

## Effectiviteit van acupunctuur als profylaxe voor migraine: een multicentrum gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie

**Bron:** Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. *Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol* 2006;5:310-6.

**Door:** mw. dr. G.M. Terwindt, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

**Achtergrond:** Het doel van deze studie was om de effectiviteit te onderzoeken van een gestandaardiseerde 'verum' acupunctuurbehandeling, die in overeenstemming is met de regels van de traditionele Chinese geneeskunst, in vergelijking met die van een gestandaardiseerde 'sham' acupunctuur en standaard-migraineprofylaxe, in de reductie van het aantal migrainedagen 26 weken na de start van de behandeling.

**Methoden:** Het betreft een prospectieve, gerandomiseerde, multicentrum, dubbelblinde, parallelgroep, gecontroleerde klinische studie die verricht werd tussen april 2002 en juli 2005. Patiënten die 2 tot 6 migraineaanvallen per maand hadden, werden willekeurig ingedeeld voor 'verum' acupunctuur (n=313), 'sham' acupunctuur (n=339), of voor standaardtherapie (n=308). De patiënten kregen 10 sessies acupunctuur in 6 weken of continu profylaxe met medicijnen. De primaire uitkomstmaat was het verschil in het aantal migrainedagen tussen de 4 weken voor randomisatie en week 23-36 na randomisatie. Deze studie is geregistreerd als een 'International Standard Randomised Controlled Trial', nummer ISRCTN52683557.

**Resultaten:** Van de 1.295 gescreende patiënten werden 960 patiënten willekeurig ingedeeld voor één van de behandelingen. Direct na de randomisatie verlieten 125 patiënten (106 uit de standaardgroep) de studie. Zevenhonderdvierenennegentig patiënten werden geanalyseerd in de intention-to-treatpopulatie en 443 in de per-protocolpopulatie. De primaire uitkomstmaat liet een gemiddelde reductie in het aantal migrainedagen zien van 2,3 dag (95% BI: 1,9-2,7) in de 'verum' groep, 1,5 dag (95% BI: 1,1-2,0) in de 'sham' groep en 2,1 dag (95% BI: 1,5-2,7) in de standaardgroep. Deze verschillen zijn statistisch sig-

nificant vergeleken met de baseline ( $p < 0,0001$ ), maar niet tussen de behandelingsgroepen ( $p = 0,09$ ). Het percentage responders, dat gedefinieerd wordt als patiënten met een reductie van ten minste 50% van het aantal migrainedagen 26 weken na randomisatie, was 47% in de 'verum' groep, 39% in de 'sham' groep en 40% in de standaardgroep ( $p = 0,133$ ). Conclusie: Er was geen verschil in de uitkomsten van de behandelingen voor migraine tussen de 'verum' acupunctuur, 'sham' acupunctuur of de standaardtherapie.

### Commentaar:

In dit artikel uit *Lancet Neurology* publiceren Diener en collega's de resultaten van een gerandomiseerde studie die uitgevoerd is bij migrainepatiënten met frequente aanvallen, waarbij drie groepen werden vergeleken: echte acupunctuur, nep acupunctuur en standaardprofylaxe met medicatie (bètablokkers, flunarizine of valproaat). Patiënten uit de acupunctuurgroepen werden geïnformeerd dat ze óf Chinese (echte) óf 'nieuwe Westerse' (nep) acupunctuur zouden krijgen, maar wisten niet welke vorm van acupunctuur ze kregen. Echte of nep acupunctuurbehandelingen werden uitgevoerd door ervaren acupuncturisten en bestonden uit 10 sessies van 30 minuten gedurende 6 weken, bij voorkeur met een frequentie van tweemaal per week. Hetzelfde aantal en type naalden werden gebruikt en de behandelaars werden geïnstrueerd om dezelfde aandacht en zorg te geven aan beide groepen. De acupunctuurpunten moesten geselecteerd worden van een vooraf opgestelde lijst, die gebaseerd is op internationale literatuurreferenties en consultatie van internationale experts. De primaire uitkomstmaat was het verschil in migrainedagen tussen de 4 weken voor randomisatie en week 23-36 na randomisatie. Secundaire uitkomstmaten waren respons, die gedefinieerd was als 50% of meer reductie van het aantal migrainedagen, veranderingen in pijnintensiteit, pijngerelateerde beperkingen en pijn dagen volgens Von Korff, veranderingen in kwaliteit van leven gemeten met SF-12 en de globale beoordeling van effectiviteit door de patiënt op een schaal van 1 (erg goed) tot 6 (mislukt).

