

Journal Scan

Frequentie en achtergrond van subdurale bloedingen bij baby's en de relatie met obstetrische factoren

Bron: Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, Smith MF, Sprigg A, Ohadike P, et al. *Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. Lancet 2004;363: 846-51.*

Door: Prof. dr. F. Van Calenberg, neurochirurg, Leuven, België.

Achtergrond: Subdurale bloedingen worden als ongewoon beschouwd bij à terme baby's. Deze mening is vooral gebaseerd op bevindingen bij symptomatische neonaten en bij baby's waarbij subdurale bloedingen toevallig ontdekt werden. De auteurs hebben geprobeerd de frequentie van subdurale bloedingen bij asymptomatische à terme neonaten vast te stellen om de achtergrond van dit type subdurale hematomen te bestuderen en na te gaan welke factoren, als die er zijn, geassocieerd zijn met de aanwezigheid van subdurale hematomen.

Methoden: Een prospectieve studie werd uitgevoerd bij baby's die geboren zijn in het Central Sheffield University Hospital tussen maart 2001 en november 2002. Neonaten werden gescand met een 0,2 T MRI. Resultaten: Voor deze studie ondergingen 111 baby's een MRI. Negenenveertig baby's zijn via de normale weg geboren, 25 baby's via een keizersnede, 4 baby's met behulp van een verlostang, 13 baby's met behulp van een vacuümextractie, 18 baby's met behulp van een verlostang na een mislukte vacuümextractie, 1 via een keizersnede na een mislukte vacuümextractie en 1 via een keizersnede na een mislukte tangverlossing. Negen baby's hadden subdurale bloedingen: 3 waren via de normale weg geboren (risico 6,1%), 5 via een tangverlossing na een vacuümextractiepoging (risico 27,8%) en 1 had een traumatische vacuümextractie ondergaan (risico 7,7%). Alle baby's met subdurale bloedingen werden klinisch beoordeeld maar interventie was niet nodig. Alle baby's werden na 4 weken opnieuw gescand en de hematomen waren volledig verdwenen.

Interpretatie: Aanwezigheid van uni- of bilaterale subdurale bloedingen is niet-noodzakelijk een aanwijzing van een excessief geboortetrauma.

Commentaar:

Niet-accidentele schedel- en hersentraumata bij zuigelingen lijken in frequentie toe te nemen in Europa en het acute of subacute subdurale hematoom is een van de letsels die hierbij worden vastgesteld. De literatuur over deze bloedingen is bijna uitsluitend gewijd aan de symptomatische gevallen, veroorzaakt door het hevig schudden van de zuigeling waardoor scheuren kunnen optreden in de brugvenen ('shaken baby syndrome'). Wanneer er een gerechtelijk onderzoek gevoerd wordt, wordt vaak ter verdediging aangehaald dat dergelijke bloedingen ook kunnen voorkomen na een moeilijke bevalling. De werkelijke incidentie hiervan is evenwel niet bekend.

In deze studie werd prospectief onderzoek verricht naar subdurale bloedingen met MRI bij asymptomatische pasgeborenen. Het blijkt dat subdurale bloedingen bij zuigelingen niet uitzonderlijk zijn (8%) en dat ze kunnen voorkomen na een moeizame bevalling. Na vier weken waren deze subdurale bloedingen echter verdwenen. De impact van deze studie zal niet alleen gemeten worden met een 'citation index' maar de resultaten vinden ongetwijfeld ook hun weg naar het rechtsgebouw.

Potentieel reversibele auto-immune limbische encefalopathie met antilichamen tegen neuronale kaliumkanalen

Bron: Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. *Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. Neurology 2004;62:1177-82.*

Door: Prof. dr. J.L. De Bleecker, neuroloog, Gent, België.

Doel: Het doel van de studie is de klinische kenmerken en de voorkomende serum autoantilichamen te beschrijven bij zeven patiënten met encefalitis, geassocieerd met autoantilichamen tegen alfa-dendrotoxingevoelige 'voltage-gated potassium channels' (VGKC's) en dit ziektebeeld te vergelijken met andere auto-immune encefalopathieën.

