

‘Transient neurological attacks’: een concept om even over na te denken ...

Bron: *Bos MJ, Van Rijn MJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence and prognosis of transient neurological attacks. JAMA 2007;298: 2877-85.*

Door: *dhr. dr. I.N. van Schaik, neuroloog, Amsterdam*

Context: ‘Transient neurological attacks’ (TNA’s) zijn aanvallen met tijdelijke (<24 uur) neurologische symptomen. Deze symptomen kunnen focaal, non-focaal of een combinatie van beide zijn. De prognostische betekenis van TNA’s met focale symptomen (beter bekend als ‘transient ischemic attacks’; TIA’s) is algemeen bekend. Over de prognostische betekenis van TNA’s met non-focale of gemengde symptomen is echter bijna niets bekend.

Doel: Het onderzoeken van de incidentie en prognose van focale TNA’s (TIA’s), non-focale TNA’s en gemengde TNA’s.

Ontwerp, setting en deelnemers: De studiepopulatie bestond uit 6.062 deelnemers uit een bevolkingsonderzoek: de Rotterdam Studie. De deelnemers waren 55 jaar of ouder en hadden geen beroerte of myocardinfarct doorgemaakt en hadden geen dementie aan het begin van de studie (1990-1993). Zij werden vervolgd tot 1 januari 2005. De auteurs analyseerden de associatie tussen de in deze periode optredende TNA’s en daarna optredende uitkomstmaten met Cox-regressiemodellen corrigerend voor leeftijd en geslacht.

Belangrijkste uitkomstmaat: Beroerte, hartinfarct of dementie.

Resultaten: Gedurende 60.535 persoonsjaren kregen 548 deelnemers een TNA (282 focale, 228 non-focale en 38 gemengde). De incidentie per 1.000 persoonsjaren was 4,7 (95% BI 4,1-5,2) voor focale TNA, 3,8 (95% BI 3,3-4,3) voor non-focale, en 0,6 (95% BI 0,4-0,9) voor gemengde TNA. Deelnemers met een focale TNA hadden een hoger risico op een later optredende beroerte dan deelnemers zonder TNA (n=46 versus 540; ‘hazard ratio’ [HR] 2,14; 95% BI 1,57-2,91) maar hadden net zoveel risico op een hartinfarct en op dementie. Patiënten met een non-focale TNA hadden een hoger risico dan deelnemers zonder TNA op beroerte (27 versus 540; HR 1,56; 95% BI 1,08-2,28) en dementie (30 versus 552; HR 1,59; 95% BI 1,11-2,26). Patiënten met

gemengde TNA hadden een hoger risico dan deelnemers zonder TNA op beroerte (6 versus 540; HR 2,48; 95% BI 1,11-5,56), hartinfarct (8 versus 779; HR 2,26; 95% BI 1,07-4,78), dood door vasculaire oorzaak (8 versus 594, HR 2,54; 95% BI 1,31-4,91), en dementie (7 versus 552; HR 3,46; 95% BI 1,72-6,98).

Conclusie: Patiënten die non-focale TNA’s hebben, en met name diegenen met gemengde TNA’s, hebben een hoger risico voor ernstige vasculaire aandoeningen en dementie dan personen zonder TNA.

Commentaar:

Het concept van een TIA, acuut ontstane, binnen 24 uur voorbijgaande focale neurologische uitvalsverschijnselen toe te schrijven aan één stroomgebied, is voor iedereen wel vertrouwd. Ook de prognostische betekenis van deze diagnose is duidelijk en inmiddels kennen de meeste centra een 24-uurs TIA-service waarbinnen één etmaal al het aanvullend onderzoek wordt gedaan en gestart wordt met de juiste profylactische therapie.

De diagnose TIA lijkt simpel maar heeft een lastige differentiaaldiagnose waaronder syncope, perifere vestibulopathie, migraine, insult, hypoglycemie, conversie et cetera. Regelmatig worden we met patiënten geconfronteerd met meer diffuse passagere neurologische uitval waarbij het de vraag is of we hier met een TIA dan wel een andersoortige aanval te maken hebben gehad. De reden dat we dit graag zeker weten zit hem in de consequenties van de TIA-diagnose (in principe levenslang profylaxe) en de gedachte dat voorbijgaande diffuse neurologische uitvalsverschijnselen zonder localiserende symptomen prognostisch gunstiger zouden zijn.

