

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20431>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

- ² Blower S, Medley G. Epidemiology, HIV and drugs: mathematical models and data. *Br J Addict* 1992;87:371-9.
- ³ Des Jarlais DC, Friedman SR, Novick DM, Sotharan JL, Thomas P, Yancovitz SR, et al. HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987. *JAMA* 1989;261:1008-12.
- ⁴ The Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group. Guidelines for good epidemiology practices for occupational and environmental epidemiological research. Epidemiology Resource and Information Center (ERIC) pilot project. Washington D.C.: Chemical Manufacturers Association, 1991.
- ⁵ Parry JV, Perry KR, Mortimer PP. Sensitive assays for viral antibodies in saliva: an alternative to tests on serum. *Lancet* 1987;ii:72-5.
- ⁶ Akker R van den, Hoek JAR van den, Akker WMR van den, Kooy H, Vijge E, Roosendaal G, et al. Detection of HIV antibodies in saliva as a tool for epidemiological studies. *AIDS* 1992;6:953-7.
- ⁷ Hunt AJ, Connell J, Christofinis G, Parry JV, Weatherburn P, Hickson FCI, et al. The testing of saliva samples for HIV-1 antibodies: reliability in a non-clinic setting. *Genitourin Med* 1993;69:29-30.
- ⁸ Fennema JSA, Ameijden EJC van, Hoek JAR van den, Akker R van den, Coutinho RA. De HIV-prevalentie bij intraveneuze druggebruikers in Amsterdam. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1993;71:267-72.
- ⁹ Wiessing LG, Houweling H, Akker R van den, Katchaki JN, Servaas JHJ, Rossum JMA van. HIV-infectie en riskant gedrag onder druggebruikers in Arnhem. RIVM rapport nr 528910003. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1993.
- ¹⁰ Wiessing LG, Vondewinkel B, Houweling H, Spruit IP, Goor LAM van de. Surveillance van HIV-infecties onder druggebruikers: een haalbaarheidsstudie in Deventer. RIVM rapport nr 441002001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1992.
- ¹¹ Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. 2nd ed. Boston: PWS-Kent, 1988:314-41.
- ¹² Hoek JAR van den, Haastrecht HJA van, Scheeringa-Troost B, Goudsmit J, Coutinho RA. HIV infection and STD in drug addicted prostitutes in Amsterdam: potential for heterosexual HIV transmission. *Genitourin Med* 1989;65:146-50.
- ¹³ Hoek JAR van den, Coutinho RA, Haastrecht HJA van, Zadelhoff AW van, Goudsmit J. Prevalence and risk factors of HIV infections among drug users and drug-using prostitutes in Amsterdam. *AIDS* 1988;2:55-60.
- ¹⁴ Hartgers C, Hoek JAR van den, Krijnen P, Coutinho RA. HIV prevalence and risk behavior among injecting drug users who participate in 'low-threshold' methadone programs in Amsterdam. *Am J Public Health* 1992;82:547-51.
- ¹⁵ Korf D, Hes J, Alderen H van. Waar je mee omgaat; AIDS-risico's in Alkmaarse drugsceens. Alkmaar: Brijder Stichting, 1992.
- ¹⁶ Haan HA de, Hoek JAR van den, Haastrecht HJA van, Meer CW van der, Coutinho RA. Relatief lage HIV-prevalentie onder druggebruikers in Den Haag ondanks riskant spuitgedrag. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:218-21.
- ¹⁷ Barends W. Routinematig HIV-onderzoek in een Rotterdams methadonprogramma. *Med Contact* 1988;43:258-60.
- ¹⁸ Limbeek J van, Wouters L, Hekker AC, Kamer A. Een pilot-studie naar het voorkomen van personen met antistoffen tegen HIV in hulpverleningsinstellingen voor drugverslaafden buiten de Randstad. Bilthoven: Federatie van instellingen voor de zorg voor alcoholisten (en druggebruikers), 1987.

