

Nederlands tijdschrift voor

# anesthesiologie

**Repetitive painful procedures in the neonate: Treatment and adult pain sensitivity**

N.J. van den Hoogen

*volume 31,  
maart 2018*

1

- **Leeftijdsadequaot (zelf-) management**  
M. Klimek, H.P.A. van Dongen
- **Syndroom van Horner na epidurale pijnbestrijding durante partu**  
L.M. Heydanus, A.J.M. van Wijck, M. Schepers, P.S. in 't Anker
- **Diepe hersenstimulatie gecompliceerd door een Parkinson crisis**  
J.K. Claeijs, T. van Laar, D.L.M. Oterdoom, J.M.C. van Dijk, A.R. Absalom
- **Toepassingen van pupillometrie binnen de anesthesiologie en intensive care**  
E.A. Kwofie, H. Hermanns, M.W. Hollmann
- **Genetica en perioperative medicine. Deel 4: Genome-wide associatie studies**  
R.R.I van Reij, E.A.J. Joosten, N.J. van den Hoogen



*Hoofdredactie:* Dr. P.A. van Beest & Dr. R.V. Immink

Officiële uitgave van  
de Nederlandse Vereniging  
voor Anesthesiologie

## inhoud

Nederlands tijdschrift voor

# anesthesiologie

### editorial

2

Amuse

### waan van de dag

3

Leeftijdsadequaat (zelf-)management

M. Klimek, H.P.A. van Dongen

### case report

5

Syndroom van Horner na epidurale pijnbestrijding durante partu

L.M. Heydanus, A.J.M. van Wijck, M. Schepers, P.S. in 't Anker

### case report

9

Diepe hersenstimulatie gecompliceerd door een Parkinson crisis

J.K. Claeijs, T. van Laar, D.L.M. Oterdoom, J.M.C. van Dijk, A.R. Absalom

### samenvatting phd-thesis

13

Repetitive painful procedures in the neonate:  
Treatment and adult pain sensitivity

N.J. van den Hoogen

### overzicht

19

Toepassingen van pupillometrie binnen de  
anesthesiologie en intensive care

E.A. Kwofie, H. Hermanns, M.W. Hollmann

### onderzoek

25

Genetica en perioperative medicine.  
Deel 4: Genome-wide associatie studies

R.R.I van Reij, E.A.J. Joosten, N.J. van den Hoogen

## colofon

Het Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Het stelt zich ten doel om door middel van publicatie van overzichtsartikelen, klinische en laboratoriumstudies en casuïstiek, de verspreiding van kennis betreffende de anesthesiologie en gerelateerde vakgebieden te bevorderen.

### REDACTIE

#### Hoofredactie:

Dr. P.A. van Beest & Dr. R.V. Immink

**Redacteuren:** Dr. J. Bijker, Dr. A. Bouwman, Dr. P. Bruins, Prof. Dr. A. Dahan, Dr. S. Dieleman, Dr. H. van Dongen, Dr. L. van Eijk, Dr. J.P. Hering, Prof. Dr. M.W. Hollmann, Dr. J.S. Jainandarsing, Prof. Dr. E.A.E. Joosten, Dr. M. Klimek, Dr. A. Koopman, Dr. F. Van Lier, Prof. Dr. S.A. Loer, Prof. Dr. B. Preckel, Prof. Dr. G.J. Scheffer, Dr. M.F. Stevens, Dr. B. in 't Veld, Dr. M. van Velzen, Prof. Dr. K. Vissers.

Voor informatie over adverteren en het reserveren van advertentieruimte in het Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie: Congresbureau Breener. T 026 202 20 63 / Email sales@breener.nl

### REDACTIE-ADRES

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie  
Domus Medica, Mercatorlaan 1200, 3528 BL  
Utrecht; www.anesthesiologie.nl

### INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij vindt u op [www.anesthesiologie.nl](http://www.anesthesiologie.nl) of kunt u opvragen bij de redactie of de uitgever: [ntva@anesthesiologie.nl](mailto:ntva@anesthesiologie.nl)

### OPLAGE

2.500 exemplaren, 5x per jaar

Het NTvA wordt uitsluitend toegezonden aan leden van de NVA. Adreswijzigingen: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Postbus 20063, 3502 LB Utrecht, T 030-2823385, F 030-2823856, Email [nva@anesthesiologie.nl](mailto:nva@anesthesiologie.nl)

### PRODUCTIE

#### Eldering Studios:

Ontwerp: Dimitry de Bruin  
Eindredactie & bladcoördinatie:  
Monique de Mijtenaere

### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie® is een wettig gedeponeerd woordmerk van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijzen, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming.

## editorial

Dr. R.V. Immink<sup>1</sup>  
Dr. P.A. van Beest<sup>2</sup>

Hoofredacteuren NTvA  
<sup>1</sup> Academisch Medisch  
Centrum Amsterdam,  
[r.v.immink@amc.uva.nl](mailto:r.v.immink@amc.uva.nl)  
<sup>2</sup> Medisch Centrum  
Leeuwarden,  
[paul.van.beest@znb.nl](mailto:paul.van.beest@znb.nl)

# Amuse

**G**eachte lezer,

Bert Joosten is naast anesthesioloog ook boer. Hij heeft in de afgelopen jaren gezaaid, gezorgd en geoogst. Hij heeft met grote zorg en aandacht het Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie (NTvA) twee jaar geleid. Normaal is het zo dat de plaatsvervangend hoofdredacteur van plaats wisselt met de hoofdredacteur. Deze is al min of meer op de hoogte van alle dingen die spelen. Maar nu is het anders, aangezien Prof. Joosten gevraagd is om editor-in-chief te worden van het tijdschrift "Pain Practice". Bij het aanvaarden van die aanstelling is het niet meer mogelijk een functie als (eind) vertegenwoordiger van een ander tijdschrift erbij te doen. Jammer voor ons tijdschrift maar fantastisch dat iemand uit de Nederlandse anesthesiologie zo'n positie heeft gekregen. Wij, Paul van Beest uit het Medisch Centrum Leeuwarden en Rogier Immink uit het Academisch Medisch Centrum Amsterdam zijn tegelijkertijd als hoofdredacteur en plaatsvervangend hoofdredacteur begonnen. We hebben de taken verdeeld en zien het meer als duo-baan dan als twee losse functies. We waren onder de indruk van de nette archivering en het overzicht dat Bert Joosten had. Ook het goede contact met



onze uitgever kan niet onvermeld blijven. De 'NTvA-trein' rijdt prima. Er waren al manuscripten in review voor de uitgave die nu voor u ligt. Naast de vaste rubriek de Waan van de dag, in deze uitgave een samenvatting van een proefschrift over

pijn bij neonaten, het laatste deel van Genetica en Perioperatieve zorg, een overzicht over pupillometrie en twee case reports.

We willen u van harte uitnodigen om manuscripten aan te leveren. Momenteel is het aanbod van goede kwaliteit maar net voldoende om het tijdschrift te vullen. Bij deze roepen dan ook we op om zoveel mogelijke manuscripten aan te leveren. We zijn niet alleen geïnteresseerd in wetenschappelijk onderzoek, case-reports en opiniestukken, ook samenvattingen van nieuwe, of aangepaste richtlijnen en bijvoorbeeld goede critical appraisals zijn meer dan welkom.

Het is nu aan ons om van de oogst van Prof. Joosten een mooi menu te maken. Voor u ligt het voorgerecht. We hopen u in de komende twee jaar veel leerzame en inspirerende artikelen voor te schotelen.

Wij wensen u, namens de redactie, wederom veel leesplezier toe.

*Paul van Beest & Rogier Immink*

- 1 Dr., Erasmus MC, Rotterdam
- 2 Dr., St. Antonius Ziekenhuis, afdeling Anesthesiologie, Nieuwegein

**CONTACTINFORMATIE**  
 St. Antonius Ziekenhuis  
 Postbus 2500  
 3430 EM Nieuwegein  
 Email h.dongen@antoniuziekenhuis.nl

**CONFLICT OF INTEREST**  
 none

# Leeftijdsadequaat (zelf-)management

M. Klimek <sup>1</sup>

H.P.A. van Dongen <sup>2</sup>

Dit is een confronterend stuk voor de auteurs en voor u als lezer, want wij worden allemaal ouder (en dus niet alleen de patiënten...). Iedereen wil graag lang leven, maar niemand wil echt oud zijn. De waan van de dag in deze is, dat wij weten, dat hogere leeftijd tot functiebeperkingen leidt, maar dat wij een zekere neiging hebben, ons zelf van de negatieve effecten van een toegenomen leeftijd vrij te pleiten (“nee hoor, gaat nog prima...”). Steeds meer organisaties willen dat werknemers langer doorwerken tot zelfs na hun pensioenleeftijd, maar ook individuele specialisten wensen langer door te werken. Over hoe een oudere specialist met uiteraard een enorme schat aan kennis en ervaring toch productief en bijvoorbeeld “digitaal” veranderingsgezind ten aanzien van onder andere nieuwe monitoring en vernieuwde implementatie van zorgpaden kan blijven is een belangrijke vraag.

In de recent verschenen ESA-newletter Nr. 73 wordt vanuit Frans perspectief aandacht geschonken aan de in vele landen problematische leeftijdsopbouw van de anesthesiologische gemeenschap: er zijn (te) veel (te) oude anesthesiologen en er komen - op Europees niveau in ieder geval - niet voldoende jonge anesthesiologen op de markt vrij [1].

In deze publicatie wordt dan nadruk op de vraag gelegd, of simulator training voor “55+ers” een nuttig instrument is, om tegen de impact van de leeftijd op het functioneren van de anesthesioloog in te gaan en de patiëntveiligheid te verbeteren? Dit wordt wel in een positieve toon gegoten: leeftijd alleen is geen voorspelende factor als het om een afname van competenties gaat! Een simulator-assessment kan een mogelijke verstoring van het professionele functioneren detecteren en correctie mogelijk maken, mogelijk nog voordat er

patiënten risico lopen. Aan de andere kant kan een succesvol geslaagde collega ook aantonen, dat hij /zij ondanks de leeftijd nog volledig in staat is de veiligheid van de patiënt te waarborgen en de hoogste standaard van zorg te bieden. Er is trouwens ook een webblink naar een enquête, en wij raden u aan, om uw stem te laten horen.

Het ouder worden brengt een aantal uitdagingen met zich mee: lichamelijke, cognitieve en psychosociale. Gelukkig is echter ook aangetoond, dat een oude(re) anesthesioloog op basis van zijn ervaring mogelijk een voordeel heeft in zijn professioneel functioneren [2]. In een Canadees review wordt zelfs over werken op de OK tot 70 en het doorgaan met niet-klinische activiteiten als 70+er gesproken [3]. Een belangrijke vraag hierbij is wel: schatten wij de situatie en ons eigen functioneren hierin goed in of worden wij (en mogelijk ook de patiënten) slachtoffer van een zelf-

overwaardering van ons eigen presteren? Komen wij er zelf erachter, dat het allemaal wat lastiger gaat of zullen/moeten de collega's het ons vertellen, als zij aanwijzingen hiervoor hebben? Spreken zij dan nog met ons of alleen nog over ons? “De oudere specialist als knelpunt binnen de ziekenhuisorganisatie”; laten we hopen dat dit een waan is en dat we deze kunnen ombuigen naar een duurzame inzetbaarheid van de oudere anesthesioloog. Het “ontzien” van 1 oudere specialist binnen een vakgroep van tien is te regelen, echter bij meer dan 3 personen neemt “de last” voor de jongere anesthesioloog toe. Zonder structurele oplossing valt deze “jongere” anesthesioloog dan ook nog eerder uit. Het is een waan te denken dat een simulator assessment de enige oplossing is naast bijvoorbeeld extra verlofdagen. Het is ook een waan te denken dat dit alles de onderlinge verstandhouding tussen een jongere en oudere anesthesioloog niet beïnvloedt. De oudere anesthesioloog

heeft doorgaans door inzet van de huidige innovatieve technische hulpmiddelen en de huidige aangepaste werktijden mogelijk een mindere belasting dan 10-15 jaar geleden, reeds een bepaalde kapitaalopbouw en mogelijk hoger salaris/minder vaste kosten, terwijl zijn functie niet anders is geworden in vergelijking met de functie van een jongere anesthesioloog. Wel bestaat er een kans dat de oudere anesthesioloog minder inzetbaar is door deeltijd en opname leeftijdscdagen, met weer gevolgen voor zijn/haar blijvende operatiepallet-exposure.

Het IFMS (Individueel Functioneren Medisch Specialisten)-programma met de multi-source feedback (MSF)-vragenlijsten biedt hier een insteek: Laat zien wat je doet, vraag anderen, hoe je het doet, bespreek dit met een collega,

en kom (ja, ook op je 63<sup>e</sup>) nog met een persoonlijk ontwikkelplan en gestelde veranderdoelen! Er bestaat geen twijfel, dat ook een collega van 65+ nog toegevoegde waarde kan hebben. Het is van belang de werkomstandigheden dan ook zo in te richten, dat deze ook tot bloei kunnen (blijven) komen.

Hier zijn twee factoren voor nodig: naast aandacht van het management voor mogelijke beperkingen van de oudere collega, ook zelfmanagement bij de oudere collega. De oudere collega moet proberen deze beperkingen te onderkennen en hier patiëntveilig mee omgaan in samenspraak met zijn directe collega's.

Wij wensen in ieder geval alle collega's een vrolijk en gezond 2018, waarin iedereen weer een jaar ouder wordt!

#### REFERENTIES

1. <http://newsletter.esahq.org/tag/issue-73/>
2. Katz J.D., The aging anesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:206-11.
3. Baxter A.D. et al., The aging anesthesiologist: a narrative review and suggested strategies. *Can J Anesth* 2014;61:865-75.

- 1 Coassistente, UMC Utrecht, Utrecht
- 2 Dr., anesthesioloog-pijnspecialist, afdeling anesthesiologie en pijnbehandeling UMC Utrecht, Utrecht
- 3 Anesthesioloog, vakgroep anesthesiologie en pijnbehandeling Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom
- 4 Dr., gynaecoloog, vakgroep gynaecologie Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom

**CONTACTINFORMATIE**

A.J.M. van Wijck  
UMC Utrecht  
Afdeling Pijn geneeskunde L02.502  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht  
T 088 755 5555  
Email a.vanwijck@umcutrecht.nl

**CONFLICT OF INTEREST**

Unkown

# Syndroom van Horner na epidurale pijnbestrijding durante partu

**L.M. Heydanus** <sup>1</sup>

**A.J.M. van Wijck** <sup>2</sup>

**M. Schepers** <sup>3</sup>

**P.S. in 't Anker** <sup>4</sup>

**SAMENVATTING** We presenteren een casus van een 31 jarige vrouw die het syndroom van Horner ontwikkelde na epidurale analgesie gedurende de baring. Zwangere vrouwen hebben een verhoogde kans om het syndroom van Horner te ontwikkelen door grotere rostrale spreiding van het anestheticum. Als mogelijke oorzakelijke factoren worden beschreven: een afgenomen epidurale ruimte door een gezwollen veneuze plexus of als gevolg van uteriene drukgolven of een onbedoelde subdurale injectie. Het syndroom van Horner is gewoonlijk self-limiting en niet gevaarlijk, maar vanwege mogelijke complicaties is goede bewaking van moeder en foetus geïndiceerd.