De studie van Bos et al. laat op een verrassende manier zien dat deze laatste aanname niet klopt. In het grote bevolkingsonderzoek Rotterdam-Ommoord hebben de onderzoekers alle voorbijgaande neurologische uitvalsverschijnselen (TNA’s) geanalyseerd waarover voldoende betrouwbare gegevens verkregen waren. De TNA’s werden opgedeeld in focale TNA’s (de klassieke TIA’s), de non-focale TNA’s en de gemengde TNA’s. De non-focale TNA-groep bevat patiënten met bewustzijnsverlies of een verlaagd bewustzijn, amnesie, verwardheid, licht of onzeker gevoel in het hoofd, duizeligheid zonder bewegings- of draaisensatie, positieve visuele fenomenen, cardiale of vegetatieve verschijnselen, tintelingen, en dubbelzijdige zwakte. Deze categorie is een *mère à boire*

van verschillende diagnoses en ontstaanswijzen en zeker niet allemaal vasculair van origine. De gemengde groep kon zowel focale als non-focale verschijnselen hebben. Interessant is nu dat behalve de focale TNA-groep, ook de non-focale en gemengde groep een duidelijk verhoogd risico blijken te hebben op infarcten. Verder heeft de non-focale TNA-groep een verhoogde kans op dementie en de gemengde groep een verhoogde kans op dementie en myocardinfarcten.

Er zitten een paar haken en ogen aan deze studie: onder andere werd de diagnose gebaseerd op status-onderzoek en/of interviews. Dit zal geleid hebben tot 'recall bias'. Verder werden voor de non-focale TNA-groep geen specifiekere diagnoses gegeven; het lijkt essentieel om te weten wat deze patiënten nu hadden.

Is het concept TNA nu nuttig? Het heeft in ieder geval geleid tot bovenstaande bevindingen, dus in dat opzicht is het antwoord ja. Echter in de praktijk zal toch altijd geprobeerd moeten worden om een diagnose te stellen op de non-focale passagere uitval omdat de verschillende mogelijke diagnoses nogal uiteenlopende oorzaken en behandelingen kennen en prognostisch sterk van elkaar verschillen. Lukt het niet om tot een eenduidige diagnose te komen, dan is het gezien de bevindingen in deze studie waarschijnlijk goed de patiënt in te delen als een non-focale of gemengde TNA en te beschouwen als een mogelijke TIA. Het risico op vasculaire aandoeningen rechtvaardigt verder onderzoek.

De vraag of zo'n patiënt ook in aanmerking moeten komen voor profylactische medicatie of carotischirurgie is van een geheel andere orde. Eigenlijk is daar geen 'evidence-based' antwoord op te geven omdat dit in deze groep niet onderzocht is. Afhankelijk van de uitslagen van het aanvullende onderzoek is medicatie waarschijnlijk nog wel te rechtvaardigen. Carotischirurgie is een stap verder, maar gelukkig zal het zelden mogelijk zijn een symptomatische kant aan te wijzen.

Het concept TIA heeft ons goede diensten bewezen en moet mijns inziens niet ingeruild worden door de focale TNA. Belangrijk is wel om te realiseren dat al die andere TNAs wel degelijk een prognostische betekenis hebben in de zin van vasculaire aandoeningen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of dit ook therapeutische consequenties heeft.

Tijd voor een herevaluatie van het beleid bij angionegeatieve SAB?

Bron: Little AS, Garrett M, Germain R, Farhataziz N, Albuquerque FC, McDougall CG, et al. Evaluation of patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and negative angiography. *Neurosurgery* 2007;61: 1139-51.

Door: dhr. F. Debruyne, arts assistent in opleiding neurologie, en dhr. prof. dr. F. Van Calenbergh, neurochirurg, Leuven

Doel: Het evalueren van patiënten met subarachnoidale bloedingen (SAB) met een negatief initieel katheterangiogram is een diagnostische uitdaging. Betere diagnostische strategieën die gebaseerd zijn op bloedingspatronen zijn nodig.

