

Journal Scan

Hydrocephalus gerelateerde factoren na een aneurysmale subarachnoïdale bloeding

Bron: Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. *Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery* 2003;52:763-71.

Door: Dr. M.J.A. Malessy, neurochirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Achtergrond: Het doel van deze studie was te onderzoeken welke factoren bijdragen aan het optreden van een shunt-afhankelijke hydrocephalus bij patiënten met een aneurysmale subarachnoïdale bloeding (SAB). De gegevens kunnen gebruikt worden om te voorspellen welke patiënten uit deze groep een permanente cerebrospinale vloeistofafvoer nodig hebben.

Methode: In totaal werden 718 patiënten met een aneurysmale SAB, die tussen 1990 en 1999 werden behandeld, retrospectief geanalyseerd om de factoren te identificeren die betrokken zijn bij shunt-afhankelijke hydrocephalus. Een stapsgewijze logistische regressiemethode werd voor deze gegevens gebruikt om de effecten te bepalen van elke factor die betrokken is bij het ontstaan van hydrocephalus. Tevens werd een scoringssysteem opgezet.

In totaal ondergingen 152 van de 718 patiënten (21,2%) een shunt-operatie ter behandeling van hydrocephalus. Van de patiënten was 66,7% (n=479) van het vrouwelijk geslacht. De volgende factoren bleken gerelateerd te zijn aan het optreden van een shunt-afhankelijk hydrocephalus: 1) toename van de leeftijd ($p < 0,001$), 2) vrouwelijk geslacht ($p = 0,015$), 3) bij opname een slechte Hunt en Hess-score ($p < 0,001$), 4) bij opname een op CT-scan zichtbare zware subarachnoïdale hemorragie ($p < 0,001$), 5) een intraventriculaire hemorragie ($p < 0,001$), 6) een radiologisch vastgestelde hydrocephalus bij opname ($p < 0,001$), 7) distaal posterioere circulatielocatie van het gerupteerde aneurysma ($p = 0,046$), 8) aanwezigheid van vaatspasmen ($p < 0,001$), en 9) endovasculaire behandeling ($p = 0,013$). De aanwezigheid van intracerebrale hematomen, grote aneurysma's of meerdere aneurysma's beïnvloedden de ontwikkeling van een shunt-afhankelijke hydrocephalus niet. **Conclusie:** De resultaten van deze studie kunnen

het vaststellen van patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een shunt-afhankelijke hydrocephalus vergemakkelijken. Dit kan neurochirurgen in de praktijk ondersteunen bij een efficiënt management van shunt-afhankelijke hydrocephalus, de prognose van patiënten verbeteren en bovendien de kosten en duur van behandeling verlagen.

Commentaar:

Deze studie biedt aan de hand van eigen resultaten een overzicht van de factoren die het identificeren vergemakkelijkt van patiënten die een shunt-afhankelijke hydrocephalus na een SAB ontwikkelen. Het effect van tijdelijke externe liquordrainage op het ontwikkelen van shunt-afhankelijke hydrocephalus werd helaas niet onderzocht en is ook in de literatuur nog niet voldoende uitgekristaliseerd. Er zijn aanwijzingen dat het ontstaan van shunt-afhankelijke hydrocephalus na endovasculaire behandeling van een SAB frequenter optreedt dan na clippen. Het verschil zou echter mogelijk verklaard kunnen worden door verschillen in Hunt en Hess-score tussen de vergeleken groepen.

Een gecontroleerde klinische studie met natalizumab bij relapsing multiple sclerose

Bron: Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al.; *International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Eng J Med* 2003;348:15-23.

Door: Dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog, Amphia Ziekenhuis locatie Molengracht, Breda.

Achtergrond: Bij patiënten met multiple sclerose (MS) ontstaan inflammatoire laesies in de hersenen door een auto-immuunreactie, waarbij geactiveerde lymfocyten en monocyten betrokken zijn. Het glycoproteïne $\alpha 4$ -integrine komt tot expressie op het

oppervlak van deze cellen en speelt een voorname rol bij de adhesie van deze cellen aan het vasculaire endotheel en de migratie naar het parenchym. Natalizumab is een α 4-integrine-antagonist die in dierexperimentele modellen en in een studie met MS-patiënten de ontwikkeling van hersenlaesies remde.