**SUMMARY** We present a case of a 31-year-old woman who was diagnosed with Horner's syndrome after administration of an epidural analgesia during labour. Pregnant women are more prone to develop Horner's syndrome as a result of larger rostral spread of the anesthetic. In theory, this can be caused by: a decreased epidural space by a swollen venous plexus, or as a consequence of uterine pressure waves, or an accidental subdural injection. Horner's syndrome is usually self-limiting and not dangerous, but because of possible complications proper monitoring of mother and fetus is indicated.

*Keywords:* anesthesia, epidural, Horner's syndrome

## Inleiding

Gedurende een vaginale bevalling vinden er diverse processen plaats die gepaard gaan met nociceptie. De processen tijdens een vaginale bevalling bestaan onder andere uit uteruscontracties, dilatatie van de cervix en lagere deel van de uterus, rek en compressie van het bekken en perineale structuren, inflammatie van cervixweefsel en scheuren in het geboortekanaal [1]. Om pijn tijdens de bevalling voor patiënten draaglijker te maken kan pijnstilling gegeven worden. Een voorbeeld van deze pijnstilling is epidurale analgesie. Middels een katheter wordt een anestheticum ingebracht, waardoor de zenuwen die nociceptie vervoeren van de baarmoeder en bekkenbodem worden verdoofd. Dit zorgt ervoor dat de pijn van de weeën minder wordt gevoeld [2].

Ondanks dat een epiduraal vaak wordt gebruikt binnen de anesthesie, met eventuele complicaties zoals hypotensie, hoofdpijn of infectie, is er een complicatie van een lumbale epidurale analgesie die een hogere incidentie heeft bij zwangere vrouwen dan bij de algemene populatie, namelijk het syndroom van Horner [3, 4].

Het syndroom van Horner is een trias van neurologische verschijnselen: ptosis, miosis en anhydrosis. Het is een dysfunctie van het sympathische zenuwstelsel op cervicaal niveau [3, 4]. Hoewel het syndroom van Horner na epidurale anesthesie niet gevaarlijk is en self-limiting, kan het angst en ongemak veroorzaken bij de patiënt.

## Casuïstiek

Een 31 jarige vrouw, 65 kg, 166 cm, gravida 2 para 1 wordt ingeleid bij een zwangerschapsduur van 39 weken en 4 dagen, vanwege subjectief verminderde foetale bewegingen. Ze heeft bij haar eerste zwangerschap een ongecompliceerd beloop gehad van haar epidurale analgesie. Epidurale analgesie wordt gegeven tijdens de ontsluitingsperiode vanaf 3 cm. De patiënte is lege artis stijl zittend geprikt in de voorbereidingsruimte van

het OK-complex, met een 18-gauge Tuohy naald. De epidurale ruimte werd bereikt middels de loss-of-resistance techniek. De eerste punctie was op niveau L4-L5, waarbij bloed in de epidurale katheter werd gevonden. Hierna werd op L2-L3 geprikt. Hierbij gaf patiënte direct paresthesie aan naar het rechterbeen, waarna de naald verwijderd werd. Uiteindelijk een niveau lager, op L3-L4 was er sprake van een vlotte punctie met de epidurale ruimte op 6cm. Er was geen sprake van bloed, pijn of paresthesie. Ook werd er geen spinaal vocht gesignaleerd. De katheter is geplaatst tot 10,0 cm. Eerst werd 80 mg lidocaine 2% geïnjecteerd. Vervolgens werd 2 keer 4 ml ropivacaïne 0,2% en 1 µg/ml sufentanil toegediend. Hierna was er sprake van een bilateraal blok, zonder motorische uitval. Patiënte is overgebracht met lichte tintelingen naar de linker hand naar de verlossuite, die naar eigen zeggen kwamen door het op de hand liggen. Veertig minuten na opspuiten van de epidurale werd de anesthesioloog gebeld, wegens krachtsverlies MRC schaal 2 en een paresthesie van de linkerhand, maar ook het syndroom van Horner links: ptosis, miosis en anhydrosis. Deze symptomen waren maximaal na 1 uur. Haar bloeddruk was stabiel op 102/72 mmHg, pols 93 bpm en saturatie van 99%. Er was een variabel, en

acceleratief cardiocogram met een basishartfrequentie van 140 b/min. Na 2 uur begonnen de symptomen te verminderen; 6 uur na het opspuiten was het herstel compleet. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een mogelijke TIA. Echter na overleg met neuroloog en tertiair centrum kon een TIA worden uitgesloten. Er werd besloten een vaginale baring verder af te wachten. Er was een vlotte ontsluitingsfase. Na een uitdrijving van 8 minuten werd een gezonde zoon van 3900 gram geboren. Vanwege een vastzittende placenta werd deze onder algehele anesthesie manueel verwijderd, er was 1300 ml bloedverlies. Hier werd de epidurale katheter ook verwijderd. Bij neurologisch onderzoek werden geen afwijkingen meer vastgesteld.

Patiënte kon na de bevalling moeizaam mobiliseren wegens hoofdpijn. Haar klachten waren forse hoofdpijn in het achterhoofd bij zitten en staan. In liggende positie geen klachten. Er leek dus sprake van een duraal lek.

Een bloodpatch werd verricht met 18 ml autoloog bloed, strikt steriel. In verband met recidiverende hoofdpijn 8 uur na de eerste bloodpatch is in overleg met patiënte 3 dagen later een tweede bloodpatch een niveau lager verricht met 18 ml autoloog bloed. Dit was een wederom een ongestoor-



Figuur 1. Verloop van sympathische vezels [6]

de, steriele procedure. 15 minuten na de bloodpatch gaf patiënte geen hoofdpijn meer aan.

## Discussie

Zoals beschreven kan het syndroom van Horner een complicatie zijn van epidurale anesthesie. Binnen de literatuur zijn er voornamelijk case-reports beschikbaar. Omdat het syndroom van Horner tijdelijk is en geen blijvende schade oplevert bij patiënten, is er mogelijk sprake van een onder-rapportage. De incidentie wordt in de literatuur aangegeven als 1,3% en bij een sectio caesarea 4% [3].

Het sympathisch zenuwstelsel is gelegen tussen de ruggenmergniveaus T1 en L2-L3. De sympathische banen beginnen in de posterieure hypothalamus en dalen via de hersenstam af (zie Figuur 1). Vervolgens gaan ze via de cervicale banen naar het ciliospinale centrum gelegen op niveau C8-T2. Tweede orde neuronen verlaten dit centrum en gaan over de apex van de long, waarna ze opstijgen met de arteria carotis naar de superieure cervicale ganglia. Derde orde neuronen verlaten vervolgens deze ganglia en lopen deels mee met de arteria carotis interna en later met de nervus trigeminus, om de musculus dilatator pupillae en de musculus superior tarsalis te innervieren. Onderbreking van de eerste, tweede of derde orde sympathische neuronen kan dus leiden tot het syndroom van Horner's.

Toediening van een epiduraal anestheticum kan zorgen voor een gestoorde conductie in de sympathische pre-ganglionaire B-vezels in de regio van de wortels C8-T2/T4 [4, 7]. De sympathische pre-ganglionaire vezels zijn dunne, gemyeliniseerde vezels die zeer gevoelig zijn voor lage concentraties lokale anesthetica. Daarnaast wordt gedacht dat hoge progesteron-niveaus, gedurende de zwangerschap, de sensitiviteit van de zenuwvezels vergroten [5]. Bij een grote dosis van lokaal anestheticum kunnen deze vezels geblokkeerd worden en kan het leiden tot het syndroom van Horner [8].

Bij de zwangere die een epidurale analgesie krijgt zie je dat zij meer kans heeft op het syndroom van Horner. Er zijn meerdere processen die hierin een rol spelen. Ten eerste wordt in de meeste casuïstiek gedacht dat de vergrote uterus een partiële afsluiting geeft van de vena cava inferior, waardoor meer bloed door de epidurale veneuze plexus gaat en er een afname ontstaat in de epidurale ruimte door stuwning van de vaten [3, 5, 8]. Hierdoor heeft het anestheticum een grotere rostrale spreiding over de epidurale ruimte. Ten tweede is dat door uteruscontracties epidurale ritmische drukgolven/veranderingen ontstaan, waardoor het ingebrachte anestheticum nog verder verspreid kan worden [3, 5, 7].

Ook de zwaartekracht speelt een rol bij de zwangere patiënte. De katheter is geplaatst bij een zittende patiënte. Daarna is de patiënte verplaatst naar een linker zijligging. De epidurale bolus is gegeven in liggende positie, waarna de epidurale toediening is gestart. Deze positie kan bijdragen aan de toegenomen verplaatsing en spreiding van het anestheticum aan de linkerkant van patiënte [3, 5]. Dit zou ook de linker hemiparese verklaren.

Een tweede waarschijnlijke verklaring zou kunnen zijn dat het lokaal anestheticum niet subduraal maar epi-arachnoidaal is verspreid, waardoor er een multicompartiment verspreiding plaatsvindt. Dit kan veroorzaakt worden door een kleinscheurtje of migratie van de katheter. De incidentie van een accidenteel subduraal blok ligt rond de 0,8%, waarvan de meeste gerapporteerde casuïstiek bestaat uit obstetrische patiënten [9].

Andere mogelijke oorzaken voor het syndroom van Horner na anesthesie kunnen bestaan uit (1) een verhoogde intracraniale druk, met ten gevolge van een durale tap inklemming van de hersenstam; (2) CVA of TIA; (3) subarachnoidale bloeding ten

gevolge van tractie op de meningen of ten gevolge van hypertensie bij weeën; (4) focaal epileptiform insult. Aanvullende diagnostiek, waarin MRI de voorkeur heeft, is aanbevolen als de symptomen toenemen of niet tijdig verminderen. Overleg met een tertiair centrum over de baten en gevolgen van aanvullende diagnostiek is aan te raden en in beschreven casus werd in overleg besloten tot enkele uren aanzien. Men zou nog kunnen overwegen om LipidRescue toe te passen. Wij kozen hier echter niet voor. Binding van intralipid met het lokaal anestheticum vindt intravasaal plaats waardoor een lagere concentratie in de bloedbaan ontstaat en is effectiever in het behandelen van toxiciteit in het hart dan in het zenuwstelsel [10].

De meeste gevallen van patiënten met het syndroom van Horner herstelden na het stoppen van de epidurale toediening van medicatie. Er werden hierbij geen verslechterde maternale en/of foetale uitkomsten gezien. Toch moeten een aantal consequenties van een hoog sympathisch block in het oog worden gehouden. Patiënten kunnen ademhalingsproblemen ervaren door spierzwakte van de intercostale spieren. Ook moet de hemodynamiek goed bewaakt worden. Hypotensie veroorzaakt een afgenomen placentaire doorstroming, met het risico op foetale hypoxie, zich uitend in een foetale bradycardie [7]. Meestal is dit reversibel als de bloeddruk weer herstelt, en kunnen patiënte en partner gerustgesteld worden over de kortdurende cardiotoecografische veranderingen en de verschijnselen bij patiënte zelf.

## Conclusie

Hoewel de spaarzame literatuur over het syndroom van Horner slechts bestaat uit case-reports, is het syndroom van Horner niet zeldzaam na een epidurale analgesie durante partu of bij een section caesarea.

Mogelijke verklaringen voor het optreden van het syndroom van Horner



zijn: verminderde terugvloed door de vena cava inferior bij de zwangere patiënte, gezwollen epidurale veneuze plexus en anatomische factoren, als een midline septum. Ook kan een onbedoelde subdurale injectie leiden tot een hogere spreiding van het anestheticum. Daarnaast dienen neuro-

logische oorzaken in de differentiaal diagnose te staan.

Gewoonlijk is het syndroom van Horner self-limiting, maar het kan wel geassocieerd zijn met ernstige complicaties. Er moet een goede bewaking van moeder en foetus zijn, en

indien de aandoening binnen enkele uren niet verbetert dient de epidurale toediening van medicatie te worden gestopt en eventueel aanvullend neurologisch onderzoek te worden verricht [8].

#### REFERENTIES

1. Bijl R.C., Freeman L.M., Weijnenborg P.T., Middeldorp J.M., Dahan A., van Dorp E.L. A retrospective study on persistent pain after childbirth in the Netherlands. *J Pain Res.* 2016 Jan 12;9:1-8.
2. Schutte M.F., Krommendijk E.J. Pijnbestrijding tijdens de bevalling. In: Bakkum EA, redacteur, Kleiverda G, redacteur. *NVOG*. Utrecht; 2002.
3. Chandrasekhar S., Peterfreund R.A. Horner's syndrome following very low concentration bupivacaine infusion for labor epidural analgesia. *J Clin Anesth.* 2003 May;15(3):217-9.
4. Park S.Y., Chun H.R., Kim M.G., et al. Transient Horner's syndrome following thoracic epidural anesthesia for mastectomy: a prospective observational study. *Can J Anaesth.* 2015 Mar;62(3):252-7.
5. Barbara R., Tome R., Barua A., et al. Transient Horner syndrome following epidural anesthesia for labor: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2011; Feb;66(2):114-9.
6. StudyBlue. 04: The eye exam. Internet site 2016. Beschikbaar via: <https://www.studyblue.com/notes/note/n/04-the-eye-exam/deck/6431143>. Geraadpleegd op 2016 juni, 19.
7. Rabinovich A., Abedelhady R., Mazor M., Piura B., Margolin E. Horner's syndrome following epidural analgesia during labor: report of six cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Apr;149(2):229-30.
8. Jadon A. Horner's syndrome and weakness of upper limb after epidural anaesthesia for caesarean section. *Indian J Anaesth.* 2014 Jul;58(4):464-6.
9. Collier C.B. Accidental subdural injection during attempted lumbar epidural block may present as a failed or inadequate block: radiographic evidence. *Reg. Anesth. Pain Med* 2004; 29:45-51.
10. Weinberg G.L. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012 Jul;117(1):180-7.

- 1 Department of Anesthesiology, University Medical Center Groningen, Groningen en Isala Klinieken Zwolle
- 2 Department of Neurology, University Medical Center Groningen, Groningen
- 3 Department of Neurosurgery, University Medical Center Groningen, Groningen

## CONTACTINFORMATION

J.K. Claeijs  
Email j.k.claeijs@isala.nl

CONFLICT OF INTEREST: NONE

# Diepe hersenstimulatie gecompliceerd door een Parkinson crisis

## *Een case-report en aanbevelingen voor de praktijk*

J.K. Claeijs, Drs. <sup>1</sup>

T. van Laar, Prof. Dr. <sup>2</sup>

D.L.M. Oterdoom, Drs. <sup>3</sup>

J.M.C. van Dijk, Prof. Dr. <sup>3</sup>

A.R. Absalom, Prof. Dr. <sup>1</sup>

**SAMENVATTING** Diepe hersenstimulatie door middel van geïmplanteerde elektroden vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van patiënten met een gevorderde Morbus Parkinson. Implantatie vindt doorgaans plaats bij een wakkere patiënt om daarmee zowel effecten als bijwerkingen te kunnen monitoren. Voor een optimale beoordeling is het essentieel om de anti-Parkinson medicatie preoperatief tijdelijk te staken. Echter, deze procedure kan leiden tot een Parkinson crisis. Onderhavige casus beschrijft een 67-jarige vrouw die postoperatief een Parkinson crisis ontwikkelde ten gevolge van het preoperatief stoppen van haar medicatie. Ze verbeterde pas na injectie van apomorfine. Tevens volgt een bespreking van het perioperatieve anesthesiologische management van een dergelijke neurochirurgische ingreep en de anesthesiologische overwegingen ten aanzien van patiënten met een geïmplanteerde neurostimulator in situ. De beschrijving wordt afgesloten met aanbevelingen voor de praktijk.

