



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

**Diagnostics in patients presenting to the emergency room with headache**  
Alons, I.M.E.

**Citation**

Alons, I. M. E. (2018, June 28). *Diagnostics in patients presenting to the emergency room with headache*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/63239>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/63239>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/63239> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Alons, I.M.E.

**Title:** Diagnostics in patients presenting to the emergency room with headache

**Issue Date:** 2018-06-28

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoofdpijn is een veel voorkomende klacht waarmee patiënten zich op de spoedeisende hulp presenteren. De taak van de neuroloog bestaat eruit de onschuldige, maar vaak zeer belastende, primaire hoofdpijnen (bijv. migraine, clusterhoofdpijn en tension type hoofdpijn) te onderscheiden van de mogelijke fatale secundaire hoofdpijnen zoals subarachnoïdale bloeding (SAB), cerebraal veneuze trombose (CVT), reversibel cerebraal vasoconstrictie syndroom, dissectie of meningitis.

Dit proefschrift richt zich op verschillende diagnostische onderzoeken om de oorzaken van deze typen hoofdpijn vast te stellen. Het doel is niet alleen het evalueren van de onderzoeken zelf, maar ook wanneer en bij welke patiënten het onderzoek in te zetten.

Een groot deel van dit proefschrift is gewijd aan het beoordelen van de opbrengst van de CT angiografie bij verschillende groepen patiënten met hoofdpijn op de spoedeisende hulp. Bij patiënten met acute hoofdpijn en een normaal neurologisch onderzoek en normale blanco CT scan van de hersenen lijkt er een licht verhoogd aantal afwijkingen te worden gevonden. In ons eerste onderzoek naar dit onderwerp vonden wij bij 13 (19%) van 70 patiënten een afwijking (hoofdstuk 2). Een aanzienlijk deel van deze patiënten had een neuro-vasculaire episode door- gemaakt zoals een eerdere SAB of CVT. Verder waren deze patiënten geïnccludeerd op basis van een verrichte ruggenprik met normale uitkomst. Dit was in de periode voordat onderzoek uitwees dat indien binnen 6 uur van het ontstaan van de hoofdpijn er een blanco CT is verricht, er geen ruggenprik meer hoeft te gebeuren. Hierdoor is mogelijk al een strengere selectie van patiënten opgetreden, omdat een ruggenprik een belastend onderzoek is.

Ons volgende onderzoek was gebaseerd op een recentere populatie uit zowel het Leids Universitair Medisch Centrum als het Haaglanden Medisch Centrum en verder op patiënten uit de literatuur. In de meta-analyse, vonden wij een afwijking bij 7% van de patiënten (hoofdstuk 3). De meeste afwijkingen betroffen aneurysmata waarvan de klinische betekenis niet geheel duidelijk is. Ongeveer 2-3% van de bevolking heeft een intracranieel aneurysma; wij vonden een aneurysma bij 5.4% van de patiënten. Het was in de onderzoeksgroep niet goed te achterhalen bij hoeveel van de gevonden aneurysmata er een bloeding optrad, aangezien niet in alle gevallen bekend was of er bilirubine in het hersenvocht werd bepaald. Dit is relevant om te achterhalen of het een niet gebarsten aneurysma, dat is een toevalsbevinding, betreft. In een klein aantal gevallen werd een zekere klinisch relevante bevinding gedaan. Wij stelden een trombose van de venen van de hersenen vast bij drie patiënten (0.5%), een reversibel vasoconstrictie syndroom bij vier patiënten (0.5%), een Moya-Moya bij twee patiënten (0.3%), een arteriële dissectie bij twee (0.3%) en een herseninfarct bij één patiënt (0.1%). Het aantal patiënten dat gescand moest worden om enigerlei afwijking te vinden was 14 en het aantal om een klinisch relevante afwijking te vinden was 61. Het lijkt erop dat het aantal gevonden klinisch relevante afwijkingen bij patiënten met acute hoofdpijn en normale bevindingen bij neurologisch onderzoek en blanco CT klein is. Dit

komt overeen met het eerder vastgestelde gunstige beloop bij deze groep bij follow-up studies. De afwijkingen welke wél worden gevonden zijn echter bedreigend en vereisten het geven van medicatie of intensievere follow-up. Daarom is het definitief ontraden van een CTA bij deze groep een brug te ver. Een prospectieve studie om de diagnostische opbrengst te beoordelen loopt momenteel in het Leids Universitair Medisch Centrum en Haaglanden Medisch Centrum.

Naast de patiënten met een normaal neurologisch onderzoek en normale blanco CT scan hebben we ook gekeken naar factoren die het vinden van afwijkingen op CTA beïnvloeden bij patiënten met acute hoofdpijn in het algemeen die zich op de spoedeisende hulp presenteren (hoofdstuk 4). Het blijkt dat verschillende factoren hierbij mee spelen, maar een afwijkende blanco CT alleen is al zo'n sterke voorspeller dat het toevoegen van andere voorspellende factoren de waarde van de blanco CT niet overtreft. Hoewel dit nogal een open deur lijkt, is het goed om te weten dat de kans om een afwijking te vinden bij een normale blanco CT zeer klein is. We vonden nog wel een klein aantal afwijkingen dat wel verdere behandeling behoefde.