Methode: In dit artikel wordt een gerandomiseerde dubbelblinde studie beschreven van in totaal 213 patiënten met relapsing-remitting MS (RR-MS) of met relapsing secundair progressief MS (SP-MS). Het effect werd onderzocht van een 6 maanden durende behandeling met twee verschillende doseringen natalizumab of placebo iedere 28-dagen, namelijk een dosering van 3 mg/kg lichaamsgewicht (BW) natalizumab (n=68), een dosering van 6 mg/kg BW (n=74), of placebo (n=71).

Het primaire eindpunt was het aantal nieuwe hersenlaesies dat zichtbaar werd op maandelijkse, gedurende de studieperiode, afgenomen gadolinium-MRI-scans. Secundaire eindpunten waren ondermeer het aantal relapsen en een door de patiënt bijgehouden score van welbevinden.

Resultaten: Resultaten van het onderzoek laten zien dat er aanzienlijke afnamen optraden in het gemiddelde aantal nieuw waargenomen laesies in beide natalizumabgroepen. In de placebogroep werd en 9,6 laesies per patiënt waargenomen in vergelijking met 0,7 in de groep die 3 mg/kg BW natalizumab toegediend kreeg ($p < 0,001$) en 1,1 in de groep die 6 mg/kg BW natalizumab kreeg toegediend ($p < 0,001$). Binnen de placebogroep trad bij 27 patiënten een relaps op, vergeleken met 13 relapsen in de groep die 3 mg/kg BW natalizumab ontving ($p = 0,02$) en met 14 relapsen in de groep die 6 mg/kg BW natalizumab ontving ($p = 0,02$). De patiënten in de placebogroep gaven een geringe afname in welbevinden aan, gemiddelde afname van 1,38 mm op een 100 mm visueel analoge schaal, terwijl patiënten uit de natalizumabgroepen een verbetering in welbevinden aangaven, gemiddelde toename van 9,49 mm in de 3 mg/kg BW natalizumab-groep, vergeleken met een gemiddelde toename van 6,2 mm in de 6 mg/kg BW natalizumab-groep.

Conclusie: De onderzoekers concluderen dat een behandeling van 6 maanden met natalizumab bij patiënten met relapsing MS in een placebocontroleerde studie leidde tot een reductie van het aantal nieuwe inflammatoire laesies en het aantal optredende relapsen in vergelijking met de placebogroep.

Commentaar:

In de hier beschreven studie toont de behandeling met natalizumab een forse reductie van het aantal op de MRI-scan geconstateerde nieuwe demyeliniserende letsels. De studie duurde 6 maanden. Natalizumab is een veelbelovend nieuw middel bij de behandeling van multiple sclerose. De afname van het aantal nieuw gevormde demyeliniserende letsels in de behandelende groep in vergelijking met placebo is indrukwekkend. Ook het welbevinden van de patiënt die de behandeling ondergaat is veelbelovend, hetgeen aangeeft dat het middel weinig bijwerkingen kent. Momenteel vindt er een fase-III studie plaats met natalizumab versus placebo en met natalizumab versus placebo bij patiënten die behandeld worden met Avonex (1 keer per week 30 μ m Avonex, de Affirm-studies).

De forse reductie van het aantal letsels alsmede de afname van het aantal verslechteringen met bijna 50% in 6 maanden tijd zijn veel belovende resultaten. Of natalizumab ook nog een cumulatief effect heeft in combinatie met het gebruik van Avonex zal over 2 jaar bekend zijn. Het voordeel van de behandeling is dat patiënten maar 1 keer in de maand een intraveneuze behandeling hoeven te ondergaan.

De behandeling zal vooralsnog tijdens een dagbehandeling in het ziekenhuis moeten plaatsvinden.

Afwijkingen aan de retinale arteriën zijn gerelateerd aan afwijkingen van de kleine cerebrale vaten

Bron: Kwa VI, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL; Amsterdam Vascular Medicine Group. *Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. Neurology* 2002;59:1536-40.

Door: Dr. J.J.G.M. Verschuuren, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Achtergrond: Arteriolosclerotische afwijkingen van kleinere cerebrale arteriën met een diameter van 50-400 μ m kunnen laesies in de witte stof veroorzaken, als gevolg van lokale hypoperfusie. Retinale arteriën delen een aantal gemeenschappelijke eigenschappen met de kleinere cerebrale arteriën. Zo varieert de diameter van de met het oog zichtbare retinale vaten van 50-250 μ m en is er sprake van de aanwezigheid van een bloed-retinabarrière analoog aan de bloed-hersenbarrière van cerebrale arteriën. Bovendien kan het retinale vasculaire systeem gemakkelijk visueel geïnspecteerd worden.