### Inleiding

Morbus Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening. De prevalentie van M. Parkinson bedraagt ongeveer 1% van de bevolking ouder dan 60 jaar. Patiënten presenteren zich met klachten en symptomen zoals bradykinesie (traagheid en afnemende amplitude van bewegingen), hypokinesie

(afname van bewegingen zoals verminderde gezichtsuitdrukking en verminderde armzwaai), rigiditeit en een rusttremor. Daarnaast kunnen houdings- en balansstoornissen tot het klinische beeld behoren. Gedurende het beloop van de ziekte ontstaan ook frequent niet-motorische symptomen, zoals depressie, cognitieve stoornissen en dementie.

Anesthesiologisch relevant zijn verder de mogelijke aanwezigheid van thoraxwand rigiditeit, een obstructieve respiratoire aandoening en autonome dysfunctie (symptomatische orthostatische hypotensie, een verminderd vermogen tot temperatuurregulatie en aandrangsincontinentie) naast vegetatieve verschijnselen (sialorrhoe ten ge-

volge van dysfagie en seborrhoe) [1]. M. Parkinson heeft een aanzienlijke impact op de kwaliteit van leven en vormt de meest voorkomende oorzaak van het zogenaamde hypokinetisch-rigide syndroom. Een hypokinetisch-rigide syndroom kan echter ook ontstaan door andere oorzaken, zoals het gebruik van antipsychotica of anti-emetica. De pathofysiologische kenmerken van M. Parkinson bestaan onder andere uit een afname van dopaminerge neuronen, hoofdzakelijk in de substantia nigra pars compacta. Deze afname gaat gepaard met  $\alpha$ -synucleïne (SNCA) deposities in de substantia nigra. SNCA-deposities komen overigens ook in andere kernen van de hersenstam voor met dientengevolge een vermindering van neurotransmitters zoals serotonine, noradrenaline en acetylcholine [2]. De huidige behandeling van M. Parkinson is vooral gericht op een verlichting van de symptomen door toediening van medicijnen die als doel hebben het dopamineniveau in de hersenen te verhogen. Tabel 1 geeft een samenvattend overzicht van de meest voorgeschreven anti-Parkinson medicatie en bijwerkingen, die worden genoemd in de Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson [3]. Echter, medicatie is op den duur vaak onvoldoende om de symptomen voldoende te verlichten, vooral door de relatief korte werkingsduur van de meeste middelen, die bij progressie van de ziekte tot een wisselend functioneren aanleiding geeft. Daarnaast kan gedurende het ziektebeloop sprake zijn van een door medicatie geïnduceerde dyskinesie, een refractaire tremor of intolerantie voor medicatie. Bij die patiënten kan overwogen worden over te gaan tot "deep brain stimulation" (DBS), mits de anti-Parkinson medicatie optimaal is ingesteld maar desondanks onvoldoende effect heeft. DBS is superieur aan een medicamenteuze behandeling bij deze zorgvuldig geselecteerde patiëntengroep [4]. Dopaminegevoelige symptomen worden waarschijnlijk effectiever door DBS onderdrukt. Contra-indicaties voor DBS bestaan zowel uit een verhoogd operatierisico (bijvoorbeeld een

verhoogde bleedingsneiging) als een risico van malfunctionie van de neurostimulator (door expositie aan MRI of diathermie). Bij oudere patiënten en patiënten met cognitieve stoornissen en dementie blijken de te verwachten effecten van DBS geringer [5]. DBS kan diverse kernen beïnvloeden, zoals de globus pallidus interna of nucleus subthalamicus. DBS wordt momenteel eveneens toegepast bij (essentiële) tremoren, dystonie, obsessief compulsieve stoornis en in experimenteel verband bij epilepsie. Gedurende de implantatiefase van de elektroden is een wakkere klinische beoordeling gebruikelijk om in eerste instantie het zogenaamde microlaesie effect te evalueren dat meestal ontstaat door plaatsing van de elektroden. In de tweede plaats geeft de wakkere beoordeling de mogelijkheid om effect en bijwerkingen van de gestimuleerde elektroden te evalueren. Algehele anesthesie blijft echter de voorkeursteknik bij patiënten met een angststoornis, chronische pijn, hoesten en ernstige bewegingsstoornissen [6]. Staken van de anti-Parkinson medicatie op de dag van de ingreep is noodzakelijk om een gewenste toename van Parkinson symptomen te veroorzaken, zodat het effect van uitsluitend de DBS kan worden beoordeeld. Dit acute staken van anti-Parkinson medicatie kan een aantal consequenties hebben, zoals een dopamine withdrawal syndrome (DAWS). DAWS kan vooral bij het acuut staken van dopamine-agonisten optreden. Echter ook de duur van het staken van de anti-Parkinson medicatie kan van invloed zijn. Hieronder wordt een casus besproken van een 67-jarige vrouw met M. Parkinson die een neurochirurgische ingreep onderging en postoperatief een Parkinson crisis ontwikkelde als gevolg van het acuut staken van haar anti-Parkinson medicatie.

### Casus

Het betreft een 67-jarige vrouw zonder co-morbiditeiten die in 2011 werd gediagnosticeerd met M. Parkinson. Haar symptomatologie bestond grotendeels uit stijfheid en mobili-

teitsproblemen. Zij werd behandeld middels dopaminerge suppletie met uiteindelijk een dagelijks hoogfrequent medicatieschema met levodopa/benserazide, levodopa/carbidopa, rotigotine, ropinirol en entacapon (totale hoeveelheid levodopa van meer dan 600 mg per dag). Sedert een aantal jaren bestonden er responsfluctuaties met zogenaamde 'off-periodes', waarbij patiënte een toename van haar Parkinson-verschijnselen van hoofdzakelijk haar benen ervaarde. Problemen met lopen waren progressief en zij was ernstig beperkt in haar algemene dagelijkse levensverrichtingen. Een tremor was niet aanwezig. Gegeven de responsfluctuaties en het feit dat de conventionele medicamenteuze therapie niet meer voldoende effectief was, werd de indicatie voor DBS gesteld. Op de dag van de neurochirurgische ingreep werd alle anti-Parkinson medicatie van patiënte conform het in ons ziekenhuis vigerend medische protocol gestaakt tot na de operatie. Preoperatief was patiënte opvallend klam, hypertensief en rigide, waarbij differentiaal diagnostisch werd gedacht aan angst voor de ingreep en/of het effect van acuut staken van alle anti-Parkinson medicatie. Het eerste gedeelte van de operatie vond volgens planning plaats onder analgo-sedatie. Gedurende 10-15 minuten kreeg de patiënte een oplaaddosis dexmedetomidine (0,5 mcg/kg) toegediend, gevolgd door continue infusie (0,5 – 1,0 mcg/kg/ uur). Dexmedetomidine werd met remifentanil gecombineerd (Target controlled infusion met ingestelde target effect site concentraties van 1-2 ng/mL), waarbij een adequaat niveau van analgo-sedatie werd bereikt. Vijf minuten na lokale infiltratie door de neurochirurg van lidocaïne 1% met adrenaline werd in zittende positie het navigatieframe op het hoofd gefixeerd waarna de remifentanil werd gestaakt. Vervolgens werd een CT-cerebrum verricht en werden bij de wakkere patiënte de basistesten betreffende de ernst van tremor, bradykinesie en rigiditeit uitgevoerd door de neurofysioloog en neuroloog. De analgo-sedatie werd kortdurend

Geneesmiddelgroep	Voorbeelden	Bijwerkingen
Levodopa (=precursor van dopamine)	Levodopa Carbidopa of benserazide (waaraan perifere decarboxylase groep is toegevoegd)	Misselijkheid, braken, duizelig, hoofdpijn, hypotensie. Langere termijn: dyskinesieën infectie, motorische responsfluctuaties, hypertonie, verwardheid en hallucinaties.
Non-ergotdopamine agonisten	Pramipexol, ropinirol en rotigotine	Misselijkheid, duizeligheid, somnolentie, obstipatie en hallucinaties.
Ergotdopamine agonisten	Bromocriptine, cabergoline en pergolide	Zie non-ergot preparaten. Daarnaast hartklep-afwijkingen, pericardiale effusie, peritoneale effusie en fibrose.
Anticholinergica zijn effectief op de tremor via de striatale cholinerge interneuronen	Trihexyfenidyl	Inherent aan de anticholinerge werking naast cognitieve bijwerkingen.
Selectieve MAO-B remmers blokkeren de afbraak van dopamine	Selegiline en rasagiline	Hallucinaties en verwardheid, al of niet gepaard gaand met slapeloosheid.
Antivraal middel met antagonistisch effect op de glutamaatreceptoren	Amantadine	Enkeloedeem, livedo reticularis (met name bij vrouwen) en hallucinaties.

Tabel 1. Initiële medicamenteuze behandeling van de motorische symptomen van M. Parkinson

herstart voor het moment van het maken van de boorgaten. Na positionering van de elektroden bleken de klinische onderzoeken echter niet goed uitvoerbaar. Patiënte had een verlaagd bewustzijn en was onveranderd ernstig rigide. Hierop werd een controle CT-cerebrum vervaardigd ter bevestiging van een correcte positie van de bilaterale elektroden. De CT-cerebrum toonde een goede positie van beide elektroden met het middelste contactpunt ge-positioneerd in de nucleus subthalamicus. Er waren geen aanwijzingen voor complicaties, bijvoorbeeld een bloeding. Voor het tweede gedeelte van de ingreep onder algehele anesthesie kreeg patiënte 'target-controlled' infusies van propofol en remifentanil en een eenmalige bolus rocuronium. Een endotracheale tube werd geplaatst voor mechanische ventilatie met een combinatie van zuurstof en lucht. De implanteerbare puls-generator (IPG) werd subclaviculair geplaatst met subcutaan tunnelen van de koppel-draden tussen de elektroden en IPG, hetgeen ongecompliceerd verliep. Enkele minuten na het staken van alle anesthetica begon patiënte weer spontaan te ademen met terugkeer van haar lichtwegreflexen. Zij werd succesvol ge-extubeerd, echter haar bewustzijn herstelde niet volledig met een wisselende Glasgow Coma

Score van maximaal 12 (E3M6V3). Het overige neurologische onderzoek toonde een ernstige rigiditeit aan beide armen, milde hyperthermie en dysautonomie (episodes van tachycardie en hypertensie). Het aanvullend laboratoriumonderzoek toonde een licht verhoogd creatine-kinase. De overige laboratoriumbepalingen (elektrolyten, Hb, leukocyten, trombocyten, stolling) waren normaal. Hierna werd de diagnose Parkinson crisis gesteld. Per maagsonde werd driemaal levodopa/benserazide (200/50 mg) gegeven met een tijdsinterval van een uur met minimaal effect op de hierboven beschreven symptomen, gevolgd door ropinirol met verlengde werking (4 mg) zonder effect. Op een controle X-thorax werd een ondiepe positie van de maagsonde gezien (die daarop dieper werd ingebracht), maar waren geen aanwijzingen voor een gastroparese zichtbaar. Patiënte werd vervolgens vanaf de Post Anesthesia Care Unit opgenomen op Intensive Care ter bewaking en voor verdere behandeling van deze Parkinson crisis. Naast haar normale doseringsschema van anti-Parkinson medicatie werden twee extra giften levodopa/benserazide (200/50 mg) gegeven en werd gestart met subcutane injecties met apomorfine (totaal 2 maal 2 mg), waarna zowel de rigiditeit

als haar bewustzijn verbeterde. De hypertensie werd succesvol kortdurend behandeld middels nicardipine continu intraveneus. De volgende dag kon patiënte in een klinisch goede en stabiele conditie worden overgeplaatst naar de verpleegafdeling neurochirurgie.

## Discussie

Een Parkinson crisis wordt gekenmerkt door akinesie, dysfagie, hyperthermie, dysautonomie, veranderingen van mentale status en stijging van creatine-kinase waarden in het bloed ten gevolge van rbdomyolyse (versterkt door eventuele hyperthermie). De oorzaak van het ontstaan van een dergelijke crisis kan gelegen zijn in een vertraagde maagontlediging, het acuut stoppen van anti-Parkinson medicatie (met name dopamine-agonisten) en extreme angst waardoor de symptomen uiteindelijk kunnen ontstaan of verergeren [7, 8]. Andere potentiële uitlokkende factoren zijn infecties, trauma of een operatie [9, 10]. Andere benamingen in de literatuur voor een Parkinson crisis zijn akinetische crisis, Parkinsoniaanse hyperpyrexia, maligne neuroleptica-achtig syndroom en maligne syndroom van Parkinsonisme [11]. De jaarlijkse incidentie van een Parkinson crisis wordt geschat op 0,3% van in totaal 50.000

patiënten met M. Parkinson in Nederland. Dit impliceert dat een dergelijke Parkinson crisis vaker dan honderd maal per jaar in Nederland voorkomt met alle gevolgen van dien zoals een verlengde opname op de IC en een verlengd postoperatief verblijf in het ziekenhuis. De mortaliteit wordt geschat op 15% [12]. De multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson voorziet echter niet in enige bepaling aangaande een Parkinson crisis. In de bovenbeschreven casus is de evidente oorzaak van deze crisis het acuut stoppen van de anti-Parkinson medicatie gedurende meer dan 12 uur. Bij patiënten met M. Parkinson die een chirurgische ingreep moeten ondergaan, dient daarom de anti-Parkinson medicatie preoperatief zo lang mogelijk te worden gecontinueerd en postoperatief weer zo spoedig mogelijk te worden hervat, waardoor het risico op het ontstaan van een Parkinson crisis wordt geminimaliseerd. Bij een operatieduur langer dan 4 uur en ten aanzien van patiënten die meer dan 600 mg levodopa per dag gebruiken, dient overwogen te worden deze periode te overbruggen met parenterale medicatie, zoals subcutane injectie van apomorfine [13]. Ook tijdens DBS ingrepen is apomorfine een zeer effectief middel gebleken om deze crises te voorkomen. Apomorfine is gezien de

eliminatiehalfwaardetijd van een half uur een uitermate geschikt middel dat ook kortdurend gestopt kan worden, zodat er peroperatief klinische testen uitgevoerd kunnen worden om het effect en de mogelijke bijwerkingen van de DBS ingreep te kunnen beoordelen. In retrospect had een risico evaluatie van het preoperatief acuut staken van alle anti-Parkinson medicatie bij onze patiënte kunnen leiden tot het besluit om een peroperatieve preventieve behandeling met subcutaan apomorfine uit te voeren. Daarnaast dient uiteraard elk geneesmiddel met een centraal inhiberend effect op de dopamine afgifte danwel op de dopaminereceptoren vermeden te worden bij patiënten met M. Parkinson. Voorbeelden daarvan zijn metoclopramide, phenothiazines en butyrofenonderivaten zoals droperidol en haloperidol. Een neurostimulator in situ kan interfereren met andere apparatuur als ECG-bewaking (ECG artefacten), pacemaker, diathermie, MRI, externe defibrillator en ICD. Bij het gebruik van electrocoagulatie kan overwogen worden –indien mogelijk– de neurostimulator tijdelijk uit te zetten. Diathermie, MRI en defibrillatie kunnen leiden tot thermische schade en een reprogrammering of beschadiging van de neurostimulator. Voor overige –niet DBS– chirurgische ingrepen is

het van belang dat de anti-Parkinson medicatie van een patiënt onveranderd wordt gecontinueerd, behalve in het geval van MAO-remmers die drie weken voorafgaand aan de operatie moeten worden gestopt, indien de conditie van de patiënt dit toelaat. De combinatie van een MAO-remmer met andere medicijnen met een serotonerge werking kan aanleiding geven tot het ontstaan van het serotoninesyndroom. In de situatie van een nil per os-beleid postoperatief kan rotigotine transdermaal of apomorfine subcutaan worden gegeven [14]. Deze casus illustreert naar onze mening twee belangrijke leerpunten. Hoewel noodzakelijk in het kader van de te volgen procedure bij DBS voor een goede evaluatie van effecten en mogelijke bijwerkingen, dient de anti-Parkinson medicatie desalniettemin zo kort mogelijk gestaakt te worden gezien de mogelijk complicatie van een Parkinson crisis, die fataal kan aflopen in 1 op de 7 gevallen. Verder is het van belang om preoperatief een risico inschatting te maken, bijvoorbeeld op basis van de gebruikte dagelijkse dosis levodopa equivalenten, en bepaalde patiënten vervolgens peroperatief een behandeling met subcutaan apomorfine aan te bieden.