Bij sommige patiënten is het toch nodig om het hersenvocht te onderzoeken op tekenen van een doorgemaakte bloeding. Dit kan door het bepalen van de aanwezigheid van bloedafbraakproducten, zoals bilirubine met fotospectrometrie. Hierbij wordt de bekende resonantiegolflengte van de bloedafbraakproducten gebruikt om de aanwezigheid ervan in het hersenvocht te bepalen. Wij vergeleken twee methoden om deze bepaling te beoordelen (hoofdstuk 5). De Leiden methode is een rekenmethode gebruikt in combinatie met fotospectrometrie en deze heeft een sensitiviteit van 100%. De specificiteit wordt echter verlaagd als er veel eiwit in het hersenvocht aanwezig is of als een patient veel bilirubine in het bloed heeft. De specificiteit kan verbeterd worden door het toepassen van de UK NEQAS methode indien de Leiden methode afwijkingen toont. Bij de UK NEQAS wordt een aanvullende beoordeling door de klinisch chemicus verricht met een beslisboom. Door de twee methoden in deze volgorde te gebruiken kan een maximale sensitiviteit en specificiteit worden bereikt zonder dat er een overmatige werkbelasting ontstaat.

In bepaalde gevallen zou het ook mogelijk kunnen zijn om aanvullende beeldvorming te voorkomen. Bij patiënten met een verdenking op trombose van de afvoerende hersenvaten of venen, wordt frequent aanvullend CT venografie of MRI verricht om dit uit te sluiten danwel aan te tonen. D-dimeer is een stollingseiwit dat wordt bepaald bij de diagnostiek rondom longembolieën en diep veneuze trombose. Bij patiënten met een op klinisch bepaalde gronden laag risico op diep veneuze trombose en longembolieën en een normaal D-dimeer is uit eerder onderzoek gebleken dat het niet nodig is aanvullende beeldvorming te verrichten. In dit proefschrift is onderzocht of bij patiënten met een laag risico op cerebrale veneuze trombose beeldvorming vermeden kan worden bij een normaal D-dimeer (hoofdstuk 7). In een groep van 636 patiënten hadden er 45 een cerebrale veneuze trombose. Daarvan had er één een fout negatieve D-dimeer (7.5 %). De sensitiviteit van D-dimeer voor het stellen van de diagnose cerebrale veneuze trombose was 97.8 % (95 % betrouwbaarheidsinterval(BI): 88.2-99.6 %), de specificiteit 84.9 % (95 % BI: 81.8-87.7 %), de positief voorspellende waarde 33.1 % (95 % BI: 25.2-

41.7 %) en de negatief voorspellende waarde 99.8 % (95 % BI: 98.9-100%). Het bepalen van een D-dimeer kan worden gebruikt om aanvullende beeldvorming te vermijden bij patiënten met een laag risico op cerebraal veneuze trombose .

Als laatste hebben wij gekeken naar de productie van procalcitonine in het hersenvocht, bij patiënten met de verdenking op een bacteriële meningitis. Procalcitonine is een acute fase eiwit dat wordt aangemaakt bij bacteriële ontstekingen. In serum is aangetoond dat hiermee onderscheid gemaakt kan worden tussen septische of aseptische ontstekingsreacties. In hersenvocht wordt procalcitonine waarschijnlijk aangemaakt door gliacellen. In ons prospectieve onderzoek toonden wij aan dat procalcitonine significant verhoogd is bij patiënten met een bacteriële meningitis ten opzichte van patiënten met acute hoofdpijn of een virale meningitis (hoofdstuk 6). Verder is bij patiënten met een bacteriële meningitis na een neurochirurgische interventie de procalcitonine spiegel relatief veel sterker verhoogd in de liquor dan in het serum. Deze scheve verdeling lijkt erop te duiden dat procalcitonine in de hersenen of hersenvliezen zelf wordt aangemaakt in plaats van bijvoorbeeld door bloedbijmenging rondom de liquorpunctie. Al met al lijkt procalcitonine een veelbelovende marker te zijn rondom de diagnostiek van bacteriële meningitis.

Naar aanleiding van de hier besproken onderzoeken zijn nu meerdere studies gaande. Een prospectief multicenter onderzoek is bezig waarbij de opbrengst van CT angiografie bij patiënten met acute hoofdpijn, een normaal neurologisch onderzoek en een normale blanco CT wordt bekeken. Ook zal worden gekeken naar het opnieuw optreden van episoden met acute hoofdpijn in onze retrospectieve patiënten groep. Als laatste loopt op dit moment een onderzoek naar de hoogte van het procalcitonine van dag tot dag bij patiënten met een externe ventrikel drain na een doorgemaakte bloeding.