Aanvaard op 19 juni 1995

Casuïstische mededelingen

'Startle disease': van schrik verstijven

M.A.J. TIJSSSEN, J.G. VAN DIJK, R.A.C. ROOS EN G.W. PADBERG

'Hyperekplexia' ofwel 'startle disease' is een autosomaal dominante erfelijke aandoening, die gekenmerkt wordt door overmatige schrikreacties op onverwachte, in het bijzonder auditieve stimuli. De schrikreactie kan gevolgd worden door een kortdurende verstijving als gevolg waarvan de patiënten gedurende enige momenten niet kunnen bewegen en daardoor ten val kunnen komen. Door de stijfheid kunnen zij hun val niet breken, wat frequent leidt tot hoofdletsels. Alhoewel hyperekplexia een zeldzame aandoening is, dienen kinderartsen, neurologen, psychiaters en huisartsen bekend te zijn met de verschillende uitingsvormen van dit ziektebeeld, zodat men, in het bijzonder bij kinderen, overbodige en belastende diagnostiek kan voorkomen.

SAMENVATTING

Bij 4 patiënten, een meisje van 14 maanden, 2 mannen van 45 en 61 jaar en een vrouw van 56 jaar, werd hyperekplexia ofwel 'startle disease' vastgesteld, een autosomaal dominante erfelijke aandoening die gekenmerkt wordt door overmatige schrikreacties op onverwachte, in het bijzonder auditieve, stimuli. De beschreven patiënten komen uit een grote Nederlandse familie, waarbinnen 2 vormen van het ziektebeeld voorkomen. De 1e is de 'major'-vorm, waarbij de schrikreactie gevolgd wordt door een kortdurende gegeneraliseerde verstijving. Daarnaast hebben deze patiënten vanaf de geboorte tot ongeveer het 2e levensjaar een continue gegeneraliseerde stijfheid. Zij komen frequent ten val. De 2e vorm is de 'minor'-vorm, waarbij alleen een overmatige schrikreactie bestaat.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 14 maanden oud meisje, was sinds haar geboorte bekend op de polikliniek Neurologie. Zij werd aldaar onderzocht, omdat zij direct na de geboorte zeer stijf aanvoelde. De stijfheid nam toe als zij werd opgepakt en verdween volledig gedurende de slaap. In de wieg en in de box viel het op dat zij nauwelijks spontane bewegingen maakte. Vanaf haar geboorte schrok zij overmatig bij onverwachte geluiden, zoals het ope-

Academisch Ziekenhuis, afd. Neurologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Mw.M.A.J. Tijssen, assistent-geneeskundige; dr.J.G. van Dijk en prof.dr. R.A.C. Roos, neurologen.

Academisch Ziekenhuis, Nijmegen.

Prof.dr.G.W. Padberg, neuroloog.

Correspondentie-adres: mw.M.A.J. Tijssen.

nen van haar kamerdeur, waarna zij nog stijver aanvoelde dan gewoonlijk. Zij kon nu zelfstandig staan en liep aan de hand van haar moeder. Haar looppatroon was stijf en houterig.

De familieanamnese vermeldde dat het 7-jarige zusje van patiënte heftige schrikreacties vertoonde en bij de geboorte ook stijf aanvoelde. Bij dit zusje stonden de overmatige schrikreacties op de voorgrond. De moeder van patiënte was als baby ook zeer stijf, doch deze stijfheid verdween in de loop van het 1e levensjaar. Sinds haar geboorte was zij schrikachtig. Als kind viel zij frequent waarbij zij haar val niet kon breken.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen we een peuter met een normaal ontwikkelingsniveau. Zij liep wijdbeens en houterig, maar zonder tekenen van ataxie. Er was een lichte hypertonie van de schoudermusculatuur. Een tik met een vinger op haar neusje leidde tot een heftige terugtrekreflex van het hoofd en een schrikreactie (de zogenaamde neuspunt-hoofdschudreflex of de hoofdretractiereflex). Bij herhaald tikken op de neus bleef de terugtrekreactie opwekbaar, zij het dat de heftigheid ervan afnam. Aanvullend onderzoek vond niet plaats gezien de positieve familieanamnese. Enkele weken na de geboorte was reeds gestart met behandeling met clonazepam, waardoor de stijfheid duidelijk was afgenomen. Patiënte kreeg 0,5 mg 2 dd.

