

Journal Scan

Impact van stereotactische hematoomverwijdering op dagelijkse activiteiten gedurende de chronische periode na een spontane putaminale bloeding: een gerandomiseerde studie

Bron: *Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study.* Hattori N, Katayama Y, Maya Y, Gatherer A. *J Neurosurg* 2004;101:417-20.

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

Doel: Er is gerapporteerd dat stereotactische verwijdering van het hematoom de mortaliteitsincidentie reduceert en het functioneren verbetert van patiënten met een spontane putaminale bloeding. Stereotactische verwijdering van het hematoom is echter niet algemeen geaccepteerd als standaardtherapie. De reden hiervoor is dat het effect op het functioneren als marginaal wordt beschouwd en er geen gerandomiseerde studies met voldoende statistisch bewijs uitgevoerd zijn die de voordelen van deze procedure kwantificeren. De auteurs hebben de waarde van stereotactische verwijdering van het hematoom opnieuw beoordeeld in een gerandomiseerde studie door analyse van de impact op de dagelijkse activiteiten gedurende de chronische periode na een spontane putaminale bloeding.

Methoden: Vierhonderdnegentig patiënten werden in de studie geïncludeerd. De ernst van de bloedingen werd neurologisch beoordeeld bij inclusie (neurologische gradering: 1) ogen zijn open; 2) ogen zijn gesloten maar openen zich bij zwakke stimulus; 3) ogen zijn gesloten maar openen zich bij sterke stimulus; 4) ogen openen zich niet maar extremiteiten bewegen bij stimulus en 5) ogen openen zich niet en extremiteiten bewegen niet bij stimulus). Patiënten met graad 2 en 3 werden gerandomiseerd in 2 groepen met verschillende behandelprotocollen (groep I stereotactische verwijdering van het hematoom en groep II conservatieve behandeling). Patiënten beoordeeld als neurologische graad 4 of

5 werden uitgesloten van de studie omdat een grootschalig onderzoek in Japan uitwees dat chirurgische behandeling van deze patiënten geen verbetering gaf van het functioneren.

Van de 490 patiënten werden 242 patiënten nauwkeurig gerandomiseerd. Dit waren 148 mannen en 94 vrouwen, variërend in leeftijd van 38-80 jaar (gemiddeld 60,5 jaar). In vergelijking met groep II resulteerde groep-I-behandeling in een lagere mortaliteit en in een beter herstel tot functionele onafhankelijkheid bij patiënten met neurologische graad 3. Bij patiënten met graad 2 draagt de groep-I-behandeling bij aan een beter herstel van het functioneren en een lagere mortaliteit. Het verschil was echter niet-significant. Multivariate analyse bevestigde de bijdrage van stereotactische verwijdering van het hematoom aan een beter herstel van het functioneren.

Conclusies: Stereotactische verwijdering van het hematoom is zeker van waarde voor geselecteerde patiënten met een spontane putaminale bloeding, waarvan de ogen gesloten zijn maar open gaan na toediening van een sterke stimulus (neurologische graad 3).

Commentaar:

In de aanpak van ischemische stroke heeft recent onderzoek, vooral uitgevoerd als gerandomiseerde klinische studies, geleid tot een significante vooruitgang met duidelijke impact op de behandeling van de individuele patiënt. Dergelijk zeer duur en door de farmaceutische industrie gesponsord onderzoek wordt evenwel niet verricht voor de behandeling van de hemorragische stroke of hersenbloeding, zodat de aanpak in dit domein nog grotendeels empirisch blijft. Eén van de meest fundamentele vragen waarover nog geen consensus gebaseerd op 'evidence' bestaat, betreft het nut van een neurochirurgische ingreep. Voor cerebellaire en lobaire hematomen bij patiënten met een neurologisch beeld dat voldoende ernstig is maar nog niet irreversibel lijkt er een plaats voor operatieve verwijdering van de bloeding. Toch blijkt uit de recente 'surgical trial in intracerebral hemorrhage' (STICH)-studie dat de chirurgische indicatie zeer sterk afhangt van tradities die kunnen verschillen van land tot land

maar ook binnen één centrum (Gregson BA, Mendelow AD. International variations in surgical practice for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34:2593-7).