Het belangrijkste resultaat van deze studie is dat alle drie de behandelingen effectief waren en dat de verbetering in het aantal migrainedagen vergelijkbaar was in de drie behandelingsgroepen. Hetzelfde geldt voor de meeste secundaire uitkomstmaten.

De sterke punten van deze studie zijn: 1) het is een gerandomiseerde, geblindeerde studie met grote patiëntenaantallen, 2) het werd uitgevoerd door geselecteerde ervaren acupuncturisten, 3) de uitkomstmaten werden bepaald door middel van gestructureerde telefonische interviews door mensen die niet betrokken waren bij de behandeling van de patiënten, 4) slechts een kleine groep patiënten was gedebindeerd (9% 'verum' groep - 11% 'sham' groep), en 5) er was een controlegroep met actieve medicamenteuze behandeling.

Beperkingen van de studie zijn: 1) het aantal behandelsessies was beperkt, 2) een relatief groot aantal patiënten viel uit bij de medicamenteuze groep na randomisatie (omdat ze gehoopt hadden op acupunctuur), en 3) het aantal dagen hoofdpijn tussen de verschillende groepen bij het starten van de studie was niet geheel vergelijkbaar.

Het percentage responders, dat gedefinieerd is als patiënten met een reductie van ten minste 50% van het aantal migrainedagen, was 47% in de 'verum' groep, 39% in de 'sham' groep en 40% in de standaardgroep. In een studie van Linde et al. werd een repons gevonden van 51% in de 'verum' groep, 53% in de 'sham' groep, en 15% in de wachtlijstgroep.<sup>1</sup> Het opvallende aan deze twee studies is het effect van nep acupunctuur. Dit zou óf te verklaren moeten zijn uit biologische effecten die vergelijkbaar zijn met die welke bereikt worden bij echte acupunctuur óf het zou een placebo-effect moeten zijn. PET- en MRI-studies hebben aangetoond dat placebobehandelingen een effect hebben op pijnmodulerende hersenstructuren.<sup>2-4</sup>

Men zou het standpunt kunnen innemen dat de effectiviteit van een behandeling, vooral als deze bijna geen bijwerkingen of contra-indicaties heeft, belangrijker is dan de kennis over het precieze werkingsmechanisme. De vraag blijft of neurologen patiënten moeten adviseren naar de acupuncturist te gaan. Kwaad lijkt het niet te doen, maar het lijkt ook niet uit te maken of de patiënt naar een echte of nep acupuncturist gaat zolang er evenveel zorg aan de patiënt wordt besteed.

## Referenties

1. Linde K, Streng A, Jurgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2118-25.
2. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia- imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295:1737-40.

3. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain* 2005;114:3-6.

4. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006;5:310-6.

## Mogelijke vroege markers van de ziekte van Parkinson in idiopathische 'REM sleep behavior disorder'

**Bron:** Postuma, RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;66: 845-51.

**Door:** Mw. drs. N.C. Voermans, neuroloog i.o., dr. S. Overeem, arts-onderzoeker en dr. B.R. Bloem, neuroloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Achtergrond: Tijdens REM (droom) slaap zijn de skeletspieren geheel verslapt. Dat dit nuttig is, blijkt wel uit de aandoening waarbij deze atonie niet optreedt: 'REM sleep behavior disorder' (RBD). RBD wordt gekenmerkt door het verlies van atonie tijdens REM-slaap, waardoor er tijdens dromen motorische activiteit optreedt en patiënten hun (vaak gewelddadige) dromen gaan 'uitoefenen'.

Toen RBD net ontdekt werd in de jaren '80 van de vorige eeuw werd ervan uitgegaan dat het een idiopathische aandoening betrof.<sup>1</sup> Geleidelijk werd echter duidelijk dat een belangrijk deel van de RBD-patiënten uiteindelijk de ziekte van Parkinson (ZvP) of een andere  $\alpha$ -synucleopathie ontwikkelt.<sup>2</sup> Idiopathische RBD is gedefinieerd als RBD zonder bekende oorzaak op het moment van het stellen van de diagnose. Eerdere studies schatten in dat ongeveer de helft van de patiënten met idiopathische RBD uiteindelijk de ZvP ontwikkelt.<sup>3</sup>

RBD zou dus een 'marker' voor de presymptomatische fase van de ZvP kunnen zijn. Het hebben van een dergelijke presymptomatische marker heeft potentieel grote betekenis, onder andere voor de vroege detectie van kandidaten voor neuroprotectieve therapie (tot op heden ontbreekt deze overigens nog). Andere vroege niet-motorische symptomen

die vooraf kunnen gaan aan de ZvP zijn: vermindering van reukvermogen, kleurendiscriminatie en autonome functies, veranderingen in persoonlijkheid, en depressie. De aanwezigheid van deze potentiële diagnostische markers in het presymptomatische stadium van de ZvP is nauwelijks onderzocht. In het onderzoek dat hier nader besproken wordt, werd bij een groep idiopathische RBD-patiënten gezocht naar het voorkomen van de genoemde potentiële vroege ZvP-markers.