Patiënt B, een 45-jarige man, was sinds 4 jaar op de polikliniek Neurologie bekend wegens een toenemende angst voor vallen. Gedurende zijn hele leven had hij al last van overmatige schrikreacties die hem voor korte tijd verstijfden, waardoor hij ten val kwam. Meestal was hij in staat zich bij het vallen naar links te draaien, waarbij hij frequent zijn linker schouder belastte. Zijn bewustzijn bleef daarbij altijd helder. De frequentie van het vallen was sinds 6 jaar toegenomen tot 1 maal per week. Twee jaar geleden viel hij verstijfd door een ruit, omdat hij schrok van een plotseling opengaande deur. Wanneer hij een voorwerp in zijn handen hield, viel hij minder vaak. Om deze reden droeg hij zo mogelijk een kleine handtas.

Direct na zijn geboorte was hij stijf; deze stijfheid verdween in het 1e levensjaar. Hij gebruikte al 14 jaar fenobarbital 75 mg dd, overigens zonder daarvan veel baat te hebben. In de loop der jaren liep hij door valpartijen ten gevolge van zijn schrikreacties meerdere malen een hersenschudding op. De vader en de broer van patiënt hadden dezelfde klachten. Zijn neef was, waarschijnlijk ten gevolge van een schrikreactie opgewekt door de toeter van een passerend vrachtschip, uit een boot gevallen en verdronken.

Bij lichamenlijk onderzoek vertoonde patiënt behalve een levendige hoofdretractiereflex geen afwijkingen.

Patiënt C, een 56-jarige vrouw, had men thuis bezocht in verband met een familieonderzoek naar hyperekplexia. Sinds haar kinderjaren was zij zeer schrikachtig. Om het schrikken te voorkomen had zij met haar echtgenoot afgesproken dat hij bij het thuiskomen hardop praatte of zong, voordat hij de kamer binnenkwam. Het schrikken bracht haar vaak in vervelende situaties. Bijvoorbeeld: bij het meten van haar oogboldruk, in verband met glaucoom, schrok zij telkens weer zeer heftig bij het aanraken van haar oog, zodat zij uit haar stoel omhoog schoot. Dit leidde tot grote ergernis bij de onderzoeker en tot ernstige nervositeit bij patiënte. Zij was echter nooit gevallen ten gevolge van haar schrikreacties en als baby was zij niet stijf. De voorgeschiedenis vermeldde een hernia umbilicalis op 10-jarige leeftijd, glaucoom en hypertensie. Voor het schrikken had zij zich nooit laten onderzoeken.

In de familie van patiënte hadden haar zuster en dochter vergelijkbare klachten, die echter met minder heftige bewegingen gepaard gingen. Haar vader was ook erg schrikachtig. Op de fiets ging hij overal naar toe, maar hij durfde niet goed

een eind te lopen. Hij werd nooit stijf ten gevolge van de schrik. Bij lichamenlijk onderzoek van patiënte werden geen afwijkingen gevonden.

Patiënt D was een 61-jarige man, die sinds 5 jaar op de polikliniek Neurologie bekend was. Al die tijd kon hij nauwelijks meer alleen lopen ten gevolge van de stijfheid van vooral zijn benen. Wanneer hij aan de arm van zijn vrouw liep, had hij geen last van de stijfheid en kon hij normaal lopen. Als hij op het land werkte, liep hij vlot met zijn kruiwagen rond zolang hij deze vasthield. Een zachte ondergrond, zoals op het strand, vergemakkelijkte het lopen. Als baby was patiënt direct na de geboorte erg stijf. Als kind viel hij vrijwel dagelijks, aansluitend op een schrikreactie. Nu schrok hij hoogstens 1 maal per week. In de periode van 14 tot 5 jaar geleden had hij clonazepam gebruikt tot 6 mg per dag als gevolg waarvan hij minder klachten had: de stijfheid nam af en hij was goed in staat alleen over straat te lopen zonder te vallen. Hij was 5 jaar geleden met het clonazepamgebruik gestopt, waarna de ernstige loopproblemen waren begonnen. Bij het inslapen bemerkte patiënt schokken van het gehele lichaam zonder dat dit het slapen belemmerde. Hij gebruikte nu clobazam 10 mg en fenobarbital 25 mg 5 dd zonder veel effect. De voorgeschiedenis vermeldde een dubbele hernia inguinalis op 2-jarige leeftijd en claustrofobie. In de familie hadden 7 broers en zusters, zijn vader en een dochter last van overmatige schrikreacties. Deze verschilden aanzienlijk zowel in ernst als frequentie. Ook de kans dat de schrik werd gevolgd door een val was erg wisselend. Een zusje van patiënt was overleden door wiegedood.

