

## Het raadsel van syringomyelie ontrafeld?

**Bron:** Greitz D. *Unraveling the riddle of syringomyelia*. *Neurosurg Rev* 2006;29:251-63.

**Door:** prof. dr. F. Van Calenbergh, neurochirurg, Leuven

De pathofysiologie van syringomyelie is niet volledig bekend. De gangbare theorieën suggereren dat een toegenomen contractiedruk in de subarachnoïdale ruimten cerebrospinale vloeistof (CSF) doorheen het ruggenmerg in de syrinx perst. Het is algemeen aanvaard dat de syrinx bestaat uit CSF.

De hier gepostuleerde theorie van intramedullaire contractiedruk suggereert echter dat syringomyelie veroorzaakt wordt door een toegenomen druk in het ruggenmerg en dat de syrinx bestaat uit extracellulair vocht. Er wordt een nieuw principe geïntroduceerd: de uitzettende kracht bij het ontstaan van syringomyelie is een relatieve toename van de contractiedruk in het ruggenmerg vergeleken met die in de nabij gelegen subarachnoïdale ruimte. De vorming van een syrinx vindt dan plaats door de ophoping van extracellulaire vloeistof in het uitgezette merg.

Een eerder niet-herkend mechanisme voor syrinxformatie, het bernoulli-effect, wordt ook beschreven. Het bernoulli- of venturi-effect stelt dat een regionale toename van de vloeistofsnelheid in een nauw vloeistofkanaal leidt tot een afname van de vloeistofdruk. Bij chiari-malformatie type I zijn de systolische CSF-contractiedruk en de neergaande beweging van de cerebellaire tonsillen significant toegenomen in vergelijking met de normale toestand. Dit leidt tot een toename van de spinale CSF-snelheden en, als een gevolg van het bernoulli-effect, afname van de druk in de vernauwde zone van de spinale CSF-pathway. Als resultaat ontstaat er een relatief lage druk in de vernauwde CSF-pathway wat een zuigend effect veroorzaakt in het ruggenmerg. Dit doet het merg uitzetten tijdens iedere contractie. Syringomyelie ontstaat dus door ophoping van extracellulaire vloeistof in het uitgezette merg.

Bij posttraumatische syringomyelie wordt de neergaande systolische CSF-contractiedruk respectievelijk doorgegeven en gereflecteerd in het lager gelegen ruggenmerg en boven de traumatische subarachnoïdale blokkade. De hierop volgende toename van intramedullaire contractiedruk zorgt voor uitzetting van het ruggenmerg en veroorzaakt syringomyelie aan beide kanten van de blokkade.

Het hier voorgestelde concept kan helpen het geheim van syringomyelie te ontrafelen en levert oplossingen voor eerder onbeantwoorde klinische en theoretische problemen met syringomyelie. Het verklaart bovendien waarom syringomyelie geassocieerd met chiari-malformatie type I zich ontwikkelt in elk gedeelte van het ruggenmerg, inclusief de conus medullaris. Syringomyelie ontwikkelt zich dus met voorkeur in die gebieden waar de systolische CSF-stroom een zuigend effect veroorzaakt op het ruggenmerg, i.e. bij of direct caudaal van fysiologische of pathologische beschadigingen van de spinale subarachnoïdale ruimte.

### Commentaar:

Weinig aandoeningen zijn zo gekenmerkt door steeds wisselende pathofysiologische theorieën als syringomyelie. Na de arteriële-pistontheorie van Gardner, de veneuze 'suck and slosh' theorie van Williams, de modellen van Aboulker, Ball en Dayan, Chang et cetera leek er een consensus te bestaan over de theorie van Oldfield. Deze verklaart op voldoende wijze het ontstaan van de syrinx bij patiënten met een chiari-malformatie type I, maar bleef onduidelijk voor spinale vormen van syringomyelie, zowel posttraumatisch als idiopathisch.

Dan Greitz, een Zweedse neuroradioloog, stelde in een aantal artikels rond 1995 een theorie voor die kon verklaren waarom de ventrikels, en niet de subarachnoïdale ruimten, uitzetten bij communicerende hydrocefalus. Volgens de wetten van de fysica van stromende vloeistof ('bulk flow') zou normalerwijs het subarachnoïdaal compartiment moeten uitzetten als er een resorptiestoornis bestond ter hoogte van de arachnoïdale villi. Greitz verklaart dit door de 'pulse pressure' of contractiedruk. Zijn theorie wordt recentelijk ondermeer bevestigd door het succes van endoscopische ventriculostomie bij sommige patiënten met 'normal-pressure hydrocephalus'.

