

# Journal Scan

## De bruikbaarheid van MRI bij verdenking op MS: verslag van de 'Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology'

**Bron:** *Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, et al. The utility of MRI in suspected MS: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003;61:602-11.*

**Door:** *Dr. B.M.J. Uitdehaag, neuroloog, VU medisch centrum, Amsterdam.*

Samenvatting: De vooruitgang van beeldvormende technieken en nieuw ontwikkelde behandelingen openen de mogelijkheid van meer effectieve behandelingsstrategieën voor MS. Tot voor kort was voor de bevestiging van de diagnose MS in het algemeen het aantonen van klinische activiteit op meerdere momenten en op meerdere plaatsen vereist. Desalniettemin kan door de komst van de MRI-technieken verborgen ziekteactiviteit worden aangetoond bij 50 tot 80% van de patiënten op het moment van de eerste klinische presentatie. Prospectieve studies hebben aangetoond dat de aanwezigheid van dit soort laesies de overgang naar 'clinically definite' (CD) MS voorspellen. Bij een jonge tot middelbare volwassene met een 'clinically isolated syndrome' (CIS), waarbij op de baseline alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, kan inderdaad het aantonen van drie of meer witte stoflaesies op een T2-gewogen MRI-opname (vooral als een van de laesies gelegen is in het periventriculaire gebied) een zeer gevoelige voorspeller (>80%) zijn voor de ontwikkeling van CDMS binnen de volgende zeven tot tien jaar. Bovendien heeft de aanwezigheid van twee of meer met gadolinium (Gd) aankleurende laesies op de baseline en het verschijnen van of nieuwe T2-laesies of nieuwe Gd-aankleurende laesies op vervolgscaans ook een sterke voorspellende waarde voor de ontwikkeling van CDMS in de nabije toekomst. Daartegenover maken normale resultaten op de MRI op het moment van klinische

presentatie de ontwikkeling van CDMS in de toekomst aanmerkelijk minder waarschijnlijk.

### Commentaar:

Aanbevelingen van de 'American Academy of Neurology' (AAN) reiken vaak verder dan de grenzen van de Verenigde Staten en kunnen ook het handelen van Nederlandse neurologen beïnvloeden. Vandaar dat publicaties van commissies van de AAN met extra belangstelling maar niet minder kritisch gelezen moeten worden.

In het artikel betreffende de rol van MRI bij de verdenking op MS concludeert de commissie dat bij patiënten met een typisch CIS het vinden van drie (of zelfs slechts een) witte stoflaesie op T2-gewogen MRI-opnamen van de hersenen een veel gevoeliger voorspeller is voor de ontwikkeling van CDMS dan de eerder gepubliceerde criteria. De commissie suggereert echter, mijns inziens ten onrechte, dat deze hogere sensitiviteit niet ten koste gaat van de specificiteit.

De studies op basis waarvan de aanbevelingen worden gedaan, bevatten meerdere bronnen van vertekening (bias). Er is bias met betrekking tot de selectie van patiënten, die deels veroorzaakt wordt door de verwijzing van patiënten naar de tertiaire centra (waar de meeste studies werden uitgevoerd) en binnen deze centra veroorzaakt wordt door de in- en exclusiecriteria van de studies. Gezien de beperkte range van ziektekenmerken bij de onderzochte patiënten lijkt er ook sprake te zijn van een spectrumbias.

Hoewel dit de interne validiteit van de studie niet hoeft te beïnvloeden, beperkt het wel de klinische toepasbaarheid, hetgeen juist centraal staat bij de aanbevelingen. Een belangrijke bron van bias vormt het aanzienlijke verlies van patiënten gedurende de follow-up. De gouden standaard was de klinische diagnose CDMS waardoor het verlies van patiënten opgevat kan worden als een verificatiebias, wat de schattingen van sensitiviteit en specificiteit onbetrouwbaar maakt.

