

Horner-syndroom

Het beste diagnostische farmacon bij een patiënt met verdenking op Horner-syndroom.

Cocaïne versus apraclonidine



Gort, M.

marlous.gort@student.hu.nl

Looijen, S.C.

sophie.looijen@student.hu.nl

Optometrie, UVO

04-06-2012

Samenvatting

Doel:	Patiënten met Horner-syndroom presenteren zich meestal met de symptomen miosis, ptosis, anhidrosis en iris heterochromie. Horner-syndroom kan op alle leeftijden voorkomen. De diagnose van het Horner-syndroom wordt gesteld met diagnostische druppels. Als gouden standaard worden cocaïnedruppels gebruikt. Er zijn recente studies naar diagnostiek met apraclonidinedruppels. In deze studie kijken we of cocaïne te vervangen is door apraclonidine voor de diagnostiek van het Horner-syndroom.
Methode:	Een literatuurstudie met behulp van de databanken Academic Search Premier, Pubmed en ScienceDirect.
Resultaat:	De artikelen over apraclonidine laten meestal een omkering van de anisocorie zien. Bij de meeste patiënten die met behulp van cocaïne werden onderzocht bleef de aangedane pupil klein. Enkele systemische bijwerkingen werden gemeld na het gebruik van apraclonidine. Bij de cocaïnedruppels werd er bij enkele patiënten met een donkere iriskleur een verminderde invloed op de pupildiameter gemeld.
Conclusie:	Apraclonidine zou een goede druppel kunnen zijn voor de diagnostiek van het Horner-syndroom.

Abstract

Purpose:	A patient with Horner syndrome usually presents with the symptoms miosis, ptosis, anhidrosis and iris heterochromia. Horner syndrome can occur at all ages. Diagnosing Horner syndrome should be done with eye drops. Cocaine drops are used as a golden standard. Recent studies suggest apraclonidine as an alternative. In this study we want to analyze whether apraclonidine can replace cocaine in diagnosing Horner syndrome.
Method:	A literature study wherefore we used the databases Academic Search Premier, Pubmed and ScienceDirect.
Results:	The articles about apraclonidine showed reversal of anisocoria after the drops in most of the patients. The articles about cocaine mostly showed miosis of the pupil of the affected eye after instilling the drops. Some side effects were reported after using apraclonidine. With regard to patients with a dark iris color, the influence of cocaine on the pupil diameter was significantly less compared with patients who have a lighter iris color.
Conclusion:	Apraclonidine could be a good drop in diagnosing Horner syndrome.

Figuur 1. Horner-syndroom OS; miosis, ptosis en iris heterochromie (Pérez Íñigo et al., 2009).

Figuur 2. Na 1% apraclonidine; omkering anisocorie en vermindering ptosis (Pérez Íñigo et al., 2009).

Inleiding

Horner-syndroom wordt veroorzaakt door een verstoring van de sympathische innervatie van het oog en gezicht (Meira *et al.*, 2009). Deze verstoring kan veroorzaakt worden door veel verschillende aandoeningen, die uiteen lopen van idiopathisch tot aan een longtoptumor (Kanski, 2007). Hierdoor is een snelle diagnose en mogelijke behandeling vaak noodzakelijk (Meira *et al.*, 2009).

Meestal presenteert het Horner-syndroom zich unilateraal (Kanski, 2007). De klassieke kenmerken zijn: anisocorie (Figuur 3), ptosis (Figuur 4) en anhidrosis (Bacal *et al.*, 2004). Iris heterochromie (Figuur 3) manifesteert zich bij sommige patiënten (Kanski, 2007).



Figuur 3. Iris heterochromie en anisocorie
(<http://www.atlasophthalmology.com/atlas/photo.jsf?node=5821&locale=en>)



Figuur 4. Ptosis bovenooglid OD
(<http://www.atlasophthalmology.com/atlas/photo.jsf?node=5030&locale=en>)

Naar aanleiding van een patiënt met mogelijk Horner-syndroom tijdens de oogheelkundige stage van Sophie, zijn wij op het idee gekomen om onze scriptie hierover te schrijven.