Methoden: Klinische informatie werd verkregen uit een retrospectief review van medische dossiers en telefonische interviews. Alle testen van autoantilichamen werden in één enkel laboratorium uitgevoerd. Resultaten: Bij de zeven patiënten werd gekeken naar cognitieve en gedragsveranderingen. Convulsies, gewoonlijk complex partiële aanvallen met temporaal begin, werden gezien bij zes patiënten. Alle zeven patiënten vertoonden EEG-afwijkingen. Geen van de patiënten vertoonde symptomen of tekenen van neuromusculaire hyperexcitatie. Een van de patiënten beschreef hypersalivatie. Vier patiënten hadden additionele autoantilichamen als markers van neurologische auto-immuniteit (tegen de acetylcholine-receptor van de spier, dwarsgestreept spierweefsel, P/Q-type calciumkanalen) en twee patiënten hadden thyroperoxidaseantilichamen. Twee patiënten hadden een voorgeschiedenis van kanker: een had een actief adenocarcinoom van de prostaat en de ander had in het verleden een tongcarcinoom gehad. Hersen-MRI liet bij alle patiënten mesiale temporale lobafwijkingen zien. Eén patiënt verbeterde spontaan en zes patiënten werden intraveneus behandeld met methylprednisolon. Drie patiënten verbeterden duidelijk door de behandeling. Bij follow-up-evaluatie had één patiënt geen cognitieve problemen, vier patiënten hadden milde persisterende kortetermijngeheugenproblemen en twee patiënten hadden persisterende invaliderende gedragsstoornissen. Conclusies: Antilichamen tegen VGKC's zijn een waardevolle serologische marker voor een potentiële reversibele auto-immuun encefalopathie. De neurologische kenmerken van deze ziekte zijn niet te onderscheiden van die van paraneoplastische limbische encefalitis maar zijn verschillend van de neurologische kenmerken van het syndroom van Morvan en Hashimoto-encefalopathie.

Commentaar:

Dit artikel van de Mayo Clinic-groep en een analoge recente publicatie van de Oxford-groep in *Brain* (Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, *et al.* *Brain* 2004; 127:701-12) omschrijven het vrij homogene klinisch beeld van patiënten met verworven antilichamen tegen delen van eiwitten die het kaliumkanaal vormen. De antilichamen komen in hogere concentratie in bloed dan in liquor voor, wat een toegang via de bloed-hersenbarrière suggereert. Het verworven ziektebeeld lijkt sterk

op dat van paraneoplastische limbische encefalitis maar lijkt frequenter voor te komen. Naast de encefalopathie is er vaak partiële of secundair veralgemeende epilepsie en hyponatriëmie. Belangrijk is het onderscheid te maken met ziektebeelden zoals het syndroom van Korsakoff en herpes-simplex-encefalitis. De meeste patiënten in beide studies verbeterden aanzienlijk of genazen volledig door verschillende immunomodulerende behandelingen waaronder corticotherapie, plasmaferese of intraveneuze immunoglobulines. Sommigen verbeterden spontaan en een kleine minderheid was therapieresistent. Manifestaties van neuromusculaire hyperexcitabiliteit (neuro-myotonie, kramp-fasciculatiesyndroom, Isaac's syndroom) zijn hier zeldzaam tot afwezig. Waarschijnlijk omdat bij deze perifere aandoeningen de autoantilichamen tegen andere subunits van de kaliumkanalen gericht zijn.

Behandeling van de ziekte van Parkinson met pergolide en de relatie tot restrictief hartklelijden

Bron: Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyltermans L, Van Zandijcke M, *et al.* *Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet* 2004;363:1179-83.

Door: dr. P. Santens, UZ Gent, mw. dr. A. Flamez, AZ VUB Brussel, prof. dr. K.L. Leenders en dr. T. van Laar, AZG Groningen.

Achtergrond: Het is al langer bekend dat pergolide fibrose kan veroorzaken (retroperitoneaal, retro-pulmonaal, pericardiaal en ook van de hartkleppen). De fibrose zou ontstaan middels activatie van een 5HT-2b-receptor. Omdat er geen goede data over frequentie, ernst, dosisafhankelijkheid en reversibiliteit voorhanden waren, werd dit onderzoek opgezet. De directe aanleiding voor dit onderzoek was de vaststelling van een ernstig symptomatisch restrictief hartklelijden bij twee patiënten met de ziekte van Parkinson, die behandeld werden met een hoge dosis pergolide (>5mg/d). Een patiënt overleed en de andere werd geopereerd. Pathologisch-anatomisch

onderzoek van de verwijderde kleppen bevestigde de diagnose van restrictief kleplijden, waarbij een verband met pergolide werd vermoed.¹

Methoden en patiënten: In 2003 ondergingen 78 patiënten met de ziekte van Parkinson, die pergolide gebruikten en afkomstig waren uit 4 Belgische klinieken, een transthoracale echo (TEE). De groep werd daarbij verdeeld in >5 mg pergolide/dag of <5 mg/dag. Bij 18 controlepatiënten werd eveneens een TEE verricht. Deze patiënten mochten nooit ergotderivaten gebruikt hebben. Klepfibrose werd gescoord via een score lopend van 1 (bewezen restrictieve klepfibrose) tot 4 (geen fibrose). Ook werd de arteria pulmonalisdruk gemeten.