In het voorgestelde artikel buigt deze auteur zich over de pathofysiologie van syringomyelie. Hij introduceert een aantal vernieuwende concepten. Op de plaats van een vernauwing (chiari-malformatie, arachnoïdale vliezen, posttraumatische stenose) stroomt het CSF in de subarachnoïdale ruimte sneller. Hetzelfde zien we in de rivieren en kanalen. Deze snelle stroming veroorzaakt een lagere druk op het omgevende weefsel: in een rivier zien we hierdoor erosie: de lage druk zuigt het zand als het ware aan. Dit zuigende effect op het parenchym van het ruggenmerg doet het

weefsel uitzetten, wat leidt tot de vorming van een holte. De theorie impliceert dus ook dat de vloeistof in de syringomyelieholte extracellulair vocht is en geen CSF.

De klinische weerslag hiervan is duidelijk: de behandeling van syringomyelie moet zich richten op de vernauwde zone: decompressie van de cranio-cervicale overgang, behandeling van posttraumatische stenose, losmaken van arachnoïdale vliezen en verklevingen.

Bewijzen voor de theorie van Greitz zijn er nog niet. Zeer nauwkeurige biochemische analyse van het vocht in de syring en van het CSF bij dezelfde patiënt zou een argument pro kunnen opleveren. Er gebeuren evenwel bijna geen rechtstreekse syringoperaties meer. Daarom heb ik na de vertaling van de titel 'Unraveling the riddle of syringomyelia' de punt vervangen door een vraagteken.

## Prevalentie van 12 neurologische aandoeningen

**Bron:** Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:326-37.

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

**Doel:** Het doel van deze studie was om de huidige incidentie en prevalentie van 12 neurologische aandoeningen in de Verenigde Staten te schatten.

**Methoden:** De auteurs hebben het sterkste, beschikbare bewijs samengevat, waarbij gebruik is gemaakt van de gegevens uit de Verenigde Staten en indien deze niet voldoende waren uit andere ontwikkelde landen.

**Resultaten:** Voor sommige aandoeningen geldt dat prevalentie een betere beschrijving van de impact geeft, terwijl voor andere aandoeningen de incidentie de voorkeur heeft. Per 1.000 kinderen was de geschatte prevalentie 5,8 voor 'autism spectrum disorder' en 2,4 voor 'cerebral palsy'. Voor het Gilles-de-la-Tourettesyndroom waren de gegevens onvoldoende. In de algemene populatie was de 1-jaarsprevalentie per 1.000, voor migraine 121, voor epilepsie 7,1 en voor MS 0,9. Onder ouderen was de prevalentie voor de ziekte van Alzheimer 67 en voor de ziekte van Parkinson 9,5. Voor aandoeningen die het beste kunnen worden beschreven met een jaarlijkse inci-

dentie per 100.000 was het cijfer voor beroerte 183, voor grote traumatische hersenbeschadiging 101, voor ruggenmergbeschadiging 4,5 en 1,6 voor ALS. **Conclusies:** Gebruikmakend van de beste beschikbare gegevens laat deze studie van een beperkt aantal gegevens zien dat neurologische aandoeningen vele miljoenen mensen in de Verenigde Staten treffen.

### Commentaar:

De 'burden of disease', de belasting van neurologische aandoeningen op de maatschappij, is enorm, zowel door het frequent voorkomen van neurologische aandoeningen als door de impact van ook zeldzame neurologische ziekten op de patiënt, zijn familie, zijn bijdrage aan de maatschappij en zijn nood aan zorg. In een populatie zijn neuropsychiatrische aandoeningen verantwoordelijk voor bijna 30% van de levensjaren geleefd met een handicap of beperking. Deze aandoeningen zijn bovendien onderbehandeld.

Eénderde van de mensen met migraine zouden volgens criteria in aanmerking komen voor behandeling, slechts 1 op de 8 krijgt migrainebehandeling, waar de prevalentie van migraine (12%) zo groot is als de prevalentie van astma (10%) en diabetes (2%) samen!

Neurologische aandoeningen worden ondergefinancierd, zowel in Europa en de Verenigde Staten, daar achtergesteld tegenover de technische geneeskunde, als in de ontwikkelingslanden, waar er virtueel geen financiering is voor neurologische aandoeningen. Cijfermateriaal als dit is in de discussie over de beste besteding van de beschikbare middelen voor geneeskundige zorg het eerste en meest correcte argument.

## Risico op snelle algemene functionele achteruitgang bij oudere patiënten met ernstige cerebrale leeftijdgerelateerde wittestofafwijkingen: de LADIS-studie

**Bron:** Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, et al.; LADIS Study Group. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter

*changes: the LADIS study. Arch Intern Med* 2007;167:81-8.