**Methoden:** Vijfentwintig patiënten bij wie de diagnose RBD was bevestigd door middel van polysomnografie en bij wie parkinsonisme of dementie was uitgesloten, werden vergeleken met 25 voor leeftijd en geslacht gematchte controlepersonen. Deze twee groepen werden getest op kleurendiscriminatie, reukvermogen, kwantitatief motorisch functioneren, indicatoren van depressie, persoonlijkheid en autonome functies.

**Resultaten:** Patiënten lieten een significante vermindering van kleurendiscriminatie en reukvermogen zien. Daarnaast hadden de patiënten subtiele afwijkingen in motorische snelheid (handvaardigheid en de 'get up and go test'). Autonome stoornissen kwamen bij de patiëntengroep vaker voor dan bij de controles. Er werden geen verschillen gevonden in stemming of persoonlijkheid. De gevonden afwijkingen lieten binnen de patiëntengroep een tweedeling zien: een aantal patiënten scoorde normaal op alle domeinen, terwijl anderen ernstige afwijkingen lieten zien op meerdere domeinen. Afwijkingen bij de tests voor reukvermogen, kleurendiscriminatie, en motorische snelheid waren sterk gecorreleerd: patiënten die op één van deze tests slecht scoorden, deden dit ook op de andere genoemde tests.

**Conclusies:** Meerdere vroege markers voor de ZvP zijn significant afwijkend bij patiënten met een idiopathische RBD. Deze afwijkingen worden gevonden bij ongeveer de helft van de onderzochte patiënten. Dit suggereert dat RBD bij een belangrijk deel van de patiënten een voorbode kan zijn van een  $\alpha$ -synucleopathie, zoals de ZvP. Bij de andere helft van de patiënten is dit niet het geval en zou een ander, nog onbekend pathofysiologisch proces ten grondslag kunnen liggen aan RBD. Dit moet uiteraard nog verder onderzocht worden in een prospectieve studie.

#### Commentaar:

Het zo vroeg mogelijk instellen van neuroprotectieve therapie om symptomen uit te stellen of te voorkomen is dé uitdaging voor de toekomstige behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen.

Daarbij is het van belang om klinische symptomen in een zo vroeg mogelijk stadium te herkennen. Het onderzoek van Postuma et al. levert hier een mooie aanzet toe.

Bekend is dat een belangrijk deel van de RBD-patiënten uiteindelijk de ZvP zal ontwikkelen.<sup>3</sup> Daarnaast is een aantal niet-motorische neurologische stoornissen bij ZvP-patiënten beschreven, die al vroeg in het ziektebeloop optreden, zoals veranderingen in stemming en persoonlijkheid, vermindering van reuk en kleurendiscriminatie, of autonome disfunctie.<sup>4,5</sup> Deze symptomatologie past goed bij door  $\alpha$ -synucleïne gemedieerde degeneratie van het olfactoire systeem en lagere delen van de hersenstam. Volgens de theorie van Braak - die overigens niet onomstreden is - kan een dergelijke degeneratie van het olfactoire systeem en lagere delen van de hersenstam voorafgaan aan degeneratie van de pars compacta van de substantia nigra, en aldus het vroege optreden (voorafgaand aan de meer bekende motorische symptomen) verklaren.<sup>6</sup>

Postuma et al. hebben binnen een groep van RBD-patiënten gekeken naar het optreden van de genoemde vroege, niet-motorische, neurologische stoornissen, alsmede naar het optreden van vroege motorische symptomen van de ZvP. Het doel was om na te gaan of deze niet-motorische symptomen als vroege 'presymptomatische' markers van de ZvP konden worden gebruikt. In de RBD-groep bleken deze markers inderdaad vaker aanwezig te zijn dan in de controlegroep.

