijze het tegenwoordig door neurologen gepropageerd advies aan patiënten om te mobiliseren op geleide van klachten.

In vivo afbeeldingen van neurofibrillaire tangles en amyloïdplaques bij de ziekte van Alzheimer met behulp van PET

Bron: Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:24-35.

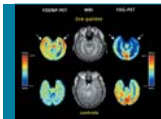
Door: A. Schuitmaker, arts-onderzoeker neurologie, Prof. Dr. A.A. Lammertsma, medisch fysicus, in het bijzonder PET en Prof. Dr. Ph. Scheltens, neuroloog, allen VU medisch centrum.

Inleiding: Beeldvormende technieken nemen een belangrijke positie in binnen het wetenschappelijk onderzoek naar de vroege diagnostiek en het verloop van de ziekte van Alzheimer (ZvA). Naast MRI is inmiddels veel onderzoek verricht met behulp van 'Positron Emission Tomography' (PET) en [F-18] fluorodeoxyglucose (FDG), waarmee veranderingen in het glucosemetabolisme aangetoond kunnen worden.¹ De verwachting is dat, met het beschikbaar komen van nieuwe, meer specifieke tracers, PET een belangrijk instrument bij de evaluatie van nieuwe behandelingen van ZvA zal worden.

Neuropathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer zijn opeenhopingen van β -amyloid in de vorm van plaques (AP), tau-oophopingen (onder meer als neurofibrillaire tangles (NFT)), toename van glia en verlies van neuronen.² Het *in vivo* aantonen van deze pathologische veranderingen zou een ante mortem pathologische diagnose mogelijk kunnen maken en grote mogelijkheden bieden voor het volgen van effecten van bijvoorbeeld amyloid beïnvloedende therapieën.

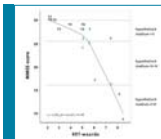
2-(1-[6-[(2-[F-18]fluoromethyl)(methyl)amino]-2 naphthyl]ethylidene)malononitrile (FDDNP) is een ideale biologische marker die zowel in een vroeg stadium fundamentele veranderingen in het brein als ziekteprogressie aantoont, hetgeen van belang is bij evaluatie van toekomstige medicamenteuze therapie. Goede kinetische eigenschappen, een hoge specifieke versus niet-specifieke binding, een goede passage door de bloed-hersensbarrière en een goede klaring van vrij en niet-specifiek gebonden ligand (radiofarmacon) uit het brein zijn voorwaarden waaraan een tracer zou moeten voldoen. In de studie van Shoghi-Jadid *et al.* werd gebruik gemaakt van FDDNP om *in vivo* neurofibrillaire tangles en amyloidplaques aan te tonen.³

Kort samengevat is FDDNP een hydrofobe tracer, welke goed de bloed-hersensbarrière passeert.⁴ De dissociatieconstanten van de twee bindingsplaatsen voor β -amyloid (1-40) fibellen van FDDNP bevinden zich in het nanomolaire bereik (0,12 en 1,86 nM), hetgeen potentieel goed te meten zou zijn. Onderzoekspopulatie: De totale onderzoeksgroep bestond uit 16 personen, waarvan 9 (milde tot matige) Alzheimerpatiënten en 7 controles. Bij zowel patiënten als controles werden een neurologisch, psychiatrisch en neuropsychologisch onderzoek verricht. Naast een 'Mini Mental State Examination' (MMSE) werden, bij voldoende cognitieve capaciteiten, aanvullende tests verricht. Daarnaast werden laboratoriumonderzoek en een FDG-PET-scan verricht om veranderingen in het glucosemetabolisme



Figuur 1. Geocorrigeerde FDDNP-PET-, FDG-PET- en MRI-opnames van een patiënt met de ziekte van Alzheimer en een gezonde controle. Gebieden met FDG-hypometabolisme komen overeen met de lokalisatie van NFT's en AP's (pijlen). Dit figuur is met toestemming van de American Psychiatric Publishing, Inc. overgenomen uit referentienummer 3.

aan te tonen. De diagnose 'mogelijke' of 'waarschijnlijkheidsdiagnose' ZvA werd gesteld aan de hand van de 'The National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association' (NINCDS-ADDA) criteria. Patiënten en controles werden dynamisch gescand na intraveneuze toediening van 185-370 MBq FDDNP. De PET-beelden werden vervolgens gereconstrueerd en geocorrigereerd aan de



Figuur 2. MMSE-score versus RRT-waarde. De data in zwart geven controles weer (n=7), data in blauw geven de Alzheimerpatiënten weer (n=9). De horizontale lijnen geven hypothetische stadia van een aangedane regio weer. De Spearman correlatiecoëfficiënt is $r_s = -0,87$, $p < 0,001$, $n = 16$. Dit figuur is met toestemming van de American Psychiatric Publishing, Inc. overgenomen uit referentienummer 3.