Resultaten: De cumulatieve dosis van pergolide varieerde van 51 tot 10.950 g (gemiddeld 3003 g) met een gebruiksduur variërend van 4 tot 57 maanden (gemiddeld 18,2 maanden). Restrictieve klepfibrose was in 33% van de pergolide-patiënten aanwezig en bij geen van de controlepatiënten. Belangrijke fibrose (score 1 of 2) was aanwezig bij 19% van de patiënten. Bij de patiënten die met >5 mg pergolide/dag kregen, had 42% klepfibrose tegenover 29% in de groep die <5 mg pergolide/dag kreeg. Bij 1 patiënt was een 'klep-OK' nodig en 1 patiënt overleed plotseling, waarna geen autopsie werd verricht. Bij maar 6 patiënten werd de pergolide-behandeling gestopt, waarna bij 2 van deze patiënten na 6 maanden een duidelijke regressie van de afwijkingen werd gevonden. De patiënten die behandeld werden met pergolide hadden een significant hogere pulmonalisdruk dan de controlepatiënten.

Referentie

1. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C en Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003;61:859-61.

Commentaar:

Bovengenoemde data hebben bij veel neurologen onrust veroorzaakt. Om overhaaste besluitvorming betreffende het gebruik van pergolide echter te voorkomen, is het noodzakelijk de achtergrond van de gepubliceerde resultaten te verduidelijken en de data kritisch te analyseren.

Uit deze studie blijkt dat restrictief kleplijden bij patiënten behandeld met pergolide frequenter voorkomt dan initieel gedacht werd. Het betreft echter geen prospectieve studie. De patiënten

gebruikten al pergolide bij de eerste TEE. Er zijn dus geen goede 'baseline' data. Er was een zeer variabele duur van behandeling en de precieze dagdosering ten tijde van de TEE werd niet gemeld. Tenslotte werd geen enkele melding gemaakt van het klinische klachtenpatroon behorend bij een bepaalde mate van klepfibrose. De auteurs hebben maar bij 6 patiënten (van de in totaal 26 patiënten met klepfibrose) besloten de pergolide-behandeling te stoppen. In alle andere gevallen overheerste blijkbaar het argument van het goede klinische effect. Tijdens de bijeenkomst van de 'American Academy of Neurology (AAN)' in april 2004 (San Francisco) werd door Dewey *et al.* een cohortstudie gepresenteerd van 46 patiënten die met pergolide behandeld werden en een TEE ondergingen. Van deze patiënten bleken er 4 een klinisch relevante klepfibrose te hebben. Alle 4 de patiënten hadden 7 maanden na beëindiging van de pergolide-behandeling geen klepfibrose meer. Aangezien deze studies echter wel een hoger percentage klepfibrose tonen dan eerder werd vermoed en er tevens een relatie met de hoogte van de pergolide-dosis wordt gesuggereerd, zijn ons inziens de volgende aanbevelingen op zijn plaats:

1. Er is geen indicatie om bij patiënten die goed reageren op pergolide over te schakelen naar een andere dopamineagonist, tenzij er symptomen zijn die suggestief zijn voor hartkleplijden of hartfalen.
2. Vooralsnog wordt aanbevolen de maximale dosering die door de producent wordt voorgesteld (5mg/d) te respecteren.
3. Bij patiënten behandeld met pergolide, die klachten presenteren die zouden kunnen wijzen op kleplijden of hartfalen (dyspnoe, inspanningsintolerantie, toenemende vermoeidheid, oedemen) moet direct een TEE worden uitgevoerd. Het verdient dan aanbeveling over te schakelen naar een niet-ergotdopamineagonist. Uiteraard verdient het evenzeer aanbeveling andere mogelijke oorzaken van deze klachten eerst uit te sluiten.
4. Pergolide is nog steeds een te overwegen keuze voor *de novo* patiënten met M. Parkinson, met inachtnaam van de maximale dosis. Het risico op hartkleplijden moet wel worden besproken met de patiënt, waarbij ook de waarschijnlijke reversibiliteit van de fibrose aan de orde dient te komen.
5. Systematische screening van alle patiënten die pergolide gebruiken, zonder dat er relevante klachten zijn, wordt voorlopig niet als noodzakelijk beschouwd.