Bij lichamenlijk onderzoek was bij patiënt een breedbasisch looppatroon waarneembaar, zonder ataxie. De houterigheid nam toe als hij zonder steun liep. Los durfde hij maar 2 passen te lopen. Aan de arm van zijn echtgenote liep hij vrijwel normaal en had hij alleen een verbreed gangspoor. Men kon geen hypertonie van de benen vaststellen.

BESCHOUWING

De beschreven patiënten behoren allen tot één grote familie die door Suhren et al. in 1966 beschreven werd.¹ Zij noemden deze aandoening hyperekplexia ofwel startle disease. De familie bevat 44 patiënten, van wie er 32 in leven zijn. De ziekte wordt gekenmerkt door overmatige motorische schrikreacties op onverwachte auditieve, tactiele of visuele stimuli.

Binnen de familie worden 2 groepen patiënten onderscheiden. Bij de 1e groep, lijdend aan de 'major'-vorm, doet zich vanaf de geboorte tot ongeveer het 2e levensjaar een continue, gegeneraliseerde stijfheid voor die samengaat met een overmatige schrikreactie op onverwachte stimuli. Op latere leeftijd heeft deze groep alleen de overmatige schrikreactie met daarbij aansluitend een niet altijd optredende kortdurende stijfheid, waardoor men frequent ten val komt. De 2e groep, lijdend aan de 'minor'-vorm, is minder ernstig getroffen en heeft alleen de overmatige schrikreactie. De overmatige schrikreacties bij deze groep beginnen meestal op de kinderleeftijd. Na 1966 zijn er meerdere families met hyperekplexia beschreven,²⁻⁹ de familie beschreven door Suhren et al. is tot nu toe de enige in Nederland.¹ Aan de hand van de beschreven stambomen kunnen de volgende kenmerken voor de major-vorm van hyperekplexia opgesteld worden:

– een overmatige motorische schrikreactie op onverwachte, vooral auditieve, stimuli;

- stijfheid direct na de geboorte. Deze verdwijnt in de loop van de eerste levensjaren;
- een kortdurende stijfheid aansluitend op de schrik waardoor de patiënten vallen. Zij zijn dan niet in staat de val te breken;
- tijdens het schrikken en de val blijft het bewustzijn helder;
- de schrikreactie wordt groter bij nervositeit, vermoeidheid en wanneer men is voorbereid op een te verwachten stimulus. De schrikreacties nemen af wanneer patiënten iets in hun handen vasthouden en wanneer zij alcohol gebruiken;
- de psychomotorische ontwikkeling is normaal.

Voor de minor-vorm geldt dat deze patiënten wel de overmatige schrikreactie op onverwachte stimuli hebben, maar niet vallen ten gevolge van de schrik. Er is geen sprake van stijfheid, noch direct na de geboorte noch gerelateerd aan de schrikreactie.

In de literatuur wordt een aantal samenhangende fenomenen genoemd: wiegedood, hoge frequentie van herniae (vooral hernia inguinalis of umbilicalis), voedings- en ademhalingsproblemen bij zuigelingen. Heupluxaties komen in enkele families voor en veel patiënten klagen over schokken bij het inslapen en regelmatige bewegingen van armen en benen tijdens de slaap.