In de meeste studies werden de MRI-gegevens van patiënten die uiteindelijk een andere diagnose kregen, weggelaten in de analyse waardoor een verdere vertroebeling van de resultaten optrad. Natuurlijk moeten andere diagnoses uitgesloten worden, maar het probleem is nu juist dat dat niet

altijd volledig kan bij de eerste presentatie van een CIS (zou dat wel kunnen dan was er geen probleem met betrekking tot de diagnose!). In werkelijkheid speelt de specificiteit van MRI-criteria daarom een belangrijke rol. Het is belangrijk om te realiseren dat verhoging van de sensitiviteit in de praktijk altijd leidt tot verlaging van de specificiteit. Dit rapport van de AAN moet dan ook met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Het rapport biedt tevens onvoldoende onderbouwing voor de suggestie de eerder gepubliceerde MRI-criteria voor het stellen van de diagnose MS te verlaten.

### Referentie

1. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.

## Factoren gerelateerd aan hydrocephalus ten gevolge van aneurysmale subarachnoïdale bloeding

**Bron:** Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:763-9.

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

Achtergrond: Het doel van deze studie was factoren te identificeren die voorspellend zijn voor shuntafhankelijke hydrocephalus bij patiënten met een aneurysmale subarachnoïdale bloeding. De gegevens kunnen gebruikt worden om te voorspellen welke patiënten uit deze groep een verhoogd risico hebben op een permanente liquorshunt.

Methoden: Zevenhonderdachtien patiënten met een aneurysmale subarachnoïdale bloeding, die werden behandeld tussen 1990 en 1999, werden retrospectief gevolgd voor het identificeren van

factoren die bijdragen aan shuntafhankelijke hydrocephalus. Deze gegevens werden in een stapsgewijze logistische regressieprocedure gebruikt voor de bepaling van de effecten van elke variabele op de ontwikkeling van hydrocephalus en om een scoringsstelsel op te zetten.

Resultaten: In totaal kregen 152 van de 718 patiënten (21,2%) een shunt ter behandeling van de hydrocephalus. Van de patiënten waren 497 van het vrouwelijk geslacht (66,7%). Gebruikmakend van verschillende statistische methoden werden de volgende onderzochte factoren in relatie gebracht met shuntafhankelijke hydrocephalus: 1) hogere leeftijd ( $p < 0,001$ ), 2) vrouwelijk geslacht ( $p = 0,015$ ), 3) slechte Hunt-Hess-gradering bij opname ( $p < 0,001$ ), 4) forse hoeveelheid subarachnoïdaal bloed op CT-scan bij opname ( $p < 0,001$ ), 5) intraventriculaire bloeding ( $p < 0,001$ ), 6) hydrocephalus op CT-scan bij opname ( $p < 0,001$ ), 7) distale posterioere bloedsomloop van de gerupteerde aneurysma ( $p = 0,046$ ), 8) klinisch vasospasme ( $p < 0,001$ ), en 9) endovasculaire behandeling ( $p = 0,013$ ). De aanwezigheid van intracerebrale hematomen, grote aneurysma's of meerdere aneurysma's beïnvloedden niet de ontwikkeling van een shuntafhankelijke hydrocephalus. Conclusie: De resultaten van deze studie kunnen helpen bij het identificeren van patiënten met een groot risico op het ontwikkelen van een shuntafhankelijke hydrocephalus. Dit zou neurochirurgen kunnen helpen bij het optimaliseren van de behandeling, het zou de kosten en duur van een ziekenhuisopname kunnen verminderen en het zou kunnen resulteren in een betere uitkomst.

### Commentaar:

Deze goed leesbare retrospectieve studie identificeert negen factoren die een significante relatie hebben met het ontwikkelen van shuntafhankelijke hydrocephalus na een aneurysmatistische SAB. Het is jammer dat het effect van tijdelijke externe drainage in de initiële fase van de behandeling niet is meegewogen. Uit andere studies is namelijk gebleken dat dit de noodzaak tot permanente drainage vermindert. De vraag of shuntafhankelijke hydrocephalus vaker optreedt na een endovasculaire behandeling of na clippen, met name bij patiënten met een Fischer-score 3 en 4, blijft nog onbeantwoord.