De meest voorkomende hypertensieve bloeding is gelegen in de basale ganglia. Bij deze putaminale bloedingen wordt in West-Europa zelden geopereerd. In Japan daarentegen bestaat de gewoonte om deze hematomen wel te verwijderen, vaak op stereotactische wijze. De auteurs hebben een gerandomiseerde studie uitgevoerd bij 242 patiënten met gedaald bewustzijn (graad 2 en 3 van de Japanse stroke schaal – zie samenvatting). Zij tonen aan dat er een (niet-significante) lagere mortaliteit was in de chirurgisch behandelde groepen en dat het functioneel herstel in de zwaarst aangetaste patiënten (graad 3, openen de ogen alleen bij sterke prikkels) significant beter was.

De verschillen zijn klein en de resultaten vereisen verdere bevestiging. Het lijkt voorlopig nog niet noodzakelijk om alle patiënten met putaminale bloedingen nu te opereren. Toch toont deze studie aan dat het mogelijk is om chirurgische behandelingen te randomiseren. Dit is de enige wijze om meer dan 'anekdotische' bewijzen te hebben over onze neurochirurgische praktijk. Op termijn zullen dergelijke inspanningen geleverd moeten worden, om te vermijden dat waardevolle chirurgische behandelingen door sommige instanties gelijkgesteld worden met niet-bewezen geneeswijzen.

Homocysteïne en levodopa: dienen parkinsonpatiënten preventieve behandeling te krijgen?

Bron: *Homocysteine and levodopa: should Parkinson disease patients receive preventative therapy?*
Postuma RB, Lang AE. *Neurology* 2004;63:886-91.

Door: Prof. dr. K.L. Leenders, neuroloog, Groningen.

Verschillende studies toonden aan dat een verhoogde serumspiegel van homocysteïne (HC) een

risicofactor is voor cerebrovasculaire accidenten (CVA), coronaire hartziekten (CHZ) en dementie. Recent werd ook gevonden dat levodopabehandeling van parkinsonpatiënten geassocieerd is met een verhoging van de HC-spiegel in het bloed. De vraag is dus: verhoogt levodopabehandeling van parkinsonpatiënten de kans op CVA, dementie et cetera?

HC wordt gevormd uit methionine, een aminozuur verkregen via normale voeding. Methionine is een belangrijke methyl donor in vele biochemische processen (via S-adenosyl-methionine) en wordt daarbij omgezet in HC. In de algemene bevolking variëren de HC-serumspiegels sterk. Dit is onder andere afhankelijk van de vitamine-B-status (foliumzuur en vitamine B12) en mogelijk ook van het polymorfisme van het *MTHFR*-gen (dit gen codeert voor een enzym dat van belang is voor de methylering van homocysteïne terug naar methionine). Vooral de mutatie van positie 677 (C naar T) komt voor (allele frequentie 35 en 12% homozygotie T/T) en dan met name bij blanken. T/T-dragers kunnen zeer hoge HC-spiegels hebben, vooral bij lage foliumzuur- en vitamine-B12-concentraties. Foliumzuur en vitamine B12 zijn cofactoren voor *MTHFR*.

Een matige verhoging van HC levert een verhoogd risico voor atherosclerose op: 42% CHZ-toename en 65% CVA-toename bij elke 5 $\mu\text{mol/l}$ HC-toename in serum. Terwijl bij elke 3 $\mu\text{mol/l}$ HC-reductie in serum een 11% reductie van de kans op CVA en CHZ optreedt. *MTHFR*-T/T-homozygoten hebben een 16% grotere kans op CHZ en een 23% grotere kans op CVA. Een foliumzuursuppletiestudie (VISP) toonde geen effect, maar hierbij dient wel opgemerkt te worden dat tijdens de studie via de overheid foliumzuursuppletie via granen in het voedsel werd gerealiseerd waardoor deze studie mogelijk haar kracht verloor. Het verhoogde risico op dementie bij verhoogde HC-spiegels wordt mogelijk veroorzaakt door het verhoogde risico op atherosclerose. Na correctie voor MRI-wittestoflaesies bestond er echter nog steeds een verhoogd risico. Een eventuele linkage tussen dementie en *MTHFR*-polymorfisme is nog niet bekend.