Bij lichamelijk onderzoek van zuigelingen merkt men een gegeneraliseerde stijfheid op. Als de aangedane zuigeling horizontaal wordt gehouden, blijft deze zo recht en stijf als een plank. Tijdens het slapen verdwijnt de stijfheid. De reflex van Moro vertoont, in tegenstelling tot de gebruikelijke abductie van de armen, een schrikreactie met flexie en adductie van de schouders en de ellebogen. Tikken op de neus van de zuigeling wekt een hoofd retractiereflex op met een gegeneraliseerde schrikreactie. Dit wordt als pathognomonisch voor hyperekplexia beschouwd.⁸ Opvallend is dat de zuigeling ondanks de gegeneraliseerde stijfheid geen geprikkelde indruk maakt.

Bij volwassenen kan het looppatroon licht breedbasisch en houterig zijn, zonder tekenen van ataxie. De spiertonus is normaal. De stijfheid vermindert tijdens lopen indien een voorwerp wordt vastgehouden. Het fysiologisch mechanisme ervan is onbekend. De reflexen aan de benen kunnen levendig zijn, maar de voetzoolreflexen verlopen nooit volgens Babinski. Tikken met de reflexhamer op de neusrug brengt bij de meeste patiënten een heftige hoofd retractiereflex teweeg. Aanvullend onderzoek, in de vorm van bloed-, liquor-, neurofysiologisch (EEG, elektromyografie) en beeldvormend onderzoek (computer- en kernspinresonantietomografie van de hersenen) geven geen afwijkende uitslagen.

De therapie voor hyperekplexia is medicamenteus, waarbij als eerste middel van keuze clonazepam op empirische gronden wordt voorgeschreven. Recentelijk werd dit opnieuw bevestigd door Ryan et al.⁹ De stijfheid en de valneiging nemen door clonazepam af zonder dat de frequentie van de schrikreactie duidelijk vermindert. In het verleden werden ook fenobarbital, chloor-

diazepoxide en diazepam voorgeschreven met wisselend effect.

De differentiële diagnose van gegeneraliseerde stijfheid bij de baby omvat vooral perinatale asfyxie.¹⁰ Bij deze aandoening bestaat er echter een gegeneraliseerde geprikkeldheid en is de hoofd retractiereflex afwezig. Wanneer de stijfheid pas op latere leeftijd ontstaat, dus niet direct post partum, moet gedacht worden aan het 'stiff man'-syndroom.¹¹ De stijfheid bij deze patiënten is progressief van axiaal naar distaal en leidt tot contracturen. Zij hebben pijnlijke spasmen geluxeerd door emotionele stimuli. Bij acuut ontstane stijfheid met trismus moet aan tetanus gedacht worden.

De differentiële diagnose van overmatige schrikreacties bevat zogenaamde startle-epilepsie;¹² dit komt voor bij hemiparetische kinderen met (perinatale) postanoxische encefalopathie. De aandoening ontstaat meestal in de eerste 20 levensjaren. Er is dan ook bewustzijnsverlies en op het EEG worden afwijkingen gezien. Een andere diagnostische overweging vormt de kataplexie,¹³ bestaand uit tonusverlies na een emotionele prikkel (lachen), zoals men bij narcolepsie aantreft. Kataplexie is te kenschetsen als 'slap van het lachen', in tegenstelling tot het 'stijf worden van schrik' bij hyperekplexia. Bij het syndroom van Gilles de la Tourette worden ook overmatige schrikreacties beschreven, maar zonder de aansluitende stijfheid.¹⁴ Verder is er nog de reticulairereflexmyoclonus, die ontstaat bij patiënten na reanimatie.¹⁵

Hoewel hyperekplexia een autosomaal dominante erfelijke aandoening is, werden er in de literatuur enkele families beschreven met een autosomale recessieve overerving en ook geïsoleerde patiënten.^{2 5 6 8 16}

Met behulp van koppelingsonderzoek en aansluitend analyse van het ziektegen is aangetoond dat hyperekplexia veroorzaakt wordt door een mutatie, opgetreden in het gen dat codeert voor een onderdeel van de glycine-receptor op chromosoom 5q.^{9 17 18} Inmiddels is deze mutatie ook aangetoond voor de Nederlandse familie, echter alleen voor de major-vorm. De minor-vorm lijkt op grond van het genetisch onderzoek geen onderdeel uit te maken van hyperekplexia. Aanvullend neurofysiologisch en genetisch onderzoek vindt momenteel plaats om meer duidelijkheid te krijgen in de genese van deze minor-vorm.