Methoden: Retrospectief werd bij 100 patiënten met een subarachnoidale bloeding met een negatief initieel katheterangiogram onderzocht wat de waarde was van gefocust opnemen van de ziektegeschiedenis, MRI van de hersenen en ruggenmerg, follow-up met vasculaire imaging, laboratoriumonderzoek en craniotomie voor exploratie van de vaten.

Resultaten: De gebruikelijkste verspreiding van de bloedingen is volgens het klassieke aneurysmapatroon in de basale cisternen en fossa posterior (44 patiënten). Een oorzaak werd gevonden bij 13 patiënten (13%) waarvan de meest voorkomende een aneurysma was (7 patiënten). Met 7 aangetoonde laesies was herhaalde angiografie de succesvolste diagnostische methode. Het resultaat van de tweede angiografie was het best bij patiënten met een klassiek bloedingspatroon (10%) en het slechtst bij patiënten met een negatieve CT-scan en positieve liquorpunctie (0%). De meest voorkomende reden dat een laesie niet met de initiële angiografie werd gedetecteerd, was aneurysmale trombose (5 patiënten). MRI van de hersenen en ruggenmerg toonden 1 cervicaal ependymoom aan. Factoren die zouden kunnen bijdragen aan SAB, zoals gebruik van antistollingsmedicatie en drugs, werden gevonden bij 13 patiënten (13%). Bijkomende laboratoriumstudies wezen de artsen op beïnvloedbare risicofactoren.

Conclusie: Deze gegevens suggereren dat er bruikbare aanpassingen mogelijk zijn van huidige diagnostische paradigma's voor patiënten met angiografisch negatieve spontane SAB.

Commentaar:

Meer dan 20 jaar na de eerste beschrijving van de niet-aneurysmatische perimesencefale bloeding

(PMB) door Van Gijn blijven sommige Amerikaanse neurochirurgen aan het bestaan van deze entiteit twijfelen. R. Spetzler, 'senior author' van dit artikel, was één van de grote opposanten van de perimesencefale bloeding. In zijn centrum in Phoenix werd nu een retrospectieve studie verricht van 100 patiënten met een negatieve initiële angiografie na SAB. De bevindingen zijn interessant, maar roepen meer vragen op dan er antwoorden worden gegeven.

Het betreft zoals gezegd een retrospectieve studie, waarbij selectiebias en protocoldeviaties onvermijdelijk zijn. In de meeste publicaties wordt bij ongeveer 15% van de patiënten met een SAB geen onderliggend aneurysma gevonden. In dit patiëntenbestand lag het aantal initiële angioneegatieve SAB op bijna 23% (100/440). Uiteindelijk werden nog 7 aneurysma's gevonden, naast een aantal zeldzame gekende oorzaken van niet-aneurysmatische SAB als een cervicaal ependymoom, zwangerschapstoxemie en vasculitis. Mogelijk is het hoge aantal initiële angioneegatieve SAB te wijten aan een verwijzingsbias hoewel men het omgekeerde zou verwachten in dit centrum met een internationale reputatie voor aneurysmachirurgie.

Het aandeel van de perimesencefale bloedingen (16%) is in deze studiepopulatie opvallend laag. In de Nederlandse en Vlaamse ervaring maakt dit type de meerderheid uit van de niet-aneurysmatische SAB. Een verklaring hiervoor is niet onmiddellijk voorhanden. Genetische factoren zouden een rol kunnen spelen. Ook de scepsis van de auteurs ten aanzien van de entiteit PMB zou een belangrijke factor kunnen zijn. De strikte diagnostische criteria voor een PMB, beschreven door Van Gijn en later door Rinkel in talloze publicaties, lijken voor ons misschien evident maar laten voor sceptici wellicht toch ruimte voor andere interpretatie? De auteurs zien wel opvallend frequent een ander patroon van SAB: de convexiteitsbloeding die bij 25% optrad.

In vergelijking met onze ervaring is ook een groot aantal patiënten met negatieve bevindingen op CT-scan van de hersenen, dat wil zeggen diagnose op basis van onderzoek van het CSV (15%) ongevoelbaar hoog. Dit is mogelijk te verklaren doordat patiënten tot 14 dagen na het acute event geïncubeerd werden. Dergelijke laattijdige diagnose komt in Europa bijna niet meer voor. We kunnen ons afvragen of het Amerikaanse ziekteverzekeringstelsel hierbij een rol heeft gespeeld. We betreuren ten slotte ook dat de auteurs de verdeling van de bloedingspatronen bij de 340 patiënten die wel

een aneurysma vertoonden op de initiële angiografie, niet vermelden.

