

Het voorspellen van de uitkomst na traumatisch hersenletsel

Bron: *MRC CRASH Trial Collaborators Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. BMJ 2008;336:425-9.*

Door: *dhr. dr. B.M.J. Uitdehaag, neuroloog/epidemioloog, Amsterdam*

Doel: Het ontwikkelen en valideren van praktische prognostische modellen voor overlijden binnen 14 dagen, en dood of ernstig gehandicapt 6 maanden na traumatisch hersenletsel.

Ontwerp: Multivariaat logistische regressie om variabelen te selecteren die onafhankelijk geassocieerd zijn met de 2 uitkomstmaten. Twee modellen: een 'basaal' model (met alleen demografische en klinische variabelen) en een 'CT'-model (het basale model aangevuld met resultaten van CT-onderzoek). De modellen werden apart ontwikkeld voor landen met respectievelijk hoge en laag-midden inkomens. **Setting:** Medical Research Council (MRC) CRASH-trial.

Personen: 10.008 patiënten met traumatisch hersenletsel. Externe validatie van de modellen in een cohort van 8.509 patiënten.

Resultaten: Het basale model bevatte 4 predictoren: leeftijd, GCS, pupilreactiviteit en de aanwezigheid van ernstige extracranieële verwondingen. Het CT-model bevatte bovendien de aanwezigheid van kleine bloedinkjes, dichtzitten van de derde ventrikel of de basale cisternen, subarachnoïdaal bloed, 'midline shift' en een niet-verwijderd hematoom. De modellen lieten een excellente discriminatie zien (C-statistiek boven de 0,80) in het oorspronkelijke cohort. Grafisch was er sprake van een goede calibratie. De Hosmer-lemeshowtest wees ook op een goede kalibratie, behalve voor het CT-model in de landen met laag-midden inkomens. Externe validatie voor een ongunstige uitkomst na 6 maanden in landen met hoge inkomens liet zien dat het basale en het CT-model goed discrimineerden (C-statistiek 0,77 voor beide modellen), maar liet een minder goede kalibratie zien. **Conclusie:** Eenvoudige prognostische modellen kunnen worden gebruikt om valide voorspellingen van relevante uitkomsten te verkrijgen bij patiënten met traumatisch hersenletsel.

Commentaar:

Het geven van een betrouwbare prognose voor het beloop bij patiënten die recentelijk traumatisch hersenletsel hebben opgelopen, is uitermate lastig. Dit wordt bevestigd door het beperkte succes van vele onderzoeken die zich hierop gericht hebben. Aan de hand van de gegevens van 10.000 patiënten die geïncludeerd werden in de CRASH-trial, een onderzoek naar de zin van intraveneuze corticosteroiden na een hersenletsel, hebben de onderzoekers van die trial opnieuw een poging ondernomen om tot een betrouwbaar en praktisch werkbaar algoritme te komen. Met behulp van logistische regressie werden 2 modellen gemaakt: één met en één zonder gebruikmaking van gegevens van het CT-onderzoek.

Voor de korte termijn werd als uitkomst gekeken naar dood binnen de eerste 14 dagen en voor de langere termijn werd gekozen voor een tweedeling op basis van de 'Glasgow outcome scale' 6 maanden na het trauma. Een 'ongunstige uitkomst' werd gedefinieerd als dood, een persisterende vegetatieve status of ernstig handicap, waarbij onafhankelijk leven niet mogelijk was. De andere 2 categorieën (goed herstel met terugkeer naar werk of school, of redelijk herstel met de mogelijkheid van een zelfstandig wonen) vormden samen een 'gunstige uitkomst'.

De resulterende modellen werkten goed in de dataset waarin ze ontwikkeld werden. Een externe validatie werd ook uitgevoerd met de gegevens van ruim 8.500 patiënten uit een andere studie. De modellen bleken iets minder, maar nog steeds redelijk goed te voorspellen. Daarbij moet echter vermeld worden dat sommige determinanten hierbij niet meegenomen konden worden, omdat deze niet beschikbaar waren in de externe dataset. Het algoritme is op het internet te raadplegen via <http://www.crash2.lshtm.ac.uk> Nadat een aantal gegevens zijn ingevuld, wordt het risico op overlijden binnen 14 dagen en het risico op een ongunstige uitkomst na 6 maanden met de bijbehorende 95% BI's gegeven.