## REFERENTIES

- Wolters E.C., van Laar T., Berendse H.W. Parkinsonism and Related Disorders, 1e druk. 2007; 133-136.
- Samii A., Nutt J.G., Ransom B.R. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363: 1783-93.
- Bloem B.R. et al. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. 2011. Geraadpleegd op [http://parkinsonnet.info/media/2733747/7994\\_multidisciplin\\_rl\\_parkinson\\_c\\_-\\_2011.pdf](http://parkinsonnet.info/media/2733747/7994_multidisciplin_rl_parkinson_c_-_2011.pdf)
- Pouratian N., Thakkar S., Kim W., Bronstein J.M. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: efficacy and safety. *Degener Neurol and Neuromuscul Dis* 2012; 2: 107-117.
- Poon C.C., Irwin M.G. Anaesthesia for deep brain stimulation and in patients with implanted neurostimulator devices. *BJA* 2009; 103(2): 152-165.
- Fiorda-Diaz J., Stoicea N., Deogaonkar M.S., Bergese S.D. Anesthetic Considerations for Deep Brain Stimulation, From Bench to Bedside - Trauma, Tumors, Spine, Functional Neurosurgery. 2016. Geraadpleegd op <https://www.intechopen.com/books/from-bench-to-bedside-trauma-tumors-spine-functional-neurosurgery/anesthetic-considerations-for-deep-brain-stimulation>
- Onofrij M., Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:1162-1169.
- Reichmann H. Perioperatives Management von Parkinson-Patienten. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 2016 (Epub ahead of print).
- Thomas A., Iacono D., Luciano A.L., Armellino K., Onofrij M. Acute akinesia or akinetic crisis in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24: 219-220.
- Krishnan S.S., Evans A., Kaye A.H. Unresponsiveness due to a post surgical Parkinsonian crisis. *J Clin Neurosci* 2010; 17(7): 930-931.
- Thomas A., Onofrij M. Akinetic crisis, acute akinesia, neuroleptic malignant-like syndrome, Parkinsonism hyperpyrexia syndrome, and malignant syndrome are the same entity and are often independent of treatment withdrawal. *Mov Disord* 2005; 20: 1671.
- Takubo H., Harada T., Hashimoto T., et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9(1): 31-41.
- Laar van T. et al. The need for non-oral therapy in Parkinson's disease; a potential role for apomorphine. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 33: 22-27.
- Mariscal A., Hernandez Medrano I., Alonso Canovas A., et al. Perioperative management of Parkinson's disease. *Neurologia* 2012; 27(1): 46-50.

<sup>1</sup> AIO, Lab Exp. Anesthesiologie, Vakgroep  
Anesthesiologie en Pijn Management, MUMC-  
Maastricht

CONTACTINFORMATIE  
Email n.vandenhoogen@maastrichtuniversity.nl

CONFLICT OF INTEREST  
none

# Repetitive painful procedures in the neonate: Treatment and adult pain sensitivity

N.J. van den Hoogen<sup>1</sup>

## What is known

- Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit undergo up to 14 painful procedures each day of admittance.
- Analgesia during these repetitive painful procedures, if used, varies greatly.
- The early postnatal period is a period of great plasticity of the central nervous system, and an excessive amount of painful stimuli during this period can influence the development of different systems including the nociceptive system.

## What does this study add

- An increase in the number of repetitive painful stimuli during the early postnatal period leads to an increase in consequences for acute, and adult baseline sensitivity.
- Analgesia using paracetamol during the neonatal period can attenuate long-term alterations in pain sensitivity caused by repetitive neonatal procedural pain.

**ABSTRACT** The aim of this thesis was to investigate the long-term consequences of repetitive neonatal procedural pain and analgesia. To achieve this, we have performed one literature study and four experimental studies using a repetitive neonatal needle prick model in rats. We focussed on the effects on nociception in three main phases: the neonatal phase (in rat: from day of birth to postnatal day 7); the development to adulthood phase (in rat: from weaning at 3 weeks to 6-8 weeks of age); and the adult post-operative phase (following re-injury of the same dermatome, 6-8 weeks of age). We performed experimental studies using a rat model of neonatal repetitive pain, replicating earlier findings by reporting that repetitive stimulation of the nociceptive system during postnatal maturation leads to robust hypersensitivity during the neonatal period. In addition, we report hypersensitivity to re-injury of the same dermatome in adulthood without affecting baseline sensitivity, as shown before by Knaepen and colleagues (2013, [1]). The repetitive needle prick model was further optimized, showing that an increased amount of nociceptive input (from 4 to 10 needle pricks per day in the first week of life) increases acute mechanical sensitivity. While an increased amount of nociceptive input did not alter mechanical sensitivity after re-injury in adulthood compared to the previous model, it does alter sensitivity to mechanical stimulation in the absence of re-injury in the development to adulthood phase. Finally, we describe the use of subcutaneously administered paracetamol as analgesic during neonatal repetitive needle pricking, showing that long-term consequences on behavioural hypersensitivity following re-injury can be attenuated, without affecting sensitivity in the neonatal and development to adulthood phase. Translational aspects and clinical implications of these preclinical studies is discussed.

**SAMENVATTING** Het doel van deze thesis was inzicht te krijgen in de lange termijn effecten van repetitieve neonatale procedurele pijn en analgesie. In de thesis zijn 5 studies uitgevoerd, waaronder een literatuur studie en vier experimentele studies waarbij gebruik gemaakt is van een translationeel model van repetitieve neonatale naaldenprik pijn in een ratmodel. In deze studies is onderscheid gemaakt tussen 3 fasen, waarin het effect van repetitieve neonatale procedurele pijn op nociceptie en pijngedrag bekeken is: de neonatale fase (bij de rat: van de geboortedag tot postnatale dag 7); de opgroeiende fase (bij de rat: van speenleeftijd (3 weken) tot 6-8 weken oud); en de volwassen postoperatieve fase (aansluitend aan operatief letsel van het neonataal aangedane dermatoom op leeftijd van 6-8 weken). Gebruikmakende van een experimenteel ratmodel van repetitieve neonatale naaldenprikken hebben we eerdere bevindingen bevestigd door aan te tonen dat repetitieve stimulatie van het nociceptieve systeem gedurende de vroege postnatale maturatie leidt tot robuuste hypersensitiviteit tijdens de neonatale fase. Daarnaast hebben we aangetoond dat op volwassen leeftijd na een operatief letsel van het neonataal aangedane dermatoom een verhoogde hypersensitiviteit optreedt na neonatale repetitieve pijn, terwijl de pijngevoeligheid onaangetast blijft tijdens de opgroeiende fase, zoals eerder aangetoond door Knaepen en collegae (2013, [1]). In deze thesis is het naaldenprik model verder geoptimaliseerd om de klinische situatie zo optimaal mogelijk na te bootsen, waarbij aangetoond werd dat een verhoogd aantal pijnlijke prikkels (van 4 naar 10 naaldenprikken per dag in de eerste postnatale week) leidt tot een verhoging van acute mechanische hypersensitiviteit. Een verhoogd aantal pijnlijke prikkels in de eerste postnatale week leidde echter niet tot een verhoging van postoperatieve gevoeligheid in de volwassen fase, maar leidde wel tot veranderingen van mechanische gevoeligheid in de opgroeiende fase. Bij gebruik van subcutaan toegediende paracetamol als analgesie tijdens neonatale repetitieve naaldenprikken, kon worden aangetoond dat de hypersensitiviteit in de volwassen postoperatieve fase verminderd, zonder de pijn tijdens de neonatale of opgroeiende fase aan te tasten. De translatie en de klinische impact van deze preklinische studies wordt besproken.

## Introduction

The international association for the study of pain (IASP) defines pain as *'An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage'* [2]. This definition also states that *'pain is always subjective. Each individual learns the application of the word through experiences related to injury in early life'* [2]. In this context, it is important to note that early life experiences can vary greatly between individuals. While most individuals are born healthy, and do not experience much and long lasting pain in early life, others who are born too early or become ill due to a variety of conditions will undergo repeated painful procedures or major surgery after birth. Worldwide, an estimated 15 million babies are born prematurely every year [3] and due to medical and technical advances during the last decade the survival rate for preterm neonatal infants has significantly improved [3]. As part of medical and nursing care, the exposure of premature new-borns to repetitive painful stimuli frequently occurs in the neonatal intensive care unit (NICU). Here, neonates will undergo up to 14 painful procedures, like injections and heel sticks, each day

of admission to monitor their health status monitoring [4, 5]. During these painful procedures, the use of analgesia varies greatly from pre-emptive pharmacological treatment to sucrose, non-nutritive sucking, and kangaroo care [4, 6]. The early postnatal phase poses a period of great plasticity of the central nervous system, including the nociceptive system [7]. In view of the activity-dependent maturation of the nociceptive network, early life painful input can influence the development of (chronic) pain syndromes in later life [8]. While the underlying pathophysiology of most chronic pain syndromes, like chronic post-surgical pain, is still unclear, the high degree of variation in pain severity suggests a role for individual risk factors [9, 10]. So far, demographic, psychological, clinical and genetic risk factors have been studied and identified, but these do not explain all the variation among adult pain patients [9]. Possibly, early life adverse experiences, like neonatal pain, play a role in the development of chronic pain [11]. Over the last 25 years, it has become clear early life painful procedures experienced during NICU admittance in the absence of appropriate procedural analgo-sedation can alter pain sensi-

tivity and brain development in later life [12-16]. Small painful procedures applied repeatedly seem to affect pain sensitivity and brain development, lasting into childhood [12, 14, 17]. However, it is not clear how these changes arise, and/or if they can be prevented by adequate (pre-emptive) analgesia during NICU admittance [18]. A first model of repetitive procedural pain was designed by Anand and colleagues in 1999 [19]. They were able to show that after repetitive needle pricks into the paws of neonatal rats from P0 to P7, adult animals showed a higher sensitivity to thermal pain [19]. An adaptation of this model was used to show that 4 needle pricks per day into the same hind-paw from P0 to P7 led to increased sensitivity to (inflammatory or surgical) re-injury in adulthood [1]. In line with clinical observations, experimental studies showed hypersensitivity to re-injury following repetitive needle pricking during early life [1, 19].

In the thesis, translational, experimental studies are performed in which the long-term consequences of neonatal repetitive pain exposure, and treatment hereof, on pain sensitivity and spinal nociceptive processing

are described. An existing model for neonatal repetitive pain is optimized to validate consequences on long-term nociception. In addition, new ways of assessing functionality of the spinal nociceptive system are implemented and described.

Four research questions are formulated and addressed in this thesis.

*Research questions of the thesis*

1. What is known of the long-term consequences of repetitive neonatal procedural pain?
2. How can we model repetitive neonatal procedural pain optimally in a translational setting?
3. How does repetitive neonatal procedural pain affect the anatomy and functionality of the spinal and descending nociceptive system in adulthood?
4. Can analgesia using paracetamol as a model treatment during neonatal repetitive procedural pain prevent long-term changes in pain sensitivity?

For the purpose of this manuscript, we will focus on research questions 2 and 4 respectively. Finally, the clinical implications of the studies will be discussed.

**Research question 2: How can we model repetitive neonatal procedural pain optimally in preclinical research?**

In 1999, Anand and colleagues developed a model of repetitive procedural pain [19], and concluded that: *'Our experimental model was designed to mimic the experience of preterm neonates who receive repetitive heel sticks for blood sampling.'* Most research into neonatal pain before publication of their study was performed using injection of inflammatory substances like formalin or carrageenan into the paw at neonatal age, which causes a tonic inflammatory pain lasting up to 72 hours [20, 21]. While some experimental models did mimic clinical situations (e.g. surgical incisions or skin removal [21-23]), no models were available for repetitive procedural pain. The study of Anand was able to show that after repetitive needle pricks into the paws of neonatal rats from Po to P7, animals showed a higher sensitivity to thermal pain [19]. In our laboratory, a clinically relevant

Phase	Sensitivity after 4 daily needle pricks from P0-P7	Sensitivity after 10 daily needle pricks from P0-P7
Neonatal phase	↑	↑ ↑
Development to adulthood phase	—	↓
Adult post-operative phase	↑	↑

Figure 1. A schematic representation of the effects of four or ten needle pricks per day in the first postnatal week. Sensitivity is shown relative to tactile control animals. While four needle pricks per day led to an increase in sensitivity in the neonatal phase, ten needle pricks per day increase sensitivity even further. During the development to adulthood phase, sensitivity is unaltered in animals who underwent four needle pricks per day from P0-P7, while ten needle pricks per day led to hyposensitivity compared to tactile control. In the adult post-operative phase, both four and ten needle pricks per day led to an increased sensitivity compared to tactile control.

adaptation of this model was developed based on 4 needle pricks per day into the same hind-paw from Po to P7 and this was shown to result in an increased sensitivity to inflammatory and surgical re-injury in adulthood [1]. The latter model improved translation to the clinic by not inserting a needle through the paw, but standardizing the depth to 2mm into the same paw each time, simulating repeated heel lances. However, it still only partly mimics the clinical situation as it is now known that neonates undergo up to 10-14 painful procedures each day of admittance [5, 24].