De technologische vooruitgang in beeldvormende technieken (CT- en MR-angiografie) maakt een herevaluatie van het klassieke beleid bij angioneegatieve SAB noodzakelijk. De algoritmes die worden afgeleid uit deze studie kunnen misschien hiertoe een aanzet vormen, maar kunnen niet kritiekloos worden overgenomen.

Niet-convulsieve epileptische aanvallen: het ontwikkelen van een rationele benadering van diagnostiek en behandeling bij een kritisch zieke patiëntenpopulatie

Bron: Jirsch J, Hirsch LJ. *Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. Invited review. Clin Neurophysiol 2007;118:1660-70.*

Doer: dhr. prof. dr. C.J. Stam, klinisch neurofysioloog, Amsterdam

Niet-convulsieve epileptische aanvallen ('non convulsive seizures'; NCS), die oorspronkelijk beschreven zijn bij patiënten met chronische epilepsie, worden steeds frequenter herkend bij ambulante patiënten met cognitieve veranderingen, en nog vaker bij kritisch zieke patiënten. In feite zijn de meeste epileptische aanvallen bij kritisch zieke patiënten niet-convulsief en kunnen deze alleen gediagnosticeerd worden met EEG-monitoring. De semiologie van NCS's en de geassocieerde EEG-bevindingen zijn erg variabel. Er bestaat een aantal periodieke, ritmische of stimulusgerelateerde EEG-patronen bij kritische zieke patiënten waarvan de betekenis en behandelingsimplicaties onduidelijk zijn.

Het veld worstelt om bruikbare diagnostische criteria voor NCS's te ontwikkelen, om de nomenclatuur voor de vele onduidelijke EEG-patronen te standaardiseren, en om studies op te zetten die kunnen helpen om te bepalen welke patronen behandeld moeten worden en hoe agressief.

Deze review geeft een overzicht van het bewijs voor en tegen het idee dat NCS's neuronale schade ver-

Tabel 1. Criteria voor niet-convulsieve epileptische aanvallen.

Niet-convulsieve epileptische aanvallen worden gekenmerkt door een patroon dat ten minste 10 seconden duurt en dat aan een van de volgende 3 primaire criteria voldoet:

Primaire criteria

- Repetitieve gegeneraliseerde of focale pieken, scherpe golven, piek-golfcomplexen met een frequentie van meer dan 3 Hz;
- Repetitieve gegeneraliseerde of focale pieken, scherpe golven, piek-golfcomplexen of scherpegolf-langzamegolfcomplexen met een frequentie lager dan 3 Hz en het secundaire criterium;
- Sequentiële ritmische, periodieke of quasi periodieke golven van meer dan 1 Hz en ondubbelzinnige evolutie in frequentie (geleidelijk toenemen of afnemen van minstens 1 Hz, bijvoorbeeld 2-3 Hz), morfologie, of lokalisatie (geleidelijke spreiding naar of vanuit een gebied dat minstens 2 elektroden omvat). Evolutie van amplitude alleen is niet genoeg. Verandering van scherpte met of zonder verandering in morfologie is niet genoeg om aan dit criterium te voldoen.

Secundair criterium

- Significante verbetering in klinische toestand of verschijnen van een tevoren afwezig normaal EEG-patroon (zoals dominant alfa-ritme boven de achterste gebieden) in de tijd gerelateerd aan de acute toediening van een snel werkend anti-epilepticum. Verdwijnen van 'epileptiforme' ontladingen met overgang naar een diffuus vertraagd patroon zonder klinische verbetering en zonder verschijnen van een tevoren afwezig normaal EEG-patroon voldoet niet aan dit secundaire criterium.

oorzaken, en probeert een rationele benadering voor de diagnostiek en behandeling van deze aanvallen te ontwikkelen, vooral bij de patiëntenpopulatie met encefalopathie.