Tijdens het zoeken naar meer informatie kwamen we erachter dat oogdruppels gebruikt worden om de diagnose en locatie van het Horner-syndroom vast te stellen. Cocaïne wordt al meer dan dertig jaar gebruikt voor de diagnostiek van het Horner-syndroom en hydroxyamfetamine om de locatie van de laesie te bepalen (Smit, 2010). Sinds kort wordt er onderzoek gedaan naar andere farmaca die mogelijk ook het Horner-syndroom kunnen diagnosticeren en lokaliseren. Apraclonidine heeft een gelijke waarde aan cocaïne in het stellen van de diagnose. Aangezien apraclonidine makkelijker beschikbaar is zou dit een goed eerstelijns farmacon kunnen zijn (Smit, 2010). Apraclonidine is oorspronkelijk bedoeld voor het verlagen van de intraoculaire druk (Kocabora *et al.*, 2009). Naast hydroxyamfetamine wordt recent gebruik gemaakt van fenylefrine om de locatie van de laesie te bepalen (Smit, 2010).

Omdat het bevestigen van de diagnose allereerst belangrijk is en vervolgens de locatie, willen wij onderzoeken welk farmacon het beste geschikt is voor de diagnostiek, cocaïne- of apraclonidinedruppels.

Onze hoofdvraag luidt als volgt:

Wat is het beste diagnostische farmacon bij een patiënt met verdenking op Horner-syndroom, cocaïne- of apraclonidinedruppels?

Om de hoofdvraag te beantwoorden hebben wij de volgende deelvragen opgesteld:

- Wat is het Horner-syndroom?
- Wat is de etiologie van het Horner-syndroom?
- Wat zijn de huidige onderzoeken om het Horner-syndroom te diagnosticeren?
- Wat zijn cocaïnedruppels en wat is de werking in het diagnosticeren van het Horner-syndroom?
- Wat is het effect van cocaïnedruppels op het gezonde oog?
- Wat zijn de resultaten van cocaïnedruppels in het diagnosticeren van het Horner-syndroom?
- Wat zijn apraclonidinedruppels en wat is de werking in het diagnosticeren van het Horner-syndroom?
- Wat is het effect van apraclonidinedruppels op het gezonde oog?
- Wat is het effect van apraclonidinedruppels op de intraoculaire druk van het aangedane oog?
- Wat zijn de resultaten van apraclonidinedruppels in het diagnosticeren van het Horner-syndroom?

Materiaal en methode

Materiaalverzameling

De wetenschappelijke artikelen hebben wij gezocht in drie databanken, namelijk Academic Search Premier, Pubmed en ScienceDirect, geopend op 02-02-2012. Wij hebben met verschillende zoektermen gezocht (Tabel 1). Ook hebben wij in de literatuurlijsten van reeds gevonden artikelen gekeken om zo titels te selecteren van mogelijk relevante artikelen. Bovendien hebben we gebruik gemaakt van informatie uit boeken.

Databank	Zoekterm	Hits	HU-hits
Academic Search Premier	Horner syndrome	312	-
	Apraclonidine	45	-
	Horner's syndrome	216	-
	Cocaine test horner	1	-
Pubmed	Horner syndrome AND cocaine	68	8
	Horner syndrome	1867	280
	Apraclonidine	403	64
	Horner syndrome AND apraclonidine	35	6
	Acquired horner syndroom	1867	280
	Horner syndrome test	94	16
ScienceDirect	Horner syndrome	42	-
	Horner's syndrome	17	-
	Cocaine test horner	7	-
	Apraclonidine	50	-
	Horner syndrome apraclonidine	8	-

Tabel 1. Zoekstrategie.

Selectiecriteria

Wij hebben de artikelen die relevant zijn voor onze vraagstelling geselecteerd op basis van een aantal door ons opgestelde criteria (Tabel 2). Aan de hand van deze criteria werden de artikelen geïncludeerd en geëxcludeerd in ons onderzoek.

Inclusiecriteria	Exclusie criterium
Artikelen over apraclonidine vanaf 2000	Artikelen die ingaan op de resultaten van de werking van hydroxyamfetamine en fenylefrine
Artikelen over cocaïne alle jaartallen	
Alle leeftijden	
Alle etnische afkomsten	
Ook de acuut ontstane casussen	
Engelstalige artikelen	

Tabel 2. Selectiecriteria.