Tot dusverre is nog onbekend of afwijkingen van de kleine cerebrale vaten ('small vessel disease' (SVD)) een geïsoleerde afwijking betreft van de cerebrale arteriolen of deel uitmaakt van een meer generaliseerd vasculair lijden. Indien dit laatste het geval mocht zijn, zouden pathologische afwijkingen van de retinale arteriën een goede marker kunnen zijn voor de staat van de cerebrale kleine vaten. Hypertensie is één van de voornaamste risicofactoren voor afwijkingen in beide vaatbedden. In dit artikel werd de relatie bestudeerd tussen afwijkingen van de retinale arteriën en afwijkingen van de cerebrale kleine vaten bij een groep patiënten met en zonder hypertensie.

Methode: Bij een prospectief cohort van 179 patiënten met symptomatische atherosclerose werden retinafoto's en MRI-scans van de hersenen gemaakt. De retinafoto's werden vervolgens door twee onafhankelijke ophthalmologen beoordeeld op afwijkingen. Twee andere specialisten beoordeelden de MRI-scans op de aanwezigheid van laesies van de witte stof en lacunaire infarcten. Er was sprake van een pathologische laesie indien beide ophthalmologen of beide MRI-specialisten het met elkaar eens waren. Er was sprake van SVD indien witte stoflaesies of lacunaire infarcten aanwezig bleken.

Resultaten: Resultaten van dit onderzoek toonden aan dat bij 108 patiënten symptomen van SVD op de MRI-scan aanwezig waren. Bij 92% van deze groep was gelijktijdig eveneens sprake van minimaal één retinale vasculaire abnormaliteit. Van de 71 resterende patiënten zonder SVD had 77% retinaafwijkingen ($p < 0,01$). Bij patiënten met SVD kwamen allerlei vormen van retinale vasculaire afwijkingen meer voor, waarbij er significante verschillen te zien waren voor vernauwingen van de retina-arteriën en sclerose. Ook bij de 109 normotensieve patiënten bleek de aanwezigheid van retinale vasculaire afwijkingen significant vaker voor te komen bij de patiënten met SVD ($p = 0,01$).

Conclusie: De conclusie van de onderzoekers is dat pathologische afwijkingen van de retinale arteriën zowel bij normo- als hypertensieve patiënten vaker voorkomt bij patiënten met MRI-afwijkingen die passen bij SVD.

Commentaar:

Het is een aantrekkelijke hypothese om te veronderstellen dat afwijkingen aan retinale vaten een maat zouden kunnen zijn voor afwijkingen aan de kleine vaten in de hersenen, die ten grondslag liggen aan wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten. Gezien de toegankelijkheid voor herhaald onderzoek zou dit voor diagnostiek en onderzoek naar oorzaken een welkome aanvulling zijn. Inderdaad vonden de auteurs een relatie tussen afwijkingen in beide vaatgebieden. Retina-afwijkingen kwamen echter in een hoog percentage voor bij zowel patiënten met als zonder wittestofafwijkingen, zodat hun voorspellende waarde voor het bestaan van wittestofafwijkingen in de individuele patiënt vooralsnog (te) beperkt zijn. Ook vonden de auteurs niet een bepaald type vasculaire retina-afwijking die vaker geassocieerd was. Opmerkelijk is wel dat ook in normotensieve patiënten er een relatie tussen retina-afwijkingen en MRI-afwijkingen bestond, hetgeen benadrukt dat hypertensie niet de enige risicofactor is voor het ontwikkelen van deze afwijkingen.

Fenotype varianten van overprikkelbaarheid van perifere zenuwen op basis van auto-immuniteit

Bron: Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. *Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. Brain* 2002;125:1887-95.

Door: Dr. J.J.G.M. Verschuuren, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Achtergrond: In de kliniek worden verschillende terminologieën gehanteerd om de motorische verschijnselen van generaliseerde perifere zenuw overprikkelbaarheid (peripheral nerve hyperexcitability (PNH)) te beschrijven, zoals myokymie, neuromyotonie, syndroom van Isaac en het kramp-fasciculatie syndroom. Eerder onderzoek wees uit dat mogelijk auto-immuungemedieerde kaliumkanalopathie de oorzaak zou kunnen zijn van deze stoornis. Als gevolg hiervan gingen de onderzoekers op zoek naar gemeenschappelijke pathogenetische kenmerken bij verschillende vormen van PNH. Van 60 patiënten met een verworven PNH werden door de onderzoekers de klinische, auto-immunologische en elektrofysiologische kenmerken bestudeerd.