Commentaar:

Niet-convulsieve epileptische aanvallen, vooral bij kritisch zieke patiënten op de intensive care, blijven een belangrijk klinisch probleem dat met vele controversen geassocieerd is. Door frequenter gebruik van (langdurige) meerkanaals EEG-registraties bij ICU-patiënten is duidelijk geworden dat NCS's en status epilepticus vaker voorkomen dan in het verleden werd aangenomen en op klinische gronden moeilijk te herkennen zijn. Het is echter ook duidelijk geworden dat de interpretatie van EEG-patronen bij deze patiënten vaak buitengewone problemen oplevert. Er is weinig consensus of deze NCS's schadelijk zijn voor de hersenen en al helemaal geen bewijs voor de juiste therapeutische aanpak: wie moet behandeld worden, en hoe agressief.

In hun reviewartikel bespreken Jirsch en Hirsch (niet te verwarren met de Hirsch van de h-index) uitvoerig de controversen rond 'niet-convulsieve status epilepticus', waarbij het accent ligt op aanvallen bij kritisch zieke ICU-patiënten. Bij het

literatuuroverzicht valt weer eens op hoe dit veld gedomineerd wordt door een handvol Amerikaanse en Canadese centra en auteurs (Young, Claassen, Vespa, Jordan, Hirsch).

De auteurs constateren dat een belangrijk deel van de problemen te maken heeft met de classificatie en interpretatie van EEG-patronen. In sommige studies wordt het EEG min of meer als gouden standaard gehanteerd, zonder dat er sprake is van een gestandaardiseerde terminologie en informatie over de interobserverbetrouwbaarheid van de EEG-beoordeling. Verwarring ontstaat vooral bij EEG-patronen met zogenoemde (gegeneraliseerde of unilaterale) periodieke ontladingen ('periodic short interval diffuse discharges'; PSIDD's, en 'periodic lateralized epileptiform discharges'; PLED's).

Het patroon van PSIDD's kan bijvoorbeeld wijzen op een (vaak postanoxische) encefalopathie, maar komt ook voor bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en bij niet-convulsieve status epilepticus. Het verdwijnen van de complexen na toediening van benzodiazepinen is op zichzelf geen bewijs van het epileptische karakter van de ontladingen; ook trifasische golven bij een metabole encefalopathie verdwijnen na benzodiazepinetoediening. Vergelijkbare problemen kunnen zich voordoen bij de interpretatie van PLED's die zowel interictaal, ictaal als postictaal kunnen optreden.

De auteurs zetten een aantal stappen om tot een meer rationele aanpak bij niet-convulsieve status epilepticus te komen. In de eerste plaats hebben ze de richtlijn voor het diagnosticeren van een niet-convulsieve aanval van Young gemodificeerd (zie *Tabel 1*, pagina 90).¹ Deze gemodificeerde criteria geven in ieder geval enige houvast bij de diagnostiek. Verder is er door een commissie van de American Clinical Neurophysiological Society onder leiding van Hirsch een voorstel gedaan voor een meer logische, beschrijvende naamgeving voor periodieke fenomenen in het EEG bij ICU-patiënten.² Tot slot doen de auteurs een praktisch voorstel voor het bepalen van de reactiviteit van EEG en klinisch beeld op het toedienen van snel werkende anti-epileptica. Deze test is vaak onmisbaar bij de diagnostiek van niet-convulsieve status epilepticus.

Of het bestaan van een niet-convulsieve status bij ICU-patiënten wel of niet schadelijk is, blijft onduidelijk, hoewel experimentele studies en onderzoek naar de 'outcome' van ICU-patiënten met

NCS dit wel suggereren. De werkelijk belangrijke vraag is of ICU-patiënten gebaat zijn bij een al dan niet agressieve (inductie van 'burst suppressie' EEG) behandeling van hun niet-convulsieve aanvallen. Daarvoor zijn multicenter gecontroleerde klinische studies nodig. De auteurs hebben door het invoeren van NCS-criteria, een protocol voor het testen van reactiviteit op medicatie en een uniforme classificatie van periodieke EEG-fenomenen een aantal stappen in de goede richting gezet.

Referenties

1. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:79-91.
2. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, So E, Kaplan PW, Jordan KG, et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:128-35.