In this thesis, the 4 needle pricks per day (NP4) model [1] was adapted to mimic the clinic more closely. Importantly, earlier findings of this model were reproduced, and an increased sensitivity to re-injury was reported in all studies in line with previous studies [1]. Next, we showed that an increased in the number of repetitive painful stimuli, from 4 to 10 needle pricks per day (NP10) from postnatal day Po-P7, resulted in increased mechanical hypersensitivity during the neonatal period - The increase in the number of repetitive painful stimuli in the neonate resulted in increased hyposensitivity to mechanical stimuli, while thermal sensitivity was unaffected in the follow-up period from 3 to 8 weeks. The number of repetitive noxious stimuli in the neonate (NP4 compared to NP10) did not affect the intensity or duration of mechanical

hypersensitivity after re-injury of the same dermatome in adulthood. Both NP4 and NP10 showed an increased duration of postoperative hypersensitivity compared to animals undergoing tactile stimulation during early life. It seems that, while 10 needle pricks per day from Po to P7 resulted in an increase in acute hypersensitivity and adulthood hyposensitivity, the sensitivity after re-injury in adulthood is unaltered. These findings suggest that there is no clear dose-response relationship between the number of painful stimulation in the neonatal period and consequences in the adult after re-injury. Although based on our study using NP4 and NP10 the dose-response relationship does not seem to be linear, it is still unknown if a further decrease of the number of painful stimulations (below 4) would result in a decrease in long-term effects of neonatal procedural pain in a clinical setting. Nevertheless, our data strongly suggest that 4 painful stimuli per day can already cause long-term effects for the adult pain system, and further study of the number of repetitive painful stimuli per day in the neonate is needed to answer questions like: is there a lower threshold in number of repetitive painful stimuli per day to prevent any changes in adulthood pain sensitivity? Indeed, Anand and colleagues did not observe any behavioural changes in animals undergoing 2 needle pricks per day from Po to P7 [19], suggesting a ceiling effect in the dose-response relationship. In this respect, it is also









Phase	Sensitivity after 4 daily needle pricks from P0-P7	Sensitivity after 4 daily needle pricks from P0-P7 with paracetamol
Neonatal phase		
Development to adulthood phase		
Adult post-operative phase		

Figure 2. A schematic representation of the effects of four needle pricks per day and paracetamol analgesia in the first postnatal week. Sensitivity is shown relative to tactile control animals. Four needle pricks per day led to an increase in sensitivity in the neonatal phase, unaltered by paracetamol analgesia (50 mg/kg/day). During the development to adulthood phase, sensitivity is unaltered compared to tactile control. While four needle pricks per day from P0-P7 led to an increased sensitivity in the adult post-operative phase, paracetamol analgesia attenuated the increased sensitivity compared to tactile control.

important to note that this thesis does not report any behavioural consequences of an altered amount of repetitive tactile stimulation (using 4 or 10 tactile stimuli) in the first postnatal week (see [19]).

In summary, our results show for the first time that an increased number of painful stimuli, thereby closely mimicking the clinical situation, lead to an increase in consequences for acute, and adult baseline sensitivity. Based on these results, it is essential that the amount of repetitive painful stimuli per day in the neonate should be minimized as much as possible, next to current pre-emptive treatment if a painful stimulus is inevitable.

#### Research question 4: Can analgesia using paracetamol during neonatal repetitive procedural pain prevent long-term changes in pain sensitivity?

The presence of repetitive procedural pain in the clinic suggests a strong need for pharmacological (analgesic) interventions in neonates. However, at the same time the use of pharmacological treatment in the NICU should be considered with special care. Nevertheless, even today many neonates do not receive analgesics during painful procedures in the neonatal intensive care unit [4, 25]. Although only a limited amount of research has been conducted into the effects of analgesic administration during repetitive neonatal procedural pain, some inte-

resting observations have been noted in clinical and preclinical research. Opioid use in early life leads to robust analgesia, but can also lead to acute side effects, like respiratory depression, tolerance and addiction in neonatal infants [26]. In addition, opioid administration in pre-term neonates could affect the developing nervous system and cause long-term alterations to several systems [27-30]. Here a good alternative might be N-acetyl- $\rho$ -aminophenol (acetaminophen, paracetamol). Paracetamol can be used safely in extreme low birth weight infants and term-born infants and rarely leads to acute side effects [31, 32]. In preterm neonates (gestational age < 32 weeks) however, intravenous administration of paracetamol treatment did not produce short-term analgesia during venous catheter placements, despite being metabolized [33]. While the mechanism of action of paracetamol is not entirely clear, it is suggested to affect several neurotransmitter systems like the spinal serotonin (5-HT) system [34], which matures over the first two postnatal weeks.

In this thesis, we have shown that a clinically relevant dose of 50 mg/kg paracetamol per day from P0-P7 did not provide acute hypersensitivity in rat pups undergoing repetitive needle pricks (NP4), in line with clinical data from extreme premature infants in the NICU [33]. Although the neonatal administration of paracetamol did not result in an altered baseline

sensitivity in adulthood, it did prevent prolonged hypersensitivity after a paw incision in adulthood. Previously, it has been shown that paracetamol activates the serotonin system [35]. As paracetamol has no affinity for any 5-HT receptor in vitro, it is suggested to have an indirect effect on the serotonergic system [35]. Paracetamol is hypothesized to elevate 5-HT levels centrally, leading to an increased descending inhibition to the dorsal horn and thereby inhibiting pain transmission through ascending tracts [35]. In addition, 5-HT pathways are suggested to mature between P7 and P14, explaining the lack of analgesia in early life and in our study [36]. Neither neonatal repetitive procedural pain nor neonatal paracetamol treatment altered the spinal expression of serotonin in adulthood (unpublished immunohistochemical data of serotonin staining and localization in adult spinal cord dorsal horn). However, since serotonin acts via numerous receptors in the brain and spinal cord, and can have different effects depending on the type of receptor it binds to, an involvement of the serotonin system in long-term behavioural consequences of repetitive neonatal procedural pain and paracetamol treatment cannot be ruled out [35]. Spinal 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>7</sub> are present at different locations in the dorsal horn, and can modulate projection neurons directly as well as indirectly via inhibitory GABAergic interneurons, leading to either facilitation or inhibition of spinal pain transmission [35, 36]. More studies into long-term safety of neonatal paracetamol administration are necessary, as altered cognitive functioning and decreased paracetamol analgesia in adulthood has been reported after paracetamol administration (30+30mg/kg/day, s.c.) in neonatal mice [37].

Our results show that analgesia during neonatal repetitive procedural pain can prevent long-term alterations in pain sensitivity in a rat model of repetitive neonatal needle pricks. Future studies should focus on analgesia that provides both acute and long-term relief of pain. As paracetamol has been shown to reduce morphine consumption [38], a combination therapy using a low dose of morphine

combined with paracetamol, may be a good option to reduce side-effects while providing long-term benefits of paracetamol. Besides testing acute and long-term behavioural effects of analgesics, prevention of the structural and functional alterations in the nociceptive network after repetitive neonatal procedural pain should be investigated using the techniques described in this thesis. Added to that, other biochemical techniques to assess protein localisation, protein expression and functionality should be used. In addition, non-pharmacological interventions like oral sucrose [6], non-nutritive sucking [6] and massage [39] have been suggested for pain relief during repetitive procedural pain in neonates, although effectiveness and mechanism of action are still under debate. We consider the repetitive needle prick model in the rat as a suitable model to assess effectiveness of pharmacological and non-pharmacological approaches to analgesia.

### **Translational aspects and clinical implications**

The results presented in this thesis clearly demonstrate that neonatal repetitive procedural pain in the rat results into long-lasting changes of the adult spinal nociceptive system. Although we cannot translate these results directly to the clinical situation, there are important implications for clinical practice. First of all, we have shown that an increase in the number of neonatal needle pricks (NP<sub>10</sub>) per day during the neonatal period does increase acute mechanical hypersensitivity. In addition, we have shown that there is no difference in long-term hypersensitivity after re-injury between NP<sub>4</sub> and NP<sub>10</sub>, suggesting that the threshold for long-term effects of neonatal repetitive procedural pain may be lower than 4. While family centred

care and non-pharmacological pain relief has increased comfort greatly for NICU infants, the amount of painful procedures should still be restricted as much as possible. In addition, when a (short) painful stimulus is necessary for health monitoring or treatment in the NICU, pre-emptive analgesic treatment, like the paracetamol used in this thesis, should be used. More (clinical) studies are needed to assess safety of different pharmacological and non-pharmacological treatment in the neonatal phase [40]. Finally, it is important to note that the clinical implications extend the NICU stay. As the changes in the nociceptive system last into adulthood, the early life experiences of children and adult (pain) patients should be taken into account when they will undergo surgery or develop pain syndromes, so optimal pain treatment can be provided. As the aetiology of chronic pain in adulthood is often unknown, more research should focus on the possibility of neonatal painful experiences causing a higher susceptibility or being predictive for the development of chronic pain after surgery.

For all the possible and suggested future directions of translational research, it is important to note that preclinical research should be initiated and based on a clinical problem and subsequent clinical questions aiming to optimally treat the pain in this vulnerable neonatal population. For example, in the current NICU, suctioning is a very common procedure next to heel lances [24], and it is not known if and how the long-term effects of somatosensory stimulation of the visceral organs differs from peripheral skin breaking procedures. As the distribution and receptive field of afferent fibres in viscera differs greatly from afferent fibres in skin,

early stimulation of these tissues could lead to less well-localized long-term changes in sensitivity. The experimental, translational model described in this thesis mimics the clinical reality of heel lances very closely, and is ideal to test and understand the long-term effects of neonatal repetitive procedural pain and treatment hereof. Furthermore it should be stressed that other rodent models, mimicking other types of procedural pain (e.g. skin incision, bladder inflammation, abdominal surgery) are needed as they will provide insight into the long-term effects of all kinds of procedural pain.

### **Concluding remarks**

In conclusion, repetitive procedural pain during neonatal development impacts pain sensitivity in later life. An increase in repetitive number of painful stimuli during the early postnatal period can lead to an increase in consequences for acute and long-term sensitivity, indicating a strong need to minimize the amount of repetitive painful stimuli per day in the neonate as much as possible, next to current pre-emptive treatment if a painful stimulus is inevitable. For this, paracetamol may be a good option, as paracetamol administration during neonatal repetitive procedural pain may prevent long-term alterations in pain sensitivity.

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

This PhD-thesis was accomplished under the supervision of Prof. Dr. Bert Joosten (Dept. Anesthesiology and Pain Management, MUMC<sup>+</sup>, Maastricht), Prof. Dr. Dick Tibboel (Intensive Care and Department of Paediatric Surgery, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam, The Netherlands) and Dr. Jaap Patijn (MUMC<sup>+</sup>, Dept. Anesthesiology and Pain Management MUMC<sup>+</sup>, Maastricht).

## REFERENCES

- Knaepen L., Patijn J., van Kleef M., Mulder M., Tibboel D., Joosten E.A.: Neonatal repetitive needle pricking: plasticity of the spinal nociceptive circuit and extended postoperative pain in later life. *Developmental neurobiology* 2013, 73(1):85-97.
- Baranowski A., Abrams P., Berger R., Buffington T.: Classification of Chronic Pain: Pain Terms, a current list with definitions and notes on usage, Second Edition edn. Seattle: IASP Press; 2011.
- Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., Adler A., Vera Garcia C., Rohde S., Say L. et al: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012, 379(9832):2162-2172.
- Carbajal R., Eriksson M., Courtois E., Boyle E., Avila-Alvarez A., Andersen R.D., Sarafidis K., Polkki T., Matos C., Lago P. et al: Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015, 3(10):796-812.
- Roofthoof D.W., Simons S.H., Anand K.J., Tibboel D., van Dijk M.: Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology* 2014, 105(3):218-226.
- Gibbins S., Stevens B.: Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants. *Pain research & management* 2001, 6(1):21-28.
- Fitzgerald M., Jennings E.: The postnatal development of spinal sensory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999, 96(14):7719-7722.
- Beggs S., Torsney C., Drew L.J., Fitzgerald M.: The postnatal reorganization of primary afferent input and dorsal horn cell receptive fields in the rat spinal cord is an activity-dependent process. *The European journal of neuroscience* 2002, 16(7):1249-1258.
- Hoofwijk D.M., van Reij R.R., Rutten B.P., Kenis G., Buhre W.F., Joosten E.A.: Genetic polymorphisms and their association with the prevalence and severity of chronic postsurgical pain: a systematic review. *British journal of anaesthesia* 2016, 117(6):708-719.
- Theunissen M., Peters M.L., Schepers J., Maas J.W., Tournois F., van Suijlekom H.A., Gramke H.F., Marcus M.A.: Recovery 3 and 12 months after hysterectomy: epidemiology and predictors of chronic pain, physical functioning, and global surgical recovery. *Medicine* 2016, 95(26):e3980.
- Schwaller F., Fitzgerald M.: The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *The European journal of neuroscience* 2014, 39(3):344-352.
- Brummelte S., Grunau R.E., Chau V., Poskitt K.J., Brant R., Vinall J., Gover A., Synnes A.R., Miller S.P.: Procedural pain and brain development in premature newborns. *Annals of neurology* 2012, 71(3):385-396.
- Peters J.W., Schouw R., Anand K.J., van Dijk M., Duivenvoorden H.J., Tibboel D.: Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain* 2005, 114(3):444-454.
- Ranger M., Grunau R.E.: Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain management* 2014, 4(1):57-67.
- van den Bosch G.E., van Dijk M., El Marroun H., Schmidt M.N., van der Lugt A., van Adrichem L.N.A., van der Geest J.N., Tibboel D., White T.: Long-term neurobiological effects of extensive tissue damage in newborns and young infants. *submitted for publication* 2014.
- Walker S.M., Franck L.S., Fitzgerald M., Myles J., Stocks J., Marlow N.: Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain* 2009, 141(1-2):79-87.
- Taddio A., Shah V., Gilbert-MacLeod C., Katz J.: Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002, 288(7):857-861.
- Carbajal R., Nguyen-Bourgain C., Armgand J.B.: How can we improve pain relief in neonates? *Expert review of neurotherapeutics* 2008, 8(11):1617-1620.
- Anand K.J., Coskun V., Thrivikraman K.V., Nemeroff C.B., Plotsky P.M.: Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiology & behavior* 1999, 66(4):627-637.
- Walker S.M., Meredith-Middleton J., Cooke-Yarborough C., Fitzgerald M.: Neonatal inflammation and primary afferent terminal plasticity in the rat dorsal horn. *Pain* 2003, 105(1-2):185-195.
- Ren K., Anseloni V., Zou S.P., Wade R.B., Novikova S.I., Ennis M., Traub R.J., Gold M.S., Dubner R., Lidow M.S.: Characterization of basal and re-inflammation-associated long-term alteration in pain responsiveness following short-lasting neonatal local inflammatory insult. *Pain* 2004, 110(3):588-596.
- Walker S.M., Fitzgerald M., Hathway G.J.: Surgical injury in the neonatal rat alters the adult pattern of descending modulation from the rostroventral medulla. *Anesthesiology* 2015, 122(6):1391-1400.
- Fitzgerald M., Millard C., McIntosh N.: Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain* 1989, 39(1):31-36.
- Carbajal R., Rousset A., Danan C., Coquery S., Nolent P., Ducrocq S., Saizou C., Lapillonne A., Granier M., Durand P. et al: Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2008, 300(1):60-70.
- Durrmeyer X., Vutskits L., Anand K.J., Rimensberger P.C.: Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatric research* 2010, 67(2):117-127.
- Allegaert K., Veyckemans F., Tibboel D.: Clinical practice: analgesia in neonates. *European journal of pediatrics* 2009, 168(7):765-770.
- Hathway G.J., Vega-Avelaira D., Fitzgerald M.: A critical period in the supraspinal control of pain: opioid-dependent changes in brainstem rostroventral medulla function in preadolescence. *Pain* 2012, 153(4):775-783.
- Laprairie J.L., Johns M.E., Murphy A.Z.: Preemptive morphine analgesia attenuates the long-term consequences of neonatal inflammation in male and female rats. *Pediatric research* 2008, 64(6):625-630.
- de Graaf J., van Lingem R.A., Valkenburg A.J., Weisglas-Kuperus N., Groot Jebbink L., Wijnberg-Williams B., Anand K.J., Tibboel D., van Dijk M.: Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? *Pain* 2013, 154(3):449-458.
- Atici S., Cinel L., Cinel I., Doruk N., Aktekin M., Akca A., Camdeviren H., Oral U.: Opioid neurotoxicity: comparison of morphine and tramadol in an experimental rat model. *The International journal of neuroscience* 2004, 114(8):1001-1011.
- Allegaert K., Rayyan M., De Rijdt T., Van Beek F., Naulaers G.: Hepatic tolerance of repeated intravenous paracetamol administration in neonates. *Paediatr Anaesth* 2008, 18(5):388-392.
- Porta R., Sanchez L., Nicolas M., Garcia C., Martinez M.: Lack of toxicity after paracetamol overdose in a extremely preterm neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68(5):901-902.
- Roofthoof D.: Intravenous acetaminophen is not effective for pain management during central venous catheter placement in very preterm infants. In: *Thesis: Paracetamol and Preterm Infants: A painless liaison?* . edn. Rotterdam. ISBN: 978-94-6169-685-4; Erasmus University Rotterdam; 2015.34. Jozwiak-Bebenista M., Nowak J.Z.: Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica* 2014, 71(1):11-23.
- Bonnefont J., Alloui A., Chapuy E., Clottes E., Eschaliar A.: Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology* 2003, 99(4):976-981.
- Tanaka H., Amamiya S., Miura N., Araki A., Ohinata J., Fujieda K.: Postnatal development of brainstem serotonin-containing neurons projecting to lumbar spinal cord in rats. *Brain & development* 2006, 28(9):586-591.
- Viberg H., Eriksson P., Gordh T., Fredriksson A.: Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2014, 138(1):139-147.
- Ceelle I., de Wildt S.N., van Dijk M., van den Berg M.M., van den Bosch G.E., Duivenvoorden H.J., de Leeuw T.G., Mathot R., Knibbe C.A., Tibboel D.: Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013, 309(2):149-154.
- Jain S., Kumar P., McMillan D.D.: Prior leg massage decreases pain responses to heel stick in preterm babies. *Journal of paediatrics and child health* 2006, 42(9):505-508.
- van Dijk M., Tibboel D., Simons S.: Oral sucrose for acute pain studied in more than 7000 neonates, but many questions remain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017, 102(4):F373.