Methode: De patiënten werden ingedeeld op basis van EMG-criteria: groep A (n=42) waarbij sprake was van typische ontladingen passend bij myokemieën en groep B (n=18) waarbij géén sprake was van dergelijke ontladingen. In groep A was de gemiddelde leeftijd waarop het syndroom zich manifesteerde 45 jaar en in groep B 48 jaar. Verder waren in beide groepen de relatieve frequentie en topografie van de klinische symptomen gelijk. Bij 38% van de patiënten in groep A en bij 28% van de patiënten in groep B werden met behulp van een ¹²⁵I-alfadendrotoxine immunoprecipitatie-techniek antilichamen in het serum gedetecteerd, die gericht waren tegen spanningsafhankelijke kaliumkanalen (VGKC).

Resultaten: In beide groepen kwamen frequenter dan normaal auto-immuunziekten en auto-antilichamen in het bloed voor (59% in groep A en 28% in groep B), met name myastenia gravis en antilichamen gericht tegen acetylcholinereceptoren.

Bij sommigen patiënten was PNH het gevolg van een paraneoplastisch syndroom, zoals thymomen die aangetoond werden bij 19% van de patiënten in groep A en bij 11% van de patiënten in groep B. Longkanker werd waargenomen bij 10% van de patiënten in groep A en bij 6% van de patiënten in groep B. Een axonale neuropathie was aanwezig bij 14% van de patiënten in groep A en bij 6% van de patiënten in groep B (n=1).

Conclusie: De auteurs concluderen dat ondanks de indeling van de groepen op basis van de EMG-criteria in beide groepen auto-immuniteit, en met name VGKC-antilichamen, een belangrijke rol speelt in de pathogenese. Met behulp van EMG kunnen louter kwantitatieve verschillen maar geen kwalitatieve verschillen tussen de verschillende klinische syndromen worden vastgesteld. Deze be-

vingingen hebben ook belangrijke implicaties voor de diagnostiek en management van deze syndromen. De onderzoekers stellen een nieuwe classificatie van deze groep syndromen voor, gebaseerd op een indeling in immuungemedieerde vormen van PNH (onafhankelijk van de aanwezigheid van VGKC-antilichamen) en niet-immune vormen van PNH (zoals geïnduceerd door voorhoornceldegeneratie bij motore neuropathie, toxinen of door genetische aandoeningen).

Commentaar:

Tot voor kort leek neuromyotonie een boeiende, maar uiterst zeldzame aandoening. Hart *et al.*, beschrijven nu echter het voorkomen van anti-kaliumkanaal antilichamen bij patiënten met een kramp-fasciculatie syndroom zonder de typerende EMG-afwijkingen. Deze bevindingen wijzen erop dat prikkelingsverschijnselen van het perifere zenuwstelsel, zoals spierkramp, wellicht veel vaker berusten op een auto-immuun aandoening, dan voorheen werd verondersteld. Neuromyotonie is een verworven auto-immuun aandoening. Tijdens een EMG kunnen hierbij typerende afwijkingen gevonden worden en in het bloed van deze patiënten werden anti-kaliumkanaal antilichamen aangetoond, welke zeer waarschijnlijk de oorzaak zijn. De combinatie van kliniek, EMG en antilichamen vormden een zeer zeldzame, maar goed afgrensbare entiteit. Nu zijn deze antilichamen dus ook aangetroffen bij patiënten, waarbij wel kramp een belangrijk verschijnsel was, maar typerende EMG-afwijkingen niet werden gevonden. Men moet dus vaker dan voorheen aan deze behandelbare oorzaak denken. Een pragmatische benadering lijkt het om deze aandoening te overwegen indien een patiënt op volwassen leeftijd een verworven persisterend syndroom heeft met krampen in romp en meerdere ledematen, auto-immuunziekten in de voorgeschiedenis (10-20% had ook myastenia gravis), en toegenomen transpiratieklachten (30-50%). Bij ongeveer een kwart van de patiënten werden ook milde CNS-symptomen beschreven in de zin van verhoogde prikkelbaarheid, slapeloosheid en bij twee patiënten zelfs psychotische verschijnselen. Bij 10% van de patiënten waren de klachten paraneoplastisch te duiden bij een thymoom of kleincellig longcarcinoom.