Kleurendiscriminatie en reukvermogen waren significant verminderd, de motorische snelheid was licht verminderd, en autonome functiestoornissen traden vaker op. Verder werd binnen de patiëntengroep een tweedeling gevonden: een aantal patiënten scoorde normaal op alle domeinen, terwijl anderen ernstige afwijkingen lieten zien op meerdere domeinen. Waarschijnlijk is RBD in deze laatste groep een voorbode van de ZvP of een andere  $\alpha$ -synucleopathie. De tweedeling wordt ondersteund door de gevonden sterke correlatie tussen afwijkingen in de tests voor reukvermogen, kleurendiscriminatie en motorische snelheid. Vermindering van kleurendiscriminatie, reukvermogen, motorische snelheid en autonome functies zouden dus vroege markers kunnen zijn voor de ontwikkeling van de ZvP binnen de groep van RBD-patiënten. Om hier meer helderheid over te krijgen, zou een prospectief onderzoek naar het ontstaan van de ZvP binnen deze groep moeten plaatsvinden. De auteurs geven aan

hiermee te zijn gestart.

Het onderzoek was op zich keurig van opzet. De patiëntencategorie was duidelijk gedefinieerd volgens bestaande RBD-criteria voor polysomnografie. In de controlegroep was bij 6 van de 25 proefpersonen geen polysomnografie verricht, waardoor subklinische RBD niet geheel is uitgesloten. De lage geschatte prevalentie van 0,4% in de populatie ouderen (70 jaar of ouder) maakt het echter onwaarschijnlijk dat één of meerdere van deze 6 controlepersonen daadwerkelijk RBD had.<sup>7</sup> Bovendien zou de eventuele aanwezigheid van RBD in de controlegroep juist leiden tot een onderschatting van de aanwezigheid verschillen. De vroege markers zijn gemeten met klinisch bruikbare, gestandaardiseerde tests en vragenlijsten en helder en nauwkeurig omschreven. Er wordt melding gemaakt van neuropsychologisch onderzoek dat verricht is bij alle patiënten, maar de resultaten hiervan worden niet in deze publicatie weergegeven.

#### **Wat betekenen deze bevindingen voor de praktijk?**

Deze studie heeft duidelijk aangetoond dat bij een deel van de RBD-patiënten een aantal potentiële vroege ZvP-markers aanwezig is. Dit zijn vermoedelijk de patiënten die later ook de ZvP of een andere  $\alpha$ -synucleopathie zullen ontwikkelen. In de spreekkamer is aandacht voor de associatie tussen RBD en parkinsonisme van belang. Binnen de populatie patiënten met de ZvP of een andere  $\alpha$ -synucleopathie heeft een aanzienlijk deel RBD. Hier dient tijdens de anamnese expliciet naar te worden gevraagd, omdat patiënten of partners deze symptomen niet vaak spontaan rapporteren en diverse therapeutische mogelijkheden voorhanden zijn.<sup>3</sup>

Het belang van een zo vroeg mogelijke herkenning van presymptomatisch stadia van de ZvP wordt zowel door de auteurs als in een begeleidende 'Editorial'<sup>8</sup> gedeuid als de belangrijkste toekomstige toepassing van de bevindingen van dit onderzoek. Gezien de lage geschatte prevalentie van RBD in de oudere populatie zijn de bevindingen van deze studie echter niet direct generaliseerbaar naar de algehele populatie ouderen.<sup>7</sup> Deze algehele populatie is echter juist de groep waarin vroege markers voor de ontwikkeling van de ZvP geïdentificeerd dienen te worden om grote groepen die een hoger risico hebben voor latere ontwikkeling van de ZvP, vroegtijdig neuroprotectieve therapie te kunnen geven. De groep RBD-patiënten, waarvan ongeveer de helft de ZvP ontwikkelt, biedt echter wel een uitstekende gelegenheid om deze markers

door middel van een prospectief onderzoek van niet al te grote omvang te identificeren, en om ze in tweede instantie in een grotere populatiestudie prospectief te volgen over langere tijd.

Naast de identificatie van vroege ZvP-markers biedt deze studie ook aanknopingspunten voor verder onderzoek naar de neurale netwerken die betrokken zijn bij RBD. De meeste stoornissen die gepaard gaan met RBD kunnen gerelateerd worden aan centrale zenuwstelselstructuren die kennelijk al in een vroeg stadium van de ZvP aangedaan kunnen zijn; het olfactorische systeem en lagere delen van de hersenstam.<sup>6</sup> Dat de hersenstam betrokken is bij de pathofysiologie van RBD is inmiddels bekend, maar dit biedt nog geen volledige verklaring en behoeft verder onderzoek.<sup>9</sup> Deze studie heeft in ieder geval wel duidelijk gesuggereerd dat RBD bij een belangrijk deel van de patiënten een voorbode kan zijn van een  $\alpha$ -synucleopathie, en bij het resterende deel van de patiënten uiting van een andere, nog onbekende pathofysiologie.