Verhoogde serum-HC-spiegels bij parkinsonpatiënten werden in de jaren negentig van de vorige eeuw ontdekt. Ook werd een associatie met de levodopa-dosering gevonden. Deze bevindingen zijn sindsdien door vele groepen bevestigd en er bestaat consensus over het feit dat het specifiek de levodopa is die dit veroorzaakt. In een studie ging bijvoorbeeld de HC-spiegel van 10,2 naar 18,8 $\mu\text{mol/l}$ na 110 dagen levodopabehandeling (normaal is de spiegel

<10 µmol/l). Patiënten uit het hoogste kwartiel hadden overigens een verhoogd risico op atherosclerose. In een andere studie steeg de HC-spiegel bij *MTHFR-T/T*-homozygoten duidelijk sterker dan bij de heterozygoten. Levodopa wordt vooral in de periferie door catechol-O-methyltransferase (COMT) gemethyleerd tot 3-O-methyldopa waarbij methionine als de methyl donor fungeert en in HC wordt omgezet. Zouden COMT-remmers (bijvoorbeeld entacapone) de HC-stijging bij parkinsonpatiënten kunnen verhinderen? Dit is tot op heden nog niet onderzocht.

Bestaat er een relatie tussen de ziekte van Parkinson en atherosclerose? Twee studies tonen resultaten die dit ondersteunen terwijl zeven andere studies dit bestrijden. Hierbij moet worden aangetekend dat de bloeddruk bij parkinsonpatiënten doorgaans lager is dan bij de gemiddelde bevolking. Ook roken deze patiënten duidelijk minder. Wel hebben parkinsonpatiënten een vier- tot zesmaal hoger risico om dementie te ontwikkelen.

Om bovenstaande vragen voor een gedeelte te helderen worden nu prospectieve systematische studies uitgevoerd.

Commentaar:

Moet in afwachting van de nu lopende prospectieve studies aan levodopabehandelde parkinsonpatiënten foliumzuur worden gegeven? Of alleen als de HC-spiegel te hoog is? Dat lijkt mij in het algemeen voorbarig. Alleen als een patiënt hier specifiek om zou vragen, zou men dit kunnen overwegen. Of wellicht als men nieuwsgierig is naar dit levodopa-effect in de eigen praktijk zou men een eventueel direct biochemisch effect gemakkelijk kunnen uittesten. Zal bij voldoende foliumzuursuppletie de levodopageïnduceerde stijging van HC weer dalen? Zou het wenselijk zijn om bij hoge HC-spiegels altijd een COMT-remmer voor te schrijven ook als dit voor de behandeling van de motorische symptomen nog niet nodig lijkt? Zouden COMT-remmers op den duur inderdaad positieve effecten op het ziektebeloop kunnen hebben?

Wegens gebrek aan gegevens kunnen deze vragen nog niet worden beantwoord. Ik heb nergens kunnen vinden of levodopabehandelde parkinsonpatiënten vaker dementie ontwikkelen in vergelijking met patiënten die agonisten voorgeschreven

kregen. Wij weten dat er op korte termijn (tot ongeveer 5 jaren) geen grote klinische verschillen ontstaan tussen beide behandelgroepen, maar het effect op langere termijn wat betreft dementie is vooralsnog niet bekend.

Anteriomediane, centrale en posterolaterale thalamusinfarcten. Drie verschillende types.

Bron: *Anteromedian, central, and posterolateral infarcts of the thalamus. Three variant types.* Carrera E, Michel P, Bogouslavsky J. *Stroke* 2004;35:2826-31.