Het is echter de vraag of het model voldoende geschikt is om uitspraken te doen over individuele patiënten en dus te gebruiken is in de klinische praktijk. Daar worden in de bijbehorende editorial (BMJ 2008;336:397-8) ook vraagtekens bij gezet. Voorzichtigheid lijkt dan ook op zijn plaats. In elk geval zal het een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan toekomstig onderzoek naar de behandeling van traumatisch hersenletsel, bijvoorbeeld bij de selectie of stratificatie van patiënten.

Anti-NMDA-receptor-encefalitis: voorbeeld van paraneoplastische encefalitis

Bron: Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. *Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. Neurology 2008;70:504-11.*

Door: dr. L.J. Vanopdenbosch, neuroloog, Brugge

Doel: In deze bijdrage wordt de definitieve diagnose gerapporteerd van anti-NMDA-receptorencefalitis bij 4 Japanse vrouwen bij wie eerder de diagnose juveniele acute nonherpetische encefalitis van onbekende etiologie was gesteld, en wordt hun langetermijnopvolging zonder tumorresectie beschreven. **Methoden:** De ziektegeschiedenissen werden grondig bestudeerd met hedendaagse klinische en laboratorium-evaluaties. Dit waren tests voor antilichamen tegen NR1/NR2-heteromeren van de NMDA-receptor in serum/CSF vanaf het moment dat de symptomen zich presenteerden (4 tot 7 jaar geleden) tot op heden. **Resultaten:** Alle patiënten ontwikkelden achtereenvolgens prodromale verschijnselen, psychose, hyperventilatie, ernstige orofaciale dyskinesieën, en bizarre bewegingen die 1 tot 12 maanden persisteerden en niet verbeterden met immunotherapie. Twee patiënten behoefden mechanische ventilatie voor 6 tot 9 maanden. Initiële tests waren normaal of wezen niets uit, inclusief de aanwezigheid van non-specifieke CSF-pleiocytose en normale of matige afwijkingen op de MRI van de hersenen. Uiteindelijk hadden alle patiënten een indrukwekkend herstel van de cognitieve functies, hoewel een patiënt een bilaterale beenamputatie onderging ten gevolge van systemische complicaties. Antilichamen tegen NR1/NR2-heteromeren werden gevonden in opgeslagen serum- of CSF-stalen maar niet in de stalen van de langetermijnopvolging. Een ovariumteratoom werd vervolgens aangetoond bij 3 patiënten (alle bevestigd met PA-onderzoek).

Conclusie: Deze bevindingen betekenen dat juveniele acute nonherpetische encefalitis of een subset van deze aandoening wordt gemedieerd door een antilichaamgeassocieerde immuunrespons tegen NR1/NR2-heteromeren van de NMDA-receptor. De klinische eigenschappen van de besproken patiënten

benadrukken dat anti-NMDA-receptorencefalitis ernstig is, maar potentieel reversibel en wellicht jaren voorafgaat aan de detectie van ovariumteratomen. Hoewel herstel zonder verwijdering van de tumor mogelijk is, ondersteunen de ernst van de aandoening en de lange duur van ziekteverschijnselen tumorverwijdering.

Commentaar:

Paraneoplastische syndromen zijn zeldzaam (ongeveer 1% van alle maligniteiten) maar staan in de neurologische spotlights. De resultaten van de behandeling zijn echter teleurstellend. In 2004 beschreven Vincent en collegae een anti-VGKCC limbische encefalitis, die (soms) paraneoplastisch is en reageert op immuunbehandeling.¹

Sindsdien is het duidelijk dat er 2 soorten paraneoplastische aandoeningen zijn: 1. aandoeningen die het eerst beschreven zijn met onder andere anti-Hu-, anti-Yo-, anti-Ri-antistoffen die niet goed op behandeling reageren en 2. een nieuwe reeks aandoeningen met onder andere anti-VGKCC en de hier beschreven anti-NMDA-receptorantistoffen die wel reageren op behandeling.

Van de eerste groep veronderstelt men dat T-celafweer hier een rol bij speelt terwijl bij de tweede groep B-celafweer (humorale) een rol zou spelen, wat een mogelijke verklaring is voor de betere behandelbaarheid.²

De hier besproken publicatie illustreert ook het blijvende belang van klinische observatie en grondige documentatie, langdurig bewaren van serum- en CSF-stalen bij onverklaarde beelden en publicatie van kleine reeksen van gelijkaardige 'case reports'.³

Referenties

1. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40.
3. Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis, an expanding concept. *Neurol* 2008;70:500-1.