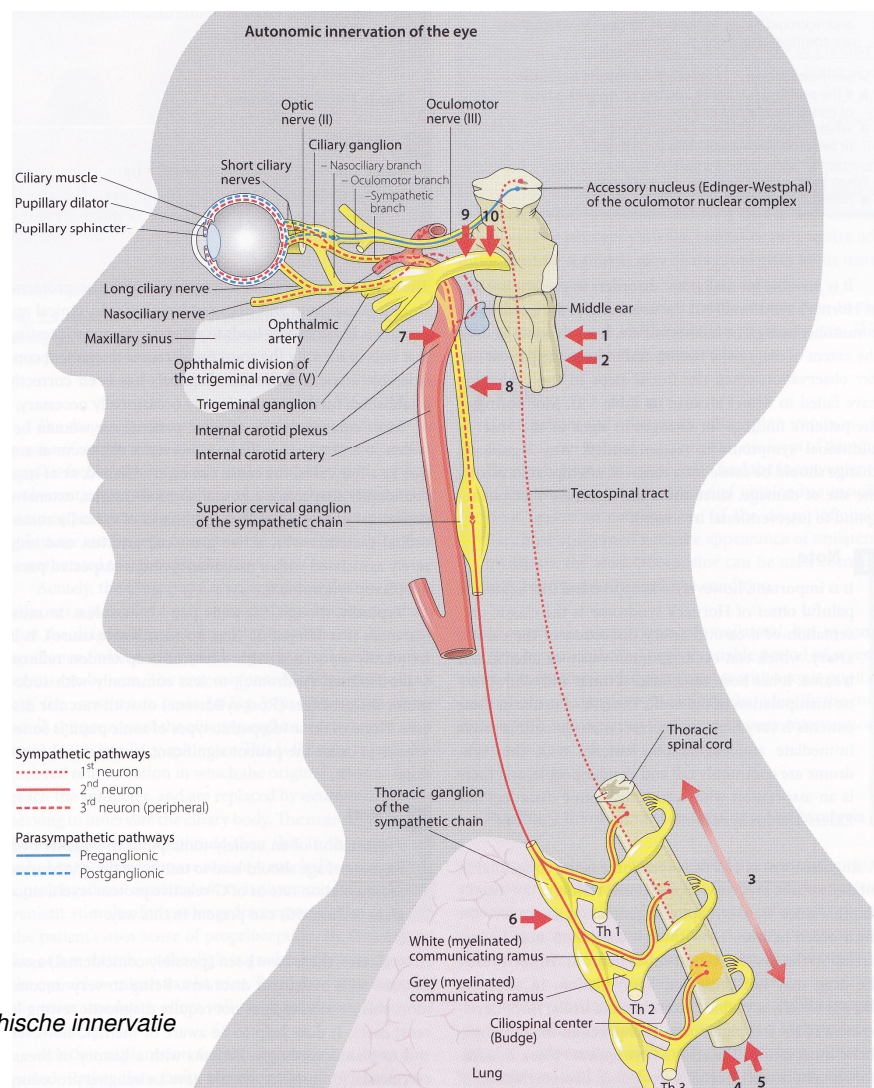
Horner-syndroom

Wat is het Horner-syndroom?

Bij een patiënt met het syndroom van Horner is er sprake van verlies van het gedeelte dat het sympathische deel van het oog innerveert. Dit leidt tot verlies in functie van alle gedeelten van het oog die sympathisch geïnnerveerd worden (Schiefer *et al.*, 2007). Het betreft meestal bij patiënten de unilaterale vorm (Kanski, 2007).

Sympathische innervatie van het oog verloopt via drie orden neuron en verdeelt het Horner-syndroom in verschillende typen (Figuur 5).

1. Centraal Horner-syndroom; 1^e orde neuron (Friedman, Kaiser, 2009)
Daalt van de posteriore hypothalamus naar de hersenstam en eindigt in het centrum van Budge (Kanski, 2007).
2. Pre-ganglionair Horner-syndroom; 2^e orde neuron (Friedman, Kaiser, 2009)
Loopt van het centrum van Budge langs de longtop naar het ganglion cervicale superior in de nek (Kanski, 2007).
3. Post-ganglionair Horner-syndroom; 3^e orde neuron (Friedman, Kaiser, 2009)
Stijgt langs de halsslagader, treedt de sinus cavernous binnen en voegt zich samen met de nervus trigeminus (Kanski, 2007).



Figuur 5. Anatomie van de sympathische innervatie van het oog (Schiefer *et al.*, 2007).