## Mitochondria

**Bron:** Chinnery PF, Schon EA. *Mitochondria. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1188-99.

**Door:** Prof. dr. K.L. Leenders, neuroloog, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen.

Samenvatting: Na de ontdekking dat mitochondria hun eigen DNA (mtDNA) bevatten in het begin van de jaren '60 van de vorige eeuw waren er twee belangrijke ontwikkelingen. De sequentie van het humane mtDNA werd gepubliceerd in 1981 en in 1988 werd de eerste pathogene mtDNA-mutatie geïdentificeerd. De sluisdeuren werden opengezet en de jaren '90 van de vorige eeuw werd het decennium van het mitochondriale genoom. In de eerste jaren van de 21<sup>ste</sup> eeuw is de nadruk weer verlegd van de 'magische cirkel' van het mtDNA naar het nucleaire genoom. Verschillende nucleaire genen zijn geïdentificeerd die fundamenteel van belang zijn voor de mitochondriale homeostase. Indien deze genen verstoord worden, ontstaan autosomaal overdraagbare mitochondriale ziekten. Bovendien speelt mitochondriale dysfunctie een belangrijke rol in de pathofysiologie van verschillende goed vastgestelde nucleaire genetische aandoeningen, zoals dominante opticusatrofie (mutaties in OPA1), Friedreich-ataxie (FRDA), paraplegia spastica congenitalis (SPG7) en de ziekte van Wilson (ATP7B). De volgende belangrijke uitdaging is het definiëren van de meer subtiele interacties tussen nucleaire en mitochondriale genen bij gezondheid en ziekte.

### Commentaar:

Dit artikel geeft een goed overzicht van de achtergronden van mitochondriale functies en hun rol bij een aantal ziekten, die voor de neuroloog van belang zijn. Het artikel is helder geschreven. Voor de geïnteresseerde neuroloog wordt een juiste hoeveelheid theoretische kennis geboden zonder in het moleculair-biologische moeras te verdwalen. Ook wordt de stap van het complexe geheel van mitochondriale mechanismen naar neurologische ziekten voor klinici die niet de mogelijkheid hebben zich uitgebreid in deze materie te verdiepen enigszins haalbaar. De

ademhalingsketen in de mitochondria wordt begrijpelijk en goed uitgelegd. De mitochondriale ziekten waarmee de neuroloog in aanraking kan komen, zijn bijvoorbeeld chronische progressieve externe oftalmoplegie (CPEO), Kearns-Sayre syndroom (KSS), Leigh syndroom (LS), mitochondriale encefalopathie met lactaat acidose en stroke-like-episoden (MELAS), myoclonus epilepsie met 'ragged-red fibers' (MERRF), neurogene spierzwakte met ataxie en retinitis pigmentosa (NARP) en eventueel de Leber hereditaire optische neuropathie (LHON). Als groep komen deze aandoeningen niet zelden voor. Een conservatieve schatting meldt dat 1 op de 8.000 personen in de algemene bevolking aan een manifeste vorm van een mitochondriale ziekte lijdt.

Het spectrum van deze verzameling van ziekten is klinisch en epidemiologisch divers en kan alleen begrepen worden op basis van de kennis van de genetische mechanismen. Opmerkelijk is onder andere hoezeer de expressie van het genetische defect zo verschillend kan zijn bij leden van eenzelfde familie en ook het verschil in betrokkenheid van zeer onderscheiden orgaan-systemen bij al deze aandoeningen. Waarom doet soms het zenuwstelsel mee en andere keren niet? Dit artikel helpt de algemeen praktiserend neuroloog patiënten met primaire mitochondriale ziekten (dat wil zeggen de ziekten die ontstaan als direct gevolg van mutaties van ofwel het mitochondriale genoom zelf ofwel van die nucleaire genen die de ademhalingsketen of mitochondriale homeostasis aantasten) te begrijpen, te identificeren, te onderzoeken en te begeleiden. Ofschoon directe therapie nog niet mogelijk is, zijn er wel theoretische opties. Ter preventie van de geboorte van een vrucht met gemuteerde mitochondria lijkt ook nu al nucleaire transfer tot de mogelijkheden te behoren.