CONCLUSIE

Bij de geboorte van een hypertone zuigeling wordt meestal aan een ernstige neurologische aandoening gedacht. Wanneer de baby verder niet geprikkeld is, wanneer er bij een 'tik op de neus' een gegeneraliseerde schrikreactie optreedt, en vooral wanneer de familieanamnese positief is, moet men de diagnose 'hyperekplexia' overwegen. Dit voorkomt overdiagnostiek bij de zuigeling.

Als kinderen en volwassenen frequent vallen zonder bewustzijnsverlies moet men proberen te achterhalen of de val geïnduceerd werd door een schrikreactie. Wanneer patiënten klagen over heftige schrikreacties, moet men bedacht zijn op hyperekplexia.

ABSTRACT

Startle disease: to grow rigid with fear. – Hyperekplexia or startle disease was diagnosed in four patients, a girl of 14 months, two men of 45 and 61 years old, and a woman of 56 years old. This is an autosomal dominant inherited disorder, characterized by excessive startle reactions, notably to auditory stimuli. The four patients belong to a Dutch family in which two forms of the disorder occur. The first one is the major form, in which the startle reaction is followed by a temporary generalized stiffening of the body. These patients experience continuous generalized stiffness from birth to about the second year of life. They fall down frequently. The other is the minor form, characterized by an excessive startle reaction only.

LITERATUUR

- 1 Suhren O, Bruyn GW, Tuynman JA. Hyperexplexia. A hereditary startle syndrome. *J Neurol Sci* 1966;3:577-605.
- 2 Andermann F, Keene DL, Andermann E, Quesney LF. Startle disease or hyperekplexia: further delineation of the syndrome. *Brain* 1980;103:985-97.
- 3 Morley DJ, Weaver DD, Garg BP, Markand O. Hyperekplexia: an inherited disorder of the startle response. *Clin Genet* 1982;21:388-96.
- 4 Kurczynski TW. Hyperekplexia. *Arch Neurol* 1983;40:246-8.
- 5 Saenz-Lope E, Herranz-Tanarro FJ, Masdeu JC, Chacon Pena JR. Hyperekplexia: a syndrome of pathological startle responses. *Ann Neurol* 1984;15:36-41.
- 6 Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. The hyperekplexias and their relationship to the normal startle reflex. *Brain* 1991;114:1903-28.
- 7 Hayashi T, Tachibana H, Kajii T. Hyperekplexia: pedigree studies in two families. *Am J Med Genet* 1991;40:138-43.

- 8 Shahar E, Brand N, Uziel Y, Barak Y. Nose tapping test inducing a generalized flexor spasm: a hallmark of hyperekplexia. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1073-7.
- 9 Ryan SG, Sherman SL, Terry JC, Sparkes RS, Torres MC, Mackey RW. Startle disease, or hyperekplexia: response to clonazepam and assignment of the gene (STHE) to chromosome 5q by linkage analysis. *Ann Neurol* 1992;31:663-8.
- 10 Aicardi J. Neurological diseases in the perinatal period. In: Aicardi J, editor. *Diseases of the nervous system in childhood*. Lavenham, Suffolk: The Lavenham Press, 1992:47-105.
- 11 Gordon EE, Januszko DM, Kaufman L. A critical survey of stiff-man syndrome [review]. *Am J Med* 1967;42:582-99.
- 12 Saenz-Lope E, Herranz FJ, Masdeu JC. Startle epilepsy: a clinical study. *Ann Neurol* 1984;16:78-81.
- 13 Roth B. Cataplexy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1984;45:147-51.
- 14 Lees AJ, Robertson M, Trimble MR, Murray NMF. A clinical study of Gilles de la Tourette syndrome in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1-8.
- 15 Hallett M, Chadwick D, Adam J, Marsden CD. Reticular reflex myoclonus: a physiological type of human post-hypoxic myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:253-64.
- 16 Gastaut H, Villeneuve A. The startle disease or hyperekplexia. Pathological surprise reaction. *J Neurol Sci* 1967;5:523-42.
- 17 Ryan SG, Dixon MJ, Nigro MA, Kelts A, Markand ON, Terry JC, et al. Genetic and radiation hybrid mapping of the hyperekplexia region on chromosome 5q. *Am J Hum Genet* 1992;51:1334-43.
- 18 Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, Hahn AF, O'Connell P, Wasmuth JJ. Mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nature Genet* 1993;5:351-8.