<sup>1</sup> Afdeling Anesthesiologie, Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam

**CONTACTINFORMATIE**

H. Hermanns, Dr.  
Academisch Medisch Centrum (AMC)  
Afdeling Anesthesiologie  
Meibergdreef 9  
1100 DD Amsterdam  
T +31 (0) 20 5661915  
Email h.hermanns@amc.uva.nl

**CONFLICT OF INTEREST:**

M.W. Hollmann  
Executive Section Editor  
Anesthesia & Analgesia  
Consultant Eurocept  
Lecture honoraria MSD BAXTER  
BBRaun CSL Behring

H. Hermanns en E.A. Kwofie,  
geen conflict of interest

# Toepassingen van pupillometrie binnen de anesthesiologie en intensive care

**E.A. Kwofie, Drs.<sup>1</sup>**

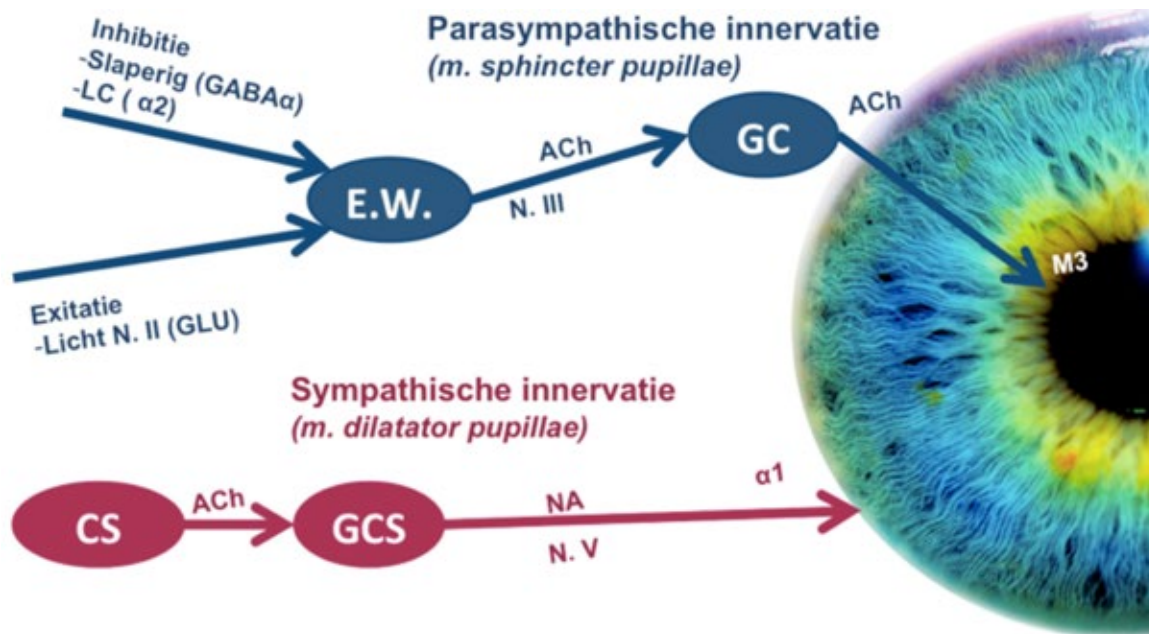
**H. Hermanns, Dr. <sup>1</sup>**

**M.W. Hollmann, Prof. Dr. Dr.<sup>1</sup>**

**SAMENVATTING** De pupilgrootte is een afspiegeling van de balans tussen activiteit in het parasympathische en sympathische zenuwstelsel. De pupillichtreflex is een klinische parameter voor het signaleren van intracranieële drukverhoging en is van prognostische waarde bij patiënten met hersenletsel en na reanimatie. De pupilreflexdilatatatie kan gebruikt worden als pijnmeetinstrument om pijnstilling te meten bij patiënten die niet kunnen communiceren zoals tijdens anesthesie of op intensive care. Een pupillometer (een draagbaar apparaat ter grootte van een oorthermometer) kan bovengenoemde parameters objectief meten. In dit artikel bespreken wij achtereenvolgens de fysiologie van de pupil, de techniek achter pupillometrie en tot slot bekijken we enkele toepassingen van geautomatiseerde pupillometrie in de anesthesiologie en intensive care geneeskunde.

**ABSTRACT** The pupil size is a reflection of the balance between the activity of the parasympathetic and sympathetic nervous system. The pupillary light reflex is a validated clinical parameter for signaling an increased intracranial pressure and has prognostic value in patients with brain injury and patients after resuscitation. The pupil reflex dilation can be used as a pain measuring instrument to measure analgesia in patients who cannot communicate pain for example during anesthesia or on intensive care. A pupillometer (a portable device with the size of an ear thermometer) measures the above-mentioned parameters objectively. This article will describe the physiology of the pupil, the technique of pupillometry and give an overview of the potential clinical applications of pupillometry within anesthesiology and intensive care.





**Figuur 2.** Efferente paden van de sympathische en parasympathische innervatie van de pupil. Efferente pad parasympathicus; kern van Edinger-Westphal (EW), nervus oculomotorius (N. III) en ganglion ciliare (GC). Effector m. sphincter pupillae geeft miosis. De neuromusculaire overgang is cholinerg met postsynaptische muscarine receptoren (M3). Neurotransmitter: Acetylcholine (ACh). Excitatie via activatie nervus opticus (N. II) met licht. Inhibitie door pijn of stress via locus coeruleus (LC). Efferente pad sympathicus; via centrum ciliospinale (CS), ganglion cervicale superior (GCS) en nervus optalmicus (N. V tak 1). Effector m. dilatator pupillae geeft mydriasis. De neuromusculaire overgang is adrenerg met postsynaptische alpha-1-receptoren ( $\alpha 1$ ) Neurotransmitter: Noradrenaline (NA).

het omgevingslicht buitengesloten (zie Figuur 3). Na een druk op de knop start de meting en wordt met behulp van infrarood licht de pupil gedetecteerd en een video-opname van enkele seconden gemaakt. De meetresultaten worden op het scherm van het apparaat weergegeven. Bij handmatige beoordeling kunnen verschillende factoren zoals omgevingslicht, absolute grootte van de pupil en ervaring van de beoordelaar de meting beïnvloeden. De interobserver-variatie van metingen met de pupillometer is duidelijk lager dan handmatige pupilmetingen [4, 5]. In een studie van Meeker en collega's beoordeelden verpleegkundigen en medisch specialisten de pupillichtreflex bij intensive care patiënten handmatig en met behulp van de pupillometer [4]. Van de pupillen die als afwijkend werden gescoord bleek de helft alsnog normaal te reageren op een lichtprikkel wanneer dit met een pupillometer werd gemeten.

Taylor en collega's hebben als eersten de normaalwaarden van verschillende parameters van de lichtreflex onderzocht. Er werden meer dan tweeduizend gepaarde pupilmetingen (linker en rechter pupil) uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers (zie Figuur 4) [6]. Afhankelijk van het model van de pupillometer kan tijdens de opname ook een gestandaardiseerde licht- of pijnprikkel (elektrische stimuli via huid elektrodes) worden gegeven. Naast de pupilgrootte kunnen ook verschillende parameters van respectievelijk de lichtreflex en reflexdilata-tie worden gemeten die niet met het blote oog kunnen worden vastgesteld (zie Figuur 4). Sommige modellen van pupillometers beschikken over een ingebouwd algoritme dat de verschillende parameters van de lichtreflex of reflexdilata-tie kan vergelijken met een database van normale reflexen. Deze vergelijking wordt bijvoorbeeld gepresenteerd als de Neurological Pupil Index (NPi) op een schaal van nul

tot vijf (nul betekent lichtstijve pupillen en vijf zijn normaal reagerend) of een Pupillary Pain Index (PPI) op een schaal van nul tot tien (nul betekent geen pijn en tien heel veel pijn) [7, 8].

### **Pupillometrie toegepast in anesthesiologie en intensive care**

*Rol van pupillometrie als voorspeller van neurologische uitkomst*  
Indien directe schade aan de orbita, n. opticus en n. oculomotorius is uitgesloten, kan een verminderde lichtreflex uiting zijn van inklemming, intracraniele drukverhoging of hersenstamletsel. Er zijn verschillende studies verricht naar de relatie van de pupillichtreflex en neurologische uitkomst. Bilateraal afwezige pupillichtreflexen bij patiënten met hersenletsel hadden in een studie een positieve voorspellende waarde van 70% op een slechte uitkomst (ernstig geïnvalideerd dan wel een vegetatieve toestand) [9]. In een andere studie



**Figuur 3.** Pupillometer  
Pupillometer van Algiscan. Er zijn verschillende modellen beschikbaar.

worden lichtstijve pupillen geassocieerd met een mortaliteit van 90%. Afwezige pupillichtreflexen drie dagen na een reanimatie zijn een prognostische factor op slechte uitkomst [11]. In twee prospectieve cohortstudies is vastgesteld dat een pupillometer in vergelijking met de handmatige meting nauwkeuriger de uitkomst na reanimatie voorspelt [12, 13]. Een pupillichtreflex van minder dan 13% kwam overeen met de voorspellende waarden op slechte uitkomst van somatosensorische evoked potentials en elektro-encefalografie. In een prospectieve cohortstudie bij patiënten met hersenletsel werd een continue intracranieële drukmeting verricht terwijl tegelijk met een

pupillometer meerdere keren de pupillichtreflex werd gemeten. Een constrictieamplitude van minder dan 10% (normaal 34%) en een constrictiesnelheid van minder dan 0,6 mm·s<sup>-1</sup> (normaal 1,4 mm·s<sup>-1</sup>) was geassocieerd met een verhoogde intracranieële druk [6]. Chen en collega's toonden niet alleen aan dat afwijkende pupillichtreflexen voorspellend zijn voor een intracranieële drukverhoging, maar ook dat de pupilafwijkingen zich gemiddeld 16 uur voor de piek van de drukverhoging manifesteerden [7]. Er zijn nog geen studies uitgevoerd om te evalueren of vroege interventie op basis van deze veranderingen van de pupillichtreflex uitkomst verbetert.

#### *Rol van pupillometrie als pijnmeetinstrument*

Tijdens algehele anesthesie kan door het meten van hersenactiviteit de anesthesiediepte worden ingeschat. Ook de mate van spierverslapping kan worden gemeten met een TOF-meter. De mate van pijn (stilling) wordt traditioneel ingeschat met behulp van de veranderingen in hartfrequentie of bloeddruk. De pupilreflexdilatie is een potentieel alternatief om pijn te kwantificeren en kan alleen met behulp van een pupillometer worden gemeten. Larson en collega's hebben aangetoond dat de pupilreflexdilatie onder anesthesie met isofluraan of propofol (zonder opioïden) behouden blijft [14]. De toename van de amplitude van de reflexdilatie (265%) na een pijnprikkel is vele malen groter dan toename van de hartfrequentie (19%) of bloeddruk (13%). Bij patiënten met bètablokkers werd tijdens een pijnprikkel bijna geen stijging van de hartfrequentie en bloeddruk gezien terwijl de toename van de amplitude van de reflexdilatie intact bleef.

Het pijnstillende effect van opioïden is onder andere het gevolg van remming van GABA-erge transmissie. Opioïden kunnen theoretisch de reflexdilatie blokkeren. Larson en collega's lieten zien dat een continue infusie van alfentanil onder isofluraan-anesthesie inderdaad de pupilreflexdilatie-amplitude

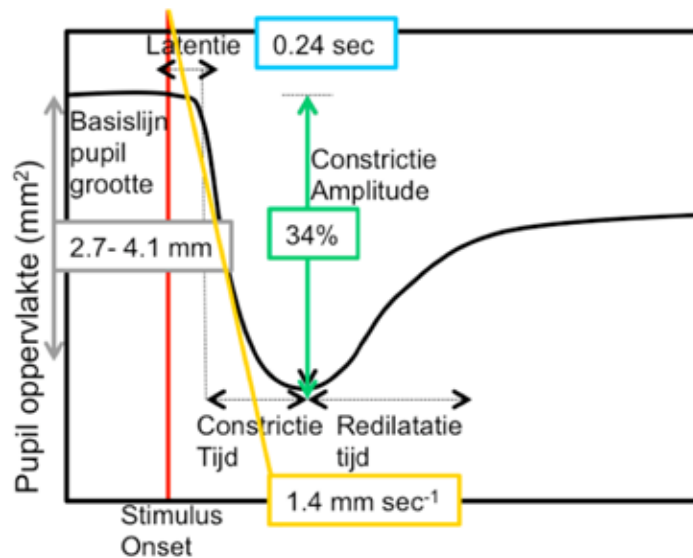
(PRDA) vermindert [15]. Dit verloopt op een voorspelbare manier: de PRDA vermindert exponentieel met een verhoging van de alfentanildosering en correleert sterk met de alfentanil plasmaconcentratie. De afname van hartfrequentie en bloeddruk waren niet gecorreleerd aan de plasmaconcentratie alfentanil.

Pupilreflexdilatie zou verder gebruikt kunnen worden om gedurende algehele anesthesie de effectiviteit van regionale anesthesie te beoordelen. Isnardon en collega's hanteerden de pupilreflexdilatie als maat voor de effectiviteit van nervus ischiadicus blokkade onder algehele anesthesie met propofol en remifentanil [16]. Patiënten die een knie- of enkeloperatie ondergingen kregen een popliteablokkade. Tijdens de anesthesie werd er een gestandaardiseerde pijnprikkel gegeven door middel van een elektrische stimulus via huid elektroden over de n. ischiadicus beiderzijds. De reflexdilatie na een pijnprikkel in het been zonder zenuwblok was significant groter dan in het verdoofde been. Huybrechts en collega's bereikten met een continue thoracaal epidurale infusie aangepast en gestuurd door de pupilreflexdilatie onder anesthesie met propofol en remifentanil goede postoperatieve pijnstilling, bovendien bleek een pupilreflexdilatie van meer dan 1 mm een positieve voorspellende waarde van 94% te hebben op een inadequat blok [17]. Pijn is tevens een belangrijk probleem bij IC-patiënten en inadequate pijnstilling is geassocieerd met meer beademingsdagen, meer infecties en delier [18]. Een pupillometer zou kunnen bijdragen aan het objectiveren van pijn bij IC-patiënten die niet kunnen communiceren. In twee studies worden veranderingen in zowel de pupillichtreflex als de pupilreflexdilatie geïdentificeerd als voorspeller voor inadequate analgesie [19, 20].