Een patiënt met het Horner-syndroom presenteert zich meestal met een trias aan symptomen, namelijk miosis, ptosis en anhidrosis. Er is sprake van miosis van het aangedane oog, de pupil reageert nog wel op licht (Schiefer *et al.*, 2007) en de anisocorie wordt groter in het donker. De anisocorie neemt toe in het donker doordat de gezonde pupil wordt aangezet tot dilatatie door activatie van de m. dilatator pupillae en de Horner-pupil door de structuren van de iris. Hierdoor dilateert de Horner-pupil wel, maar erg langzaam en slechter (Timothy, Corbett, 2000). Bij ongeveer 90% van de patiënten is een ptosis van de palpebra superior aan de aangedane kant te zien, door zwakte van de m. tarsalis superior (Schiefer *et al.*, 2007). De ptosis is meestal 1-2 mm (Kanski, 2007). Ook is er bij een aantal patiënten elevatie van de palpebra inferior te zien (Schiefer *et al.*, 2007), door zwakte van de m. tarsalis inferior (Kanski, 2007). Hierdoor lijkt het of de patiënt een enophthalmus heeft (Schiefer *et al.*, 2007). Anhidrosis is alleen aanwezig als de laesie onder het ganglion cervicale superior ligt, omdat de vezels die de huid van het gezicht innervieren langs de vertakkingen van de halsslagader lopen. In sommige gevallen is er ook sprake van iris heterochromie (Kanski, 2007).

Etiologie

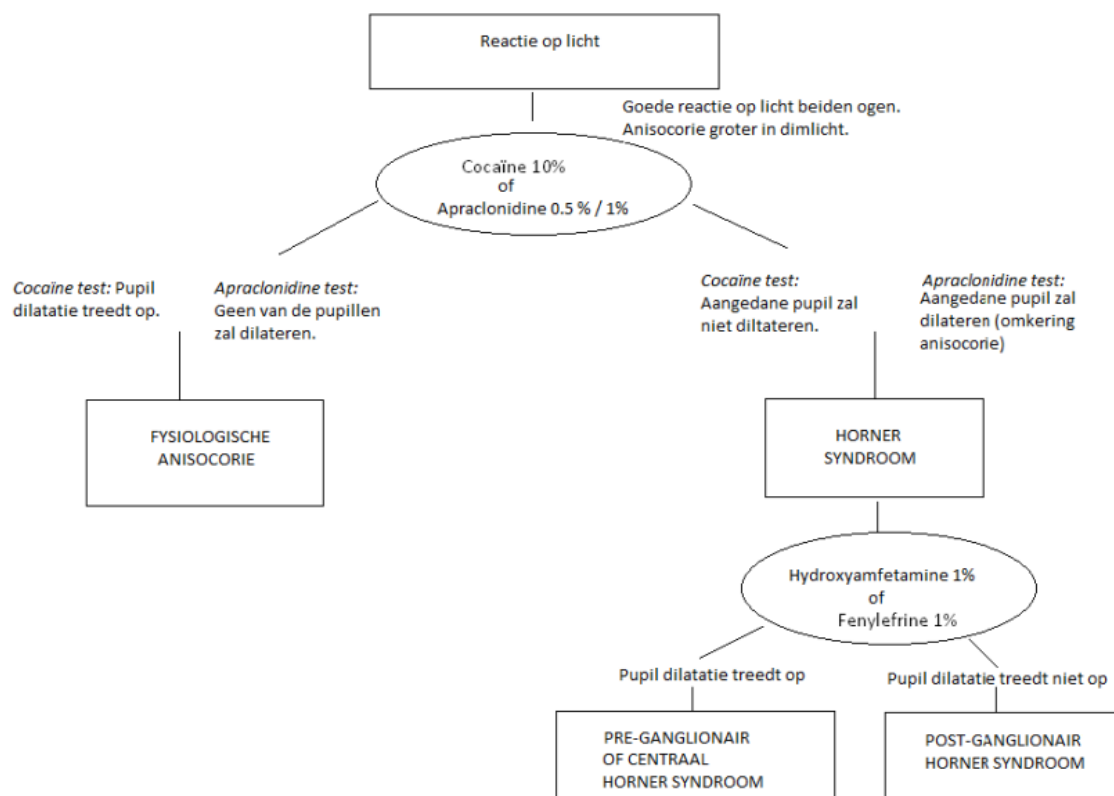
Congenitaal Horner-syndroom is meestal idiopathisch of wordt veroorzaakt door trauma bij de geboorte. Verworven Horner-syndroom bij kinderen manifesteert zich vaak na een operatie. Andere oorzaken kunnen een neuroblastoom of laesies aan de hersenstam zijn (Bacal *et al.*, 2004). Verworven Horner-syndroom bij een volwassene kan meerdere oorzaken hebben (Tabel 3) (Kanski, 2007).