Aanvaard op 18 augustus 1994

Referaten

Inwendige geneeskunde

Endotheeldysfunctie gaat vooraf aan microalbuminurie bij patiënten met diabetes mellitus

Bij patiënten met van insuline afhankelijke diabetes mellitus (IDDM) is microalbuminurie niet alleen een voorspeller van de ontwikkeling van nefropathie, maar ook van extrarenale vaat-aandoeningen. Microalbuminurie en endotheeldysfunctie blijken bij IDDM nauw samen te hangen. De Von Willebrand-factor (VWF) kan worden beschouwd als een maat voor endotheelbeschadiging en -dysfunctie. Stehouwer et al. hebben onderzocht of microalbuminurie (15-200 µg/min) wordt voorafgegaan door endotheeldysfunctie.¹ Uit een eerder verricht cohortonderzoek van 3 jaar onder 65 IDDM-patiënten was gebleken dat de ontwikkeling van microalbuminurie parallel verliep met een stijging van VWF. Uit deze groep werden 17 personen geselecteerd zonder microalbuminurie of diabetische retinopathie, met een goed ingestelde diabetes mellitus en geen andere medicijnen dan insuline. Na gemiddeld 24, 40 en 64 maanden werden bloeddruk, glucosewaarde (nuchter), VWF, geglycosyleerd hemoglobine, serumcreatinine- en cholesterolwaarde bepaald en tevens de mediane albumine-excretie in 3 urineporties en de retinastatus (door middel van funduscopie en bij het derde en vierde bezoek ook met fluorescentie-angiografie). De waarde van VWF werd uitgedrukt in percentages van de normale waarde (50-150%; 100% = 1,0 IU/ml).

Bij het vierde onderzoek hadden 11 patiënten een normale uitscheiding van albumine (gemiddeld 7,2 µg/min) en 6 micro-

albuminurie (25,7 µg/min), een cumulatieve incidentie van 35%. Het voornaamste verschil tussen de beide groepen was een hogere VWF-concentratie bij de patiënten die microalbuminurie kregen ten opzichte van degenen bij wie dit niet het geval was: 200% versus 131% bij het tweede bezoek, 208% versus 125% bij het derde bezoek, en 231% versus 132% bij het vierde onderzoek. Een VWF groter dan 150% bij de eerste 3 bepalingen bleek een microalbuminurie te voorspellen met 100% sensitiviteit en 82% specificiteit. Roken en antihypertensiva hadden hierop geen invloed. Retinopathie werd bij funduscopie gevonden bij 7 patiënten, bij angiografie echter bij 11 patiënten. Er was geen statistisch significant verschil tussen de patiënten met en zonder retinopathie voor één van de onderzochte factoren: albumine-excretie, bloeddruk, geglycosyleerd hemoglobine of serumcholesterolwaarde. Leeftijd, duur van de diabetes, glucosewaarde (nuchter), geglycosyleerd hemoglobine, bloeddruk en cholesterolwaarde hadden geen invloed op de VWF.

Het onderzoek toont aan dat endotheeldysfunctie, gemeten als VWF, 3 jaar voorafgaat aan microalbuminurie en in dit opzicht wellicht een voorspellende waarde heeft. Dit geldt echter niet ten aanzien van de ontwikkeling van retinopathie.

LITERATUUR

- 1 Stehouwer CDA, Fischer HRA, Kuijk AWR van, Polak BCP, Donker AJM. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995;44:561-4.

J.P.H. VAN DEN BOGART