#### **Beperkingen van draagbare pupillometrie**

Een belangrijke beperking van de pupillometer is dat er toegang moet zijn tot een open oog, daardoor kan

het niet bij alle operaties worden toegepast. Daarnaast is er in de huidige studies niet specifiek gekeken naar veiligheid issues, er wordt bijvoorbeeld geen vermelding gemaakt van cornealaesies na gebruik van de pupillometer. Ook veranderingen in het autonome zenuwstelsel door ouderdom of diabetes kunnen de pupilmeter en pupilreflexen verminderen. Evenals oogziekten zoals het syndroom van Adie (vertraagde pupillichtreflexen en afwezige kniepeesreflexen en/of achillespeesreflex), glaucoom of een syndroom van Horner [8, 21]. Uit de huidige literatuur wordt niet duidelijk in hoeverre deze veranderingen de metingen met een pupillometrie beperken. Tevens kan medicatie de pupilreflexen en pupilmeter beïnvloeden. Atropine oogdruppels kunnen de pupillichtreflex blokkeren en oogdruppels met sympathicomimetica geven mydriasis. Echter hoge intraveneuze doseringen van atropine of efedrine lijken geen effect te hebben op de lichtreflex [22, 23]. Niet-depolariserende spierrelaxantia en ketamine hebben ook geen effect op de pupilreflexen [24, 25].



Figuur 4. Gemeten en berekende normaalwaarden van de parameters van de pupillichtreflex; gemiddelde pupilmeter, latentietijd van de lichtreflex, constrictietijd, snelheid van constrictie en amplitude van constrictie [4].

**Conclusie**

Traditioneel is de beoordeling van de pupil een handmatige observatie met een grote interobserver-variatie. Desondanks wordt er veel waarde toegekend aan pupilreflexen bij het inschatten van de neurologische toestand. Pupillometrie is de gouden

standaard om pupilmeter op te meten. Draagbare pupillometers zijn een veelbelovende technische vooruitgang die objectiviteit en standaardisatie vergroten. Klinische studies waarin behandelalgoritmen gebaseerd op pupillometrie worden getest zijn echter nog nauwelijks gedaan.

**REFERENTIES**

- Larson M.D., Berry P.D., May J., Bjorksten A., Sessler D.I. Latency of pupillary reflex dilation during general anesthesia. *J Appl Physiol* 2004; 97: 725-30.
- Szabadi E. Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front Integr Neurosci* 2012; 6: 1-15.
- Löwenstein O, Friedmann ED. Pupillographic studies. *Arch Ophthalmol* 1942; 27: 969-93.
- Du R., Meeker M., Bacchetti P., Larson M.D., Holland M.C., Manley G.T. Evaluation of the portable infrared pupillometer. *Neurosurgery* 2005; 57: 198-202.
- Couret D., Boumaza D., Grisotto C., et al. Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study. *Crit Care Critical Care*; 2016; 20: 99.
- Taylor W.R., Chen J.W., Meltzer H., et al. Quantitative pupillometry, a new technology: normative data and preliminary observations in patients with acute head injury. Technical note. *J Neurosurg* 2003; 98: 205-13.
- Chen J.W., Gombart Z.J., Rogers S., Gardiner S.K., Cecil S., Bullock R.M. Pupillary reactivity as an early indicator of increased intracranial pressure: The introduction of the Neurological Pupil index. *Surg Neurol Int* 2011; 2: 82.
- Martínez-Ricarte F, Castro A, Poca MA, et al. Infrared pupillometry. Basic principles and their application in the non-invasive monitoring of neurocritical patients. *Neurologia* 2013; 28: 41-51.
- Braakman R., Gelpke G.J., Habbema J.D., Maas A.I., Minderhoud J.M. Systematic selection of prognostic features in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1980; 6: 362-70.
- Narayan R.K., Greenberg R.P., Miller J.D., et al. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. A comparative analysis of the clinical examination, multimodal evoked potentials, CT scanning, and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1981; 54: 751-62.
- Greer D.M., Yang J., Scripko P.D., et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013; 84: 1546-51.
- Suys T., Bouzat P., Marques-Vidal P., et al. Automated Quantitative Pupillometry for the Prognostication of Coma After Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* 2014; 21: 300-8.
- Solari D., Rossetti A.O., Carteron L., et al. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry. *Ann Neurol* 2017; 81: 804-10.
- Larson M.D., Sessler D.I., Washington D.E., Merrifield B.R., Hyson J., McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 1072-8.
- Larson M.D., Kurz A., Sessler D.I., Dechert M., Bjorksten A.R., Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997; 87: 849-55.
- Isnardon S., Vinclair M., Genty C., Hebrard A., Albaladejo P., Payen J.-F. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 429-34.
- Huybrechts I., Barvais L., Ducart A., Engelman E., Schmartz D., Koch M. Assessment of Thoracic Epidural Analgesia During General Anesthesia Using Pupillary Reflex Dilation: A Preliminary Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 664-7.
- Georgiou E., Hadjibalassi M., Lambrinou E., Andreou P., Papanthanasoglou EDE. The Impact of Pain Assessment on Critically Ill Patients' Outcomes: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-18.
- Paulus J., Roquilly A., Beloeil H., Théraud J., Asehnoune K., Lejus C. Pupillary reflex measurement



- predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 17: 1–8.
20. Lukaszewicz A.-C., Dereu D., Gayat E., Payen D. The Relevance of Pupilometry for Evaluation of Analgesia Before Noxious Procedures in the Intensive Care Unit. *Anesth Analg* 2015; 120: 1297–300.
21. Larson M.D., Behrends M. Portable Infrared Pupilometry. *Anesth Analg* 2015; 120: 1242–53.
22. Greif R., Laciny S., Rajek A.M., et al. Neither nalbuphine nor atropine possess special antishivering activity. *Anesth Analg* 2001; 93: 620–7.
23. Behrends M, Niemann CU, Larson MD. Infrared pupilometry to detect the light reflex during cardiopulmonary resuscitation: a case series. *Resuscitation* 2012; 83: 1223–8.
24. Gray A.T., Krejci S.T., Larson M.D. Neuromuscular Blocking Drugs Do Not Alter the Pupillary Light Reflex of Anesthetized Humans. *Arch Neurol* 1997; 54: 579–84.
25. Sabourdin N, Giral T, Wolk R, Louvet N, Constant I. Pupillary reflex dilation in response to incremental nociceptive stimuli in patients receiving intravenous ketamine. *J Clin Monit Comput* 2017; Epub ahead of print.

- 1 AIO, Lab Exp. Anesthesiologie, Department Anesthesiology and Pain Management, MUMC+, Maastricht
- 2 Prof. Dr., Lab Exp. Anesthesiologie, Dept Anesthesiology and Pain Management, MUMC+, Maastricht

CONFLICT OF INTEREST:  
none

# Genetica en perioperative medicine

## Deel 4: Genome-wide associatie studies

R.R.I van Reij <sup>1</sup>

E.A.J. Joosten <sup>2</sup>

N.J. van den Hoogen <sup>1</sup>

Net zoals bij rode haren en blauwe ogen, kunnen medische aandoeningen erfelijk zijn. In sommige gevallen (Sikkelcelanemie, Chorea van Huntington) is er een duidelijke genetische oorzaak bekend en daarmee worden dit ook wel Mendeliaanse aandoeningen genoemd, aangezien ze de wetten die Mendel in 1865 opstelde over overerving nauwgezet volgen. Bij Mendeliaanse aandoeningen zijn er zeldzame allelen die een hoge penetrantie hebben (dominant effect). De aanwezigheid van één allel is voldoende om te zorgen dat men de aandoening ontwikkelt. Deze aandoeningen zijn vrij zeldzaam en het is waarschijnlijker dat veel voorkomende variaties een kleine invloed hebben op veel voorkomende aandoeningen, volgens de zogenaamde “common disease, common variant” hypothese. Dit is de rationale waarop genoom brede associatie studies (Genome Wide Association Study (GWAS)) zijn gebaseerd. Bij een GWAS wordt gekeken naar Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) die voorkomen bij meer dan 1-5% van de bevolking en waarbij de aanwezigheid van een SNP in de meeste gevallen leidt tot een relatief kleine toename in het risico op het ontwikkelen van een bepaalde aandoening (zie Figuur 1) [1, 2].

Het effect van SNPs op een complexe aandoening, zoals chronische pijn, waarbij meerdere factoren een rol spelen wordt algemeen beschouwd als een additief effect. Bij een additief effect heeft het aantal risico allelen van één SNP die het genoom van een individu bevat invloed op de grootte van het risico op een aandoening. Hierbij geeft 0 risico allelen geen risico, geeft 1 risico allel een klein risico, en geven 2 risico allelen groter risico

(zie Figuur 2). Daarnaast zijn er vaak meerdere SNPs verspreid over het genoom die gezamenlijk een klein effect hebben. In dit geval is er sprake van een gen-gen effect (epistase) waarbij de ene SNP een effect heeft op een SNP in een ander gen [2].

Veel voorkomende SNPs hebben een relatief kleine effect-grootte wat het lastig maakt om de SNPs te vinden/identificeren die daadwerke-

lijk betrokken zijn bij een bepaalde aandoening (zie Figuur 1). Een GWAS is ontworpen om zoveel mogelijk veelvoorkomende SNPs verspreid over het hele genoom te testen. Hiermee wordt dus de kans vergroot om de juiste SNPs geassocieerd met een aandoening te identificeren. Bij een GWAS-analyse wordt een zeer groot gedeelte van de SNPs in het hele genoom getest. Een GWAS betreft dus niet een analyse van het gehele

genoom. De analyse van een groot aantal SNPs in een GWAS heeft als grote voordeel van dat het hypothesevrij onderzoek betreft zonder selectie bias. Na uitvoering van een GWAS op een beplaat patientcohort is er vervolgonderzoek in verschillende patiëntpopulaties nodig om te valideren of de geïdentificeerde SNPs betrokken zijn bij een aandoening. Daarnaast is het belangrijk om te onderzoeken welke rol de SNPs spelen tijdens in de ontwikkeling of ernst van de aandoening.

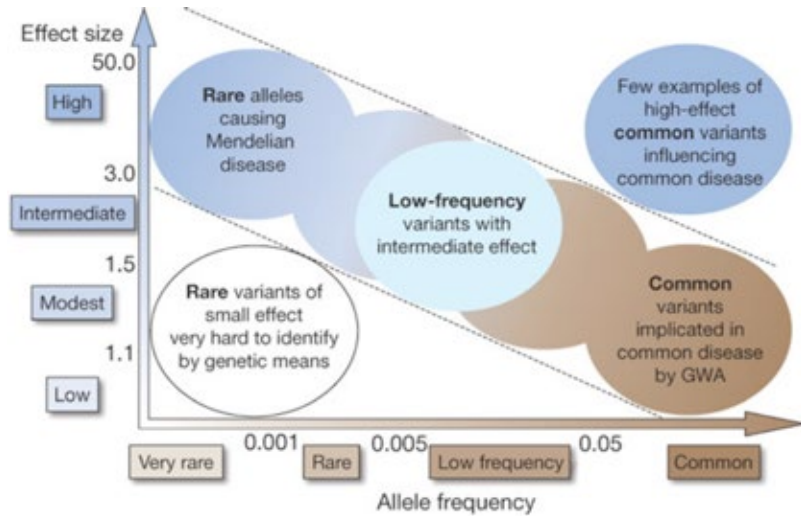
In dit deel van de serie Genetica en Perioperative Medicine staat de GWAS centraal. Er wordt besproken hoe een GWAS wordt opgezet en geanalyseerd.

**Opzetten van een GWAS**

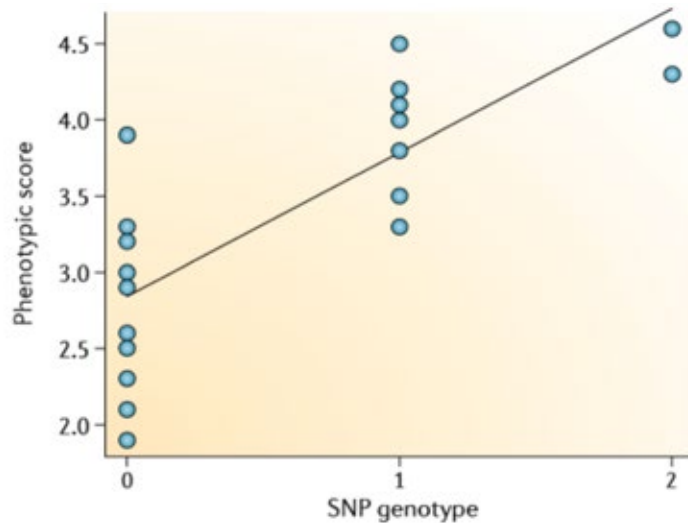
Bij het opzetten van een GWAS moet rekening gehouden worden met een aantal zaken: het type array (technologie om de GWAS uit te voeren) en de steekproefgrootte. Er zijn verschillende soorten arrays op de markt met elk een eigen focus (bv psychiatrische aandoeningen of oncologie) hebben. De steekproefgrootte is belangrijk voor de statistische power van de studie en het vinden van valide resultaten.