hand van anatomische MRI-beelden. Interessante gebieden werden daarna met behulp van de anatomische MRI-beelden getekend op structuren, waarvan bekend is dat zij neurofibrillaire knopen en amyloïdplaques bevatten. *Figuur 1* laat gecoëgistreerde FDDNP- en FDG-opnames zien van zowel een Alzheimerpatiënt als een controlepatiënt. Bij de Alzheimerpatiënt corresponderen de gebieden met een hoge FDDNP-activiteit, met name in de hippocampus, met een laag glucosemetabolisme op de FDG-PET-scan en atrofie op de MRI-scan. Shoghi-Jadid *et al.* bepaalden ook de relatieve residentie tijd (RRT), dit is de tijd dat de tracer in een bepaalde anatomische regio aanwezig is, vergeleken met die in de pons (referentieregio). Een gebied met een hogere AP- en NFT-dichtheid zal een hogere RRT-waarde geven. Bij Alzheimerpatiënten werd inderdaad een significant hogere RRT-waarde gevonden in de hippocampus-amygdala-entorhinale cortexregio. Er bleek eveneens een significante correlatie aanwezig te zijn tussen cognitief functioneren en RRT-waarde (*Figuur 2*, op pagina 117).²

Commentaar:

Shoghi-Jadid *et al.* hebben met FDDNP een tracer ontwikkeld, die in een vroeg (preklinisch) stadium een sensitieve methode zou kunnen zijn voor vroege detectie van de ziekte van Alzheimer en die daarmee van belang zou kunnen zijn bij selectie van patiënten voor klinische trials. Een kanttekening hierbij is dat in deze studie geen patiënten met een preklinisch stadium geïncleudeerd zijn. Daarnaast lijkt er geen sprake te zijn van een hoge specifieke versus niet-specifieke binding: het verschil in opname tussen bijvoorbeeld hippocampus en pons (een regio zonder significante hoeveelheden plaques en tangels) is namelijk gering op latere tijdstippen. Waarom gekozen is voor de, niet gebruikelijke, RRT ten opzichte van de pons, in plaats van zoals gebruikelijk, bindingpotentiaal met cerebellum als referentieregio wordt uit het artikel niet geheel duidelijk, maar is vermoedelijk een pragmatische aanpak om kwantitatief een zo groot mogelijk verschil tussen gebieden met en zonder amyloïdplaques en neurofibrillaire tangels te verkrijgen. De biologische betekenis van RRT is vooralsnog niet duidelijk. Daarnaast wordt gesuggereerd dat er een continue verdeling tussen RRT- en MMSE-waarden is, en beide functies van een continue plaque-dichtheidsverdeling zouden zijn. De auteurs veronderstellen dat, als aangenomen wordt dat het

stadium van de ziekte van Alzheimer correspondeert met de MMSE-score, uit *Figuur 2* kan worden afgeleid dat met name in een vroeg stadium (MMSE <25) er een grote sensitiviteit is voor binding aan FDDNP. Uit de praktijk blijkt echter dat, juist in een vroeg stadium, de MMSE-scores enige spreiding laten zien, afhankelijk van onder andere educatie.

Of schoon voor verdere toepassing nader onderzoek naar onder andere kinetiek en metabolisme van FDDNP gewenst is, is het wel de eerste tracer waarmee amyloïdplaques en neurofibrillaire tangels *in vivo* zijn aangetoond. Nadere ontwikkeling en toepassing in een grotere studiepopulatie van deze en andere amyloïdtracers, zoals de [N-methyl-11C]2-[4'-(methylamino)-penyl]6-hydroxybenzothiazole ([6-OH-BTA-1] (PIB) tracer), waarvan zeer recent de eerste humane resultaten gepresenteerd werden³, verdient prioriteit gezien het belang voor vroegdiagnostiek en de ontwikkeling c.q. evaluatie van medicamenteuze therapie. Concluderend tonen Shoghi-Jadid *et al.* voor het eerst, *in vivo* pathologische deposities van neurofibrillaire tangels en amyloïdplaques in het brein aan. Verder onderzoek is noodzakelijk, maar dit type tracer lijkt een veelbelovende marker te zijn voor de evaluatie van anti-amyloïdtherapie.

Referenties

1. Silverman DHS, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kong de Alberto MA, Chen W, et al. Positron Emission Tomography in evaluation of dementia. Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001;286:2120-7.
2. Razavifar JM, Van Gool WA, Eskerhousen P. Pathogenesis. In: Jucker C, Verhey FB, Slaats JPF, editors. *Alzheimer en andere vormen van demencie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghem; 2001.
3. Shoghi-Jadid K, Small GW, Alpeyres ED, Kope V, Erceli LM, Siddarth P, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:24-35.
4. Alpeyres ED, Kope V, Liu J, Flores-Torres S, Satyanarayanan P, Price A, et al. Binding characteristics of radiolabeled 6-Dialkylamino-2-Naphthylethylthiazole derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2001;21:RC189.
5. Mathis CA, Bacskai BJ, Kajdanz ST, McLellan ME, French MP, Hyman BT, et al. A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography imaging of amyloid in brain. *Bioorg Med Chem Lett* 2002;12:295-8.
6. Engler H, Blomquist G, Bergström M, Estrada S, Sandell J, Axelson G, et al. First human study with a benzothiazole amyloid-imaging agent in Alzheimer's disease and control subjects. *Neurobiology of aging*. 2002;23:5429.