**Door:** *mw. drs. A.G.W. van Norden, AIOS neurologie, dr. B.R. Bloem en dr. F.E. de Leeuw, neurologen, Nijmegen*

Achtergrond: Leeftijdgerelateerde wittestofafwijkingen ('age-related white matter changes': ARWMC), die vaak worden gezien met beeldvormend onderzoek, zijn geassocieerd met motorische en cognitieve achteruitgang, urine-incontinentie en stemmingsstoornissen. Het primaire doel van de 'LeukoAraiosis and DISability' (LADIS)-studie is de ARWMC te onderzoeken als onafhankelijke voorspeller voor algemene functionele achteruitgang in de oudere populatie.

Methoden: Aan de studie namen 639 patiënten (gemiddelde leeftijd  $74,1 \pm 5,0$  jaar; 45,1% man) deel, die waren verwezen vanwege niet-invaliderende klachten en waarbij ARWMC op de MRI werden gezien die mild, matig of ernstig waren volgens de fazekas-schaal. Na 1 jaar follow-up werden 619 patiënten opnieuw onderzocht, waarbij gebruik werd gemaakt van de 'instrumental activities of daily living' (IADL)-lijst. Van deze patiënten waren 506 totaal onafhankelijk aan het begin van de studie en 113 hadden slecht 1 gestoord item van de IADL-lijst. De auteurs bestudeerden de transitie naar 2 of meer gestoorde items en selectieve functionele achteruitgang als cofactoren voor functionele achteruitgang na 1 jaar.

Resultaten: De mate van transitie was respectievelijk 9, 15 en 26% in de milde, matige en ernstige ARWMC-groep. Na aanpassing voor leeftijd en andere voorspellers van achteruitgang was het risico voor achteruitgang meer dan tweekeer zo groot bij patiënten met ernstige dan met milde ARWMC (OR 2,38; 95% BI 1,29-4,38) en met 0 of 1 gestoord item. Voor die patiënten die volledig onafhankelijk waren aan het begin van de studie was het risico voor achteruitgang driekeer groter (OR 3,02; 95% BI 1,34-6,78). Zowel motore als cognitieve achteruitgang verklaarde het effect van ARWMC op de algemene functionele achteruitgang.

Conclusie: Oudere patiënten die functioneel onafhankelijk zijn en die ernstige ARWMC hebben, hebben een aanzienlijk risico om binnen een korte periode afhankelijker te worden, wat meestal te wijten is aan motore en cognitieve achteruitgang.

### Commentaar:

Een complex van neurologische symptomen - dat

bestaat uit wisselende combinaties van cognitieve en motorische achteruitgang, stemmingsstoornissen en urine-incontinentie - komt frequent voor bij ouderen. De incidentie van dit symptomen-complex neemt toe met de leeftijd. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat deze symptomen een negatieve invloed hebben op het functioneren van deze ouderen en daardoor kunnen leiden tot het verlies van onafhankelijkheid.

Door de risicofactoren voor dit complex van aandoeningen te identificeren, kan mogelijk voorspeld worden wie een verhoogd risico heeft op functionele achteruitgang. Een volgende stap is dat het moment van achteruitgang door middel van gerichte therapeutische interventies - afgestemd op de geïdentificeerde risicofactoren - kan worden uitgesteld.

Veel ouderen, zowel met als zonder neurologische aandoeningen, hebben enige mate van wittestofafwijkingen op beeldvormend onderzoek van de hersenen. De aanwezigheid van deze wittestofafwijkingen is een bekende risicofactor voor elk van de hierboven genoemde symptomen. Het is echter niet bekend of deze wittestofafwijkingen ook voorspellend zijn voor functionele achteruitgang in de loop van de tijd.

Dat is precies de vraag die de auteurs van de hier besproken bijdrage zich hebben gesteld.

In een vervolgonderzoek, met een follow-up van 1 jaar op het moment van publicatie, onder ruim 600 functioneel onafhankelijke ouderen tussen 65 en 84 jaar met wittestofafwijkingen, werd de globale achteruitgang in dagelijks functioneren beoordeeld met de 'instrumental activities of daily living' (IADL). Deelnemers werden geïnccludeerd nadat ze een cerebrale MRI hadden ondergaan voor een neurologisch niet-bepaalde aandoening (onder andere 'mild cognitive impairment', TIA of niet-invaliderend herseninfarct). De IADL, de belangrijkste uitkomstmaat, is een vragenlijst betreffende 8 aspecten van het dagelijks functioneren, variërend van het vermogen tot zelf koken en boodschappen doen tot het zelf uitvoeren van de financiële administratie. Primaire uitkomstmaat was de transitie van 0-1 gestoord item op de IADL naar 2 of meer gestoorde items op de IADL tijdens follow-up na 1 jaar. Tevens werd van iedere deelnemer bij het begin van de studie een MRI van de hersenen gemaakt en werden wittestofafwijkingen gescoord met een semi-kwantitatieve (mild, matig, ernstig) schaal.