Door: H.C. Weinstein, neuroloog, Amsterdam.

Achtergrond en doel: Thalamusinfarcten werden traditioneel geïnclassificeerd in vier gebieden: anterior, paramediaan, inferolateraal en posterior. Het doel van deze studie was de standaard- versus variant-indeling van thalamusinfarctpatiënten opnieuw te beoordelen.

Methoden: Alle patiënten met een eerste klinische beroerte die waren geïnccludeerd in de 'Lausanne Stroke Registry' tussen 1990 en 2002, werden opnieuw beoordeeld. Eenenzeventig patiënten met een beroerte en MRI-bevestigde beperking tot de thalamus werden geselecteerd. Bij patiënten met laesies buiten de standaardgebieden werden de klinische, etiologische en radiologische eigenschappen bekeken.

Resultaten: Een totaal van 21 patiënten (30% van alle thalamusinfarctpatiënten) lieten een infarctering zien buiten de standaardgebieden, wat het mogelijk maakte om drie nieuwe gebieden te karakteriseren: 1) Anteriomediane gebied (9 patiënten: 13%), waarbij anteriore en paramediane gebieden betrokken zijn, met overwegend cognitieve verslechtering inclusief executieve disfunctie, anterograde amnesie en afasie in linkszijdige of bilaterale laesies. De meest voorkomende oorzaak van de beroerte was cardiale embolie.

2) Centraal gebied (4 patiënten: 6%) met laesies in het centrale gedeelte van de thalamus resulterend in een reeks van neurologische en neuropsychologische symptomen die de betrokkenheid van diverse aangrenzende structuren weerspiegelen. Microangiopathie was de meest voorkomende etiologie.

3) Posterolateraal gebied (8 patiënten: 11%), waarbij inferolaterale en posterioere gebieden betrokken zijn, met hemihyperesthesie als de meest voorkomende manifestatie gevolgd door hemiataxie, executieve disfunctie en afasie bij linkszijdige laesies. Arteriële embolie en microangiopathie waren de meest voorkomende oorzaken van de beroerte.

Conclusie: In deze bijdrage werden drie variant topografische patronen van thalamusinfarctering beschreven met verschillende manifestaties en etiologie. De auteurs postuleren dat deze infarcten het resultaat zijn van een variatie in thalamische arteriële voorziening of een reflectie van ischemie in het grensgebied.

Commentaar:

In deze vrij grote retrospectieve studie van thalamusinfarcten wordt opnieuw op het belang van de thalamus gewezen voor een scala van neuropsychologische en psychiatrische symptomen. De incidentie van thalamusinfarcten is mogelijk hoger omdat patiënten met gedragsstoornissen door thalamusinfarcten zich kunnen presenteren zonder ander focale neurologische verschijnselen. Dit blijkt ook uit de hier beschreven studie. Het belang van optimale neuroradiologische diagnostiek bij patiënten met gedragsstoornissen wordt hiermee opnieuw ondersteund omdat thalamusinfarcten respectievelijk de uitbreiding van thalamusinfarcten op een CT-scan van de hersenen, onderschat kunnen worden. Daarnaast heeft deze groep al eerder op het belang van een cardiale emboliebron voor een anterior en paramediaan gelokaliseerd thalamusinfarct gewezen.

cards
BEWIJST WEDEROM

Lipitor
atorvastatine
Betrouwbaar & krachtig met 10-80*



37% REDUCTIE VAN ERNSTIGE
CARDIOVASCULAIRE
COMPLICATIES (NNT=27, p=0,001)¹⁴¹

48% REDUCTIE IN BEROERTE (p=0,016)¹⁴¹

27% REDUCTIE IN TOTALE
MORTALITEIT (p=0,059)¹⁴¹

LANDMARK STUDIE CARDS 2 JAAR EERDER GESTOPT WEGENS OVERTUIGEND BEWIJS DOOR LIPITOR