#### **Referenties**

1. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293-308.
2. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-93.
3. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-9.
4. Becker G, Muller A, Braune S, Buttner T, Benecke R, Greulich W, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 Suppl 3:III/40-8.
5. Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001;50:34-41.
6. Braak H, Del TK, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
7. Chiu HF, Wing YK, Lam LC, Li SW, Lum CM, Leung T, et al. Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep* 2000;23:513-7.
8. Boeve BF, Saper CB. REM sleep behavior disorder: a possible early marker for synucleinopathies. *Neurology* 2006;66:796-7.
9. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40-5.

# Chirurgie bij spontane intracerebrale bloeding heeft een grotere genezende werking dan conservatieve therapie

**Bron:** Morioka J, Fujii M, Kato S, Fujisawa H, Akimura T, Suzuki M, et al. *Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. Surg Neurol* 2006;65:67-73.

**Door:** prof. dr. F. Van Calenbergh, neurochirurg, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven, België.

**Achtergrond:** Het doel van de studie was om de effectiviteit van chirurgie bij spontane intracerebrale bloedingen te vergelijken met een niet-chirurgische behandeling. De studie is gebaseerd op de gegevens van de Japanse 'Stroke Registry Study'.

**Methoden:** In de periode 1999-2001 werden 1.010 patiënten met spontane intracerebrale bloedingen geregistreerd in de Japanse 'Stroke Registry Study' waaraan 45 ziekenhuizen met strokecentra in Japan deelnamen. De 'National Institutes of Health Stroke Scale' (NIHSS), 'Japan Stroke Scale' (JSS) en de gemodificeerde Rankin Scale-scores werden gebruikt om de ernst en verbeteringen van patiënten te vergelijken die chirurgisch of medisch behandeld waren.

**Conclusie:** Chirurgisch behandelde patiënten, voornamelijk diegenen die cerebellaire bloedingen hadden, vertoonden betere resultaten met de NIHSS- en JSS-scores dan de medisch behandelde patiënten.

De resultaten impliceren dat patiënten die chirurgisch behandeld worden een betere uitkomst vertonen. De studie was echter niet gerandomiseerd, waardoor niet geïnterpreteerd mag worden dat chirurgische interventie beter is.

## Commentaar:

Hoewel de eerste operaties voor intracerebrale bloedingen reeds meer dan 100 jaar geleden werden verricht, en hoewel in geselecteerde gevallen het gunstige effect van het verwijderen van de bloedklont onmiddellijk duidelijk is, werd er nog steeds geen onomstotelijk wetenschappelijk bewijs voor het nut van chirurgie geleverd. Gerandomiseerde trials, zoals de STICH<sup>1</sup>, toonden geen significant effect aan van vroegtijdige operatie en konden hooguit suggereren dat er misschien subgroepen zijn waarbij een operatie nuttig is. De STICH, waar patiënten gerandomiseerd werden

waarbij volgens de behandelende neurochirurg twijfel bestond over de indicatie tot ingreep, toonde vooral aan dat de richtlijnen voor de praktijk heel erg verschillen tussen ziekenhuizen, landen en continenten. Op dit ogenblik blijft de aanpak van een patiënt met een intracerebraal hematoom dus individueel.

Vooraf de Japanse neurochirurgen zijn steeds interventionistisch geweest bij de aanpak van hersenbloedingen. Een aantal grote centra hebben zich gegroepeerd in een Japanse 'Stroke Registry Study', een database die toelaat om een analyse te maken van de behandeling van duizenden patiënten. De patiënten werden klinisch goed bestudeerd aan de hand van verschillende gevalideerde schalen, maar er zijn toch veel ontbrekende gegevens. Na statistische analyse blijkt dat chirurgisch behandelde patiënten het beter doen dan medisch behandelde patiënten. Dit voordeel voor chirurgie lijkt het grootst bij de cerebellaire hematomen. Er werd evenwel geen randomisatie toegepast, zodat er geen betrouwbare besluiten kunnen worden geformuleerd.

Het aanleggen van een database van duizenden patiënten vereist heel wat inspanning en logistieke steun, maar de besluiten uit dergelijke observationele studies zullen steeds beperkt zijn. We kunnen hopen dat de analyse van de gegevens het ooit zal toelaten om subgroepen te definiëren, waarbij een gerandomiseerde studie tussen operatie en conservatief beleid kan worden verricht: welke neurologische toestand? welke anatomische ligging van het hematoom? welke leeftijd? welk volume? Uit de beschikbare gegevens kan men deze informatie spijtig genoeg niet afleiden.

## Referentie

1. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. Lancet* 2005;365:387-97.