De auteurs vonden dat ruim een kwart van de deelnemers met ernstige wittestofafwijkingen een dergelijke transitie in afhankelijkheid doormaakte. De aanwezigheid van ernstige wittestofafwijkingen bij deelnemers die aan het begin van de studie volledig onafhankelijk waren (IADL=0) was geassocieerd met een drievoudig toegenomen risico op verlies van onafhankelijkheid (gedefinieerd als IADL>0), in vergelijking tot hen met slechts milde wittestofafwijkingen die aan het begin van de studie ook volledig onafhankelijk waren. Deze bevindingen waren onafhankelijk van mogelijke 'confounders', zoals leeftijd, geslacht en comorbiditeit (nieuwe hart -en vaatziekten, verandering in sociale status, en zintuiglijk functioneren).

Dit zijn belangrijke bevindingen. De aanwezigheid en mate van wittestofafwijkingen lijkt een onafhankelijke surrogaatmarker voor verslechtering van het dagelijks functioneren bij ouderen. Bovendien is het een objectieve en redelijk goed te kwantificeren marker. Dit heeft veel sociale en economische consequenties voor de toekomst waarin we een tijdperk tegemoet gaan met steeds meer ouderen en steeds minder verzorgenden.

Er zijn echter wel een aantal kanttekeningen te plaatsen bij deze studie. Allereerst komt de vraag op of de primaire uitkomstmaat (de IADL) wel geschikt is om longitudinale veranderingen in het dagelijks functioneren te meten aangezien de schaal nooit op die manier ontwikkeld is. Het afkappunt van transitie is arbitrair, waarbij men zich moet afvragen of de schaal geschikt is om te gebruiken bij mannen van de onderzochte generatie; immers zij hebben waarschijnlijk nooit gekookt of het huishouden gedaan. Ten tweede is het opmerkelijk dat de IADL-lijst werd afgenomen door een informant over wie verder geen informatie wordt verstrekt, ook niet of dit aan het begin van de studie en tijdens follow-up dezelfde persoon betreft. Aangezien het hier om het vastleggen van de belangrijkste uitkomstmaat gaat, zijn dit belangrijke gegevens die missen, immers bij oude mensen is de kans groot dat een partner gedurende de follow-up overlijdt waarna moge-

lijk een andere, minder goed op de hoogte zijnde informant de IADL invult. Dit kan leiden tot differentiële misclassificatie.

Voor een aantal andere relevante determinanten voor functioneel verval is niet goed duidelijk hoe accuraat deze gemeten zijn. Het lopen is bijvoorbeeld zeer relevant voor deze studie, zowel als voorspeller voor verder verval alsmede als gevolg van progressie van de wittestofafwijkingen. Details over de klinische loopanalyse ontbreken echter. Ook is onduidelijk hoe goed de valincidenten in het afgelopen jaar zijn uitgevraagd. Verder betreft het geen bevolkingsonderzoek maar een geselecteerde en zeer heterogene ziekenhuispopulatie. Keerzijde is wel dat de bevindingen in deze geselecteerde populatie waarschijnlijk wel relevant zijn voor de klinische praktijk, omdat dit de patiëntenpopulatie representeert die neurologen en geriaters vaak zien.

Ten slotte resteert de vraag of afdoende gecorrigeerd is door een aantal cognitieve en stemmingsvariabelen in het model te stoppen. Zo is bekend dat een substantieel deel van de patiënten met 'mild cognitive impairment' zal converteren naar dementie (per definitie verlies van vele IADL-activiteiten, al dan niet afhankelijk van de ernst van de wittestofafwijkingen). Terwijl dat bijvoorbeeld voor een TIA-patiënt met diezelfde mate van wittestofafwijkingen wel eens heel anders zou kunnen zijn. Jammer genoeg zijn we niet geïnformeerd over dit soort verschillen per geïncludeerde patiëntengroep en de vraag is wat dat betekent voor de generaliseerbaarheid van de bevindingen.

Desondanks is de LADIS-studie een van de grootste studies in dit onderzoeksveld en vormen de bevindingen een waardevol eerste inzicht naar de oorzaken van een belangrijk maatschappelijk probleem in verouderende samenlevingen. Voor een meer gedetailleerd etiologisch inzicht in het ontstaan van determinanten van allerlei aspecten van achteruitgang in dagelijks functioneren is meer onderzoek in homogenere populaties (hetzij in bevolkingsonderzoek, hetzij in nauwkeurig gedefinieerde patiëntengroepen) nodig.