*Type arrays*

Een goede selectie van een array bij het opzetten van de studie is essentieel voor een goed verloop van de studie en voor het vinden van de genetische achtergrond van een aandoening. Er zijn twee grote bedrijven die arrays hebben ontwikkeld (Illumina en Affymetrix), welke ieder hun eigen specifieke set van SNPs op hun arrays hebben. Afhankelijk van de SNPs van interesse kan een specifieke array gekozen worden. Daarnaast zijn er specifieke arrays ontwikkeld voor bepaalde onderzoeksgebieden, zoals de PsychArray voor psychiatrische aandoeningen. Op deze array zitten geselecteerde SNPs die al vaker geassocieerd zijn met psychiatrische aandoeningen, naast de normale genoom brede selectie aan SNPs. Eenzelfde soort array is ontwikkeld voor bij-



Figuur 1. Weergave van de verdeling van SNPs die veel voorkomen ten opzichte van de effect size van zulke SNPs. Deze illustratie geeft weer dat de meeste veel voorkomende varianten slechts een klein effect hebben. Aangepast van Manolio et al.,<sup>1</sup>



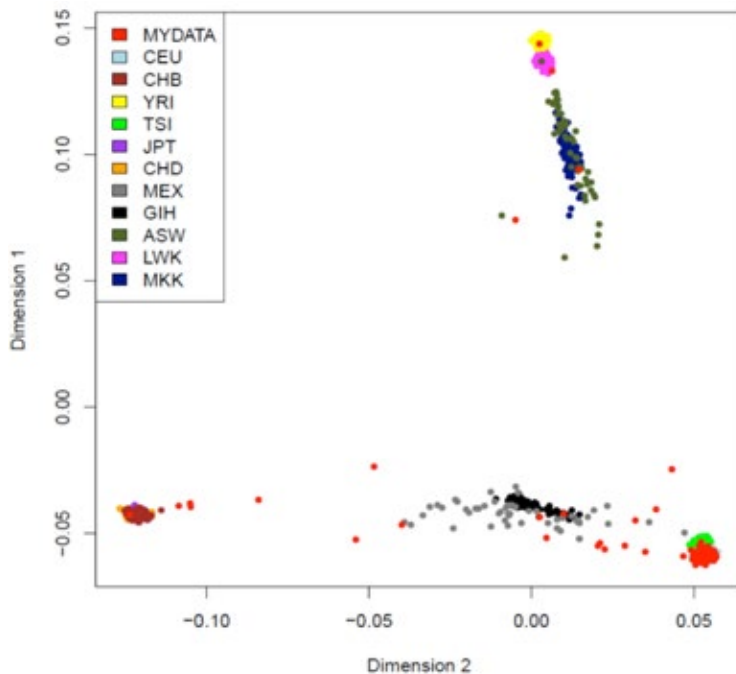
Figuur 2. Weergave van een additief genetisch effect. Bij mensen met 0 risico allelen is de gemiddelde fenotype score (bijvoorbeeld ernst van de pijn) lager dan mensen met 1 of 2 allelen. Daarnaast is het additief effect te zien in het feit dat mensen met 2 allelen een bijna dubbel toename in score hebben in vergelijking met de mensen met 1 allel. Aangepast van Balding<sup>2</sup>

voorbeeld oncologie en voor de neurologie. De grootte van een array ligt tussen de 700.000 en 1.200.000 SNPs. Meer SNPs op de array zorgt voor een betere dekking van het genoom, echter is dit niet altijd noodzakelijk voor een bepaalde studie. Door middel van imputatie (waar in de volgende paragraaf meer informatie over te vinden is) is het mogelijk om de dekking van het genoom te verbreden op basis van

de al bekende SNPs.

**Steekproefgrootte**

Bij het bepalen van de steekproefgrootte spelen twee factoren een belangrijke rol; de effect grootte van de betrokken SNPs en de prevalentie van de aandoening. De veelvoorkomende SNPs hebben een kleine effect-grootte, wat de power van de studie sterk verlaagd. Daarnaast moet er voor de

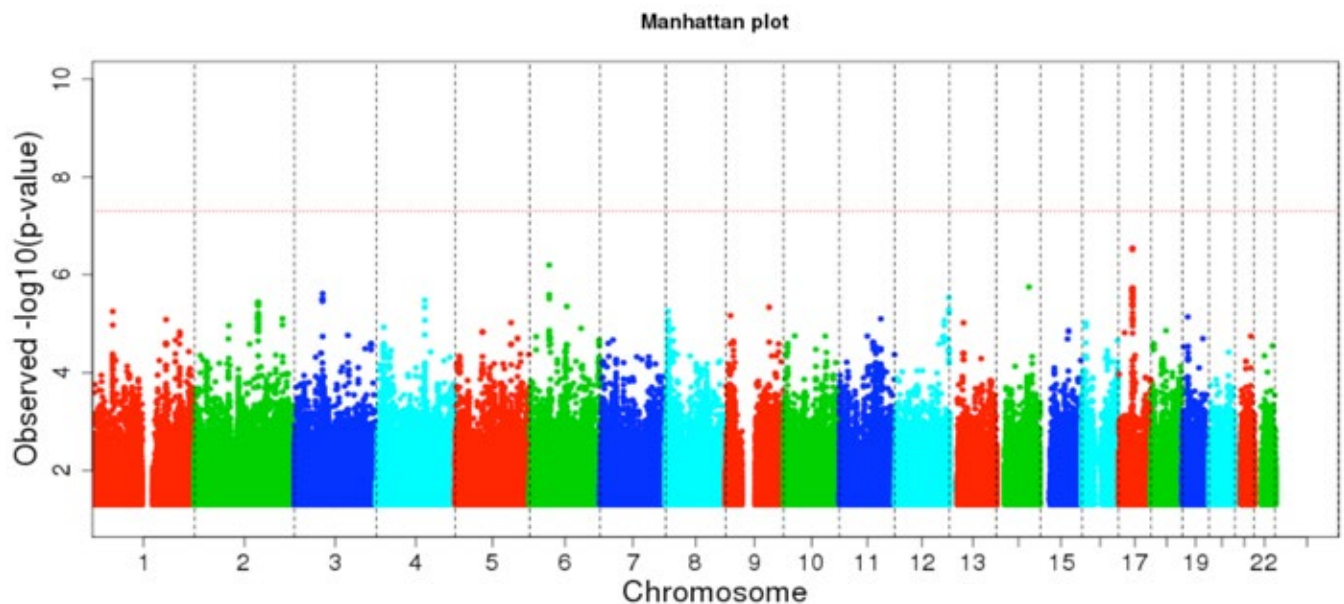


**Figuur 3.** Afkomstgrafiek. In deze grafiek is op basis van de genetische informatie uit de GWAS en referentie databases van het HapMap project bepaald wat de herkomst van de verschillende individuen zijn. CEU = Utah inwoners met Noord/West Europese afkomst, CHB = Han Chinezen, YRI = Yoruba in Nigeria, TSI = Toscane, JPT = Tokyo, CHD = Chinezen in Denver, MEX = Mexicanen in LA, GIH = Gujarati indianen in Houston, ASW = Afrikaanse afkomst in Zuidwest VS, LWK = Luhya in Kenia, MKK = Maasai in Kenia, MYDATA = voorbeeld met individuen uit eigen data

analyse van een GWAS rekening gehouden worden met de hoge multiple testing correctie ( $\alpha = 0.05 / >500.000$ ), waardoor de steekproefgrootte nog verder oploopt. Als laatste moet de prevalentie van de aandoening in de steekproef groot genoeg zijn omdat dit anders ook ten koste gaat van de statistische power. Zeker bij prospectieve studies dient rekening gehouden te worden met de prevalentie van aandoeningen om uiteindelijk voldoende patiënten te includeren.

### Analyse van GWAS

Voordat de analyse van een GWAS dataset kan beginnen, moeten een aantal stappen doorlopen worden. Allereerst moet er een strenge kwaliteitscontrole uitgevoerd worden. Dit is onder andere om te controleren of de genotypering van de patiënten goed verlopen is. Hierbij wordt er gekeken hoe hoog de succes ratio per individu en per SNP is. Wanneer de succes ratio te laag is, wordt deze specifieke individu of SNP geëxcludeerd. Vervolgens wordt de frequentie van de SNPs bepaald om te controleren of de minst voorkomende allel boven

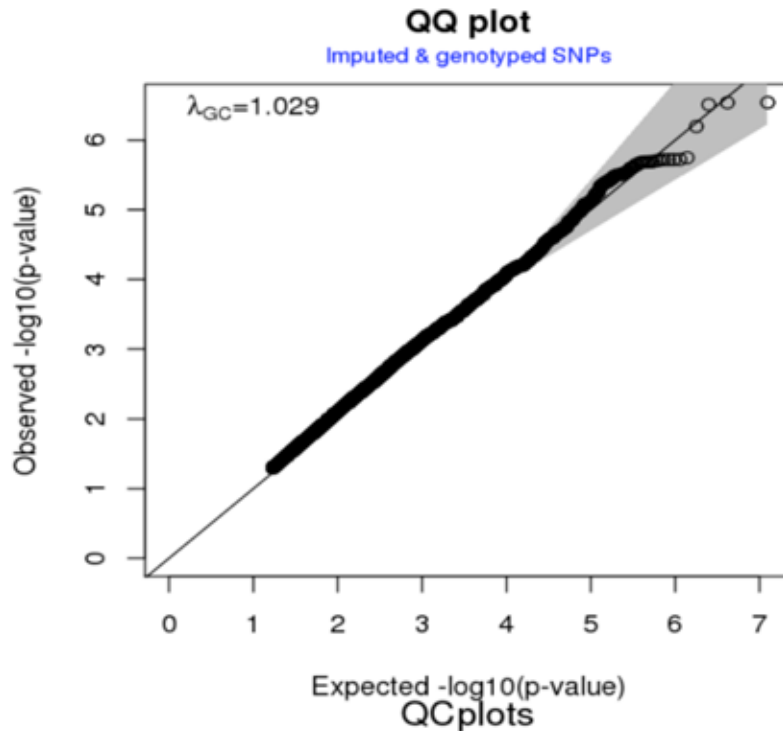


**Figuur 4.** Manhattan plot van de resultaten uit een GWAS. In deze Manhattan plot staat iedere punt voor een SNP geplott op basis van zijn locatie op het chromosoom en zijn de p-waarde. Daarnaast geeft de rode balk de grens voor significantie weer. Hierdoor is het mogelijk om in een oog opslag te zien op welk chromosoom significante SNPs liggen en waar regio's zijn die een hogere associatie hebben met de uitkomstmaat. Grafiek gemaakt op basis van eigen resultaten GWAS in hysterectomy patiënten cohort en postoperatieve pij (manuscript in prep.).

een vooraf bepaalde drempelwaarde uitkomen, zeldzame SNPs zijn lastig te genotypen. De laatste stap is het controleren van de homogeniteit van de genetische afkomst in de onderzoekspopulatie (belangrijk voor imputatie) (zie Figuur 3). Deze kwaliteitscontrole voorafgaand aan de analyse is noodzakelijk om valide resultaten te krijgen.

De volgende stap in verwerking van de GWAS dataset is het imputeren van de onbekende SNPs. Hierbij wordt het genotype van de onbekende SNPs bepaald op basis van de bekende SNPs. Tijdens het imputeren wordt het bekende genoom vergeleken met een geselecteerde database. In deze database zitten meer dan 1000 andere genomen van mensen met de zelfde genetische achtergrond (bijvoorbeeld Kaukasisch, of Aziatisch). Vervolgens wordt er gekeken welke varianten het meest waarschijnlijk tussen de bekende varianten inliggen en per geïmputeerde variant wordt er een score gegenereerd die aangeeft hoe goed de imputatie is verlopen. De varianten die slecht geïmputeerd zijn kunnen vervolgens eruit geselecteerd worden.

Na de kwaliteitscontrole en imputatie kan de daadwerkelijke analyse van de GWAS plaatsvinden. Er zijn speciale statistische programma's die analyse uitvoeren [3]. Bij het analyseren van een GWAS is de keuze van statistisch toetsen belangrijk. Wanneer de uitkomstmaat dichotoom is, wordt er gebruikt gemaakt van een logistische regressie, en bij een continue uitkomstmaat een lineaire regressie. Daarnaast geldt er een strenge multiple testing correctie. Door de grote hoeveelheid SNPs die er getest worden is het risico op vals positieve uitkomst erg groot en moet hiervoor gecorrigeerd worden. De resultaten kunnen grafisch samengevat worden in een zgn "Manhattan plot" (zie een voorbeeld in Figuur 4). Hierbij zijn per chromosoom de SNPs weergegeven op basis van hun p-waarde en locatie binnen het chromosoom, de rode lijn in deze Figuur 4 geeft de grenswaarde



Figuur 5. QQplot. Een QQ plot geeft de ratio tussen verwachte en verkregen p-waardes weer. Wanneer deze teveel van elkaar afwijken dan neemt de kans op fout positieve bevindingen toen. Dit wordt uitgedrukt in de Lambda score en die moet zo dicht mogelijk bij 1 liggen. Dit figuur is een goed voorbeeld van een redelijk goede analyse aangezien de Lambda rond de 1 ligt en alle rondjes in het figuur nauwelijks van de lijn afwijken.

van significantie aan. Daarnaast kunnen de data in een QQplot weergegeven worden (zie Figuur 5), die de p-waarde van de SNPs weergeeft tegenover de verwachte P-waardes. Mocht dit ernstig afwijken van elkaar dan is de kans groot dat er vals positieve uitkomsten zijn.

Daarnaast is het ook mogelijk om Genetische en GWAS onderzoek te doen op basis van hyptheses. Hierbij wordt dan vooraf een gedeelte van de SNPs geselecteerd en daarna getest. Wanneer er in voorgaande studies al sterke aanwijzingen zijn voor de associatie van een bepaalde groep SNPs dan kunnen deze specifiek getest worden. Bijvoorbeeld een systematische review over genetische en chronische postoperatieve pijn (CPSP) toonde aan dat er een groep van 15 SNPs was die waarschijnlijk een associatie met CPSP hadden [4]. Wanneer slechts

deze SNPs getest worden in relatie tot CPSP is de multiple testing correctie vele malen kleiner dan bij een GWAS.

**Post-GWAS analyse**

Na het analyseren van de GWAS-data zijn er verschillende opties voor verdere analyse. De eerste stap is om uit te zoeken bij welke genen de verschillende geassocieerde SNPs horen. Vervolgens is het mogelijk om te kijken welke genen het vaakst geassocieerd worden met de uitkomstmaat en hoe groot de toename van het risico is ("odds ratio"). Daarnaast kan deze selectie van genen gebruikt worden om te onderzoeken bij welke biologische processen de genen behoren op basis van beschikbare databases (bijvoorbeeld pijn genen database of gene ontologie) [5, 6]. Dit geeft verder inzicht in welke processen eventueel betrokken zijn bij de aandoening. En dit zal vervolgens leiden tot nieuwe

inzichten over het ontstaan van de aandoening, mogelijke nieuwe behandelingsopties geven of nauwkeurige predictie van hoog risico patiënten opleveren.

Het vinden van SNPs die geassocieerd zijn met de uitkomstmaat kunnen een rol spelen in het identificeren van individuen die een risico hebben op het ontwikkelen van een bepaalde ziekte. Het toevoegen van SNPs kan

leiden tot een significante verbetering van predictiemodellen en daardoor ondersteuning bieden bij preventie van ziektes.

Een van de belangrijkste punten bij een GWAS is het repliceren van de gevonden resultaten in verschillende patiëntpopulaties. Het eenmalig vinden van SNPs die geassocieerd zijn met een bepaalde uitkomstmaat zegt weinig. Door de grote hoeveel-

heid SNPs die getest worden is de kans op een fout positieve SNP erg groot. Wanneer verschillende studies dezelfde resultaten weergegeven worden de resultaten overtuigender. Dit zal kunnen leiden tot nieuw klinisch relevant farmacologisch onderzoek naar behandeling van de aandoening als wel versterking van de huidige predictie modellen [7].

#### REFERENTIES

1. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J., et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461(7265): 747-53.
2. Balding D.J. A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat Rev Genet* 2006; 7(10): 781-91.
3. Herold C., Steffens M., Brockschmidt F.F., Baur M.P., Becker T. INTERSNP: genome-wide interaction analysis guided by a priori information. *Bioinformatics* 2009; 25(24): 3275-81.
4. Hoofwijk D.M.N., van Reij R.R.I., Rutten B.P., Kenis G., Buhre W.F., Joosten E.A. Genetic polymorphisms and their association with the prevalence and severity of chronic postsurgical pain: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 2016; 117(6): 708-19.
5. LaCroix-Fralish M.L., Ledoux J.B., Mogil J.S. The Pain Genes Database: An interactive web browser of pain-related transgenic knockout studies. *Pain* 2007; 131(1): 3. e1-3. e4.
6. Eden E., Navon R., Steinfeld I., Lipson D., Yakhini Z. GOrilla: a tool for discovery and visualization of enriched GO terms in ranked gene lists. *BMC bioinformatics* 2009; 10(1): 48.
7. Manolio T.A. Bringing genome-wide association findings into clinical use. *Nat Rev Genet* 2013; 14(8): 549-58.