Oorzaken van het Horner-syndroom
1. Centraal Horner-syndroom
Hersenstam laesies(vasculair, tumor of demyelinisatie)
Syringomyelie(aantasting ruggenmerg)
Wallenberg syndroom(beroerte)
Ruggenmerg tumor
Diabetische autonome neuropathie
2. Pre-ganglionair Horner-syndroom
Longtoptumor
Keelslagader of keelader aneurysma en dissectie(scheur in de wand van de ader)
Laesies aan de nek(klieren, trauma, post operatie)
3. Post-ganglionair Horner-syndroom
Cluster hoofdpijn
Interne keelslagader dissectie
Nasopharynx tumor
Otitis media(middenoorontsteking)
Sinus cavernous massa

Tabel 3. Oorzaken verworven Horner-syndroom (Kanski, 2007).

Huidige diagnostische onderzoeken

Er worden voor het diagnosticeren van het Horner-syndroom verschillende soorten farmaca gebruikt (Figuur 6). Cocaïne wordt al langer dan dertig jaar gebruikt voor het diagnosticeren van het Horner-syndroom. Recentelijk wordt ook apraclonidine gebruikt voor de diagnostiek (Smit, 2010).



Figuur 6. Stroomschema diagnostiek (Smit, 2010; Ehlers, Shah, 2008).

Om de locatie van de laesie bij het Horner-syndroom vast te stellen, zijn dit 1% hydroxyamfetamine en 1% fenylefrine (Smit, 2010).

Hydroxyamfetamine(Paredrine) is een farmacon dat wordt gebruikt om de locatie van de laesie te bepalen. Vroeger was dit farmacon makkelijk te verkrijgen, maar tegenwoordig is dit moeilijk. Wanneer hydroxyamfetamine toegediend wordt als er sprake is van een centrale of pre-ganglionaire laesie zal er geen of een onvolledige dilatatie van de pupillen optreden. Dit komt doordat het post-ganglionaire neuron beschadigd is en er daardoor geen of een vermindering van norepinefrine afgifte is. Bij het toedienen van hydroxyamfetamine bij een post-ganglionaire laesie zal de Horner-pupil dilateren, omdat het post-ganglionaire neuron niet beschadigd is (Smit, 2010).

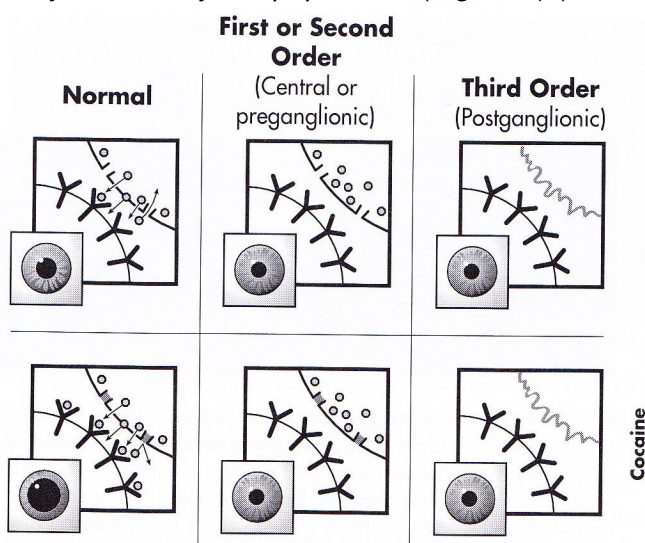
Ook 1% fenylefrine wordt gebruikt om de locatie van de laesie te bepalen. De grootte van de denervatie heeft invloed op de gevoeligheid voor fenylefrine. Hierdoor kan het lastig zijn om laesies die zich pre-ganglionair bevinden te onderscheiden van gedeeltelijke post-ganglionaire laesies. Bij fenylefrine zal er eveneens bij een pre-ganglionaire of centrale laesie geen dilatatie optreden van de pupillen en bij een post-ganglionaire laesie zal de aangedane pupil dilatateren. Door zijn betere beschikbaarheid lijkt het een goed alternatief te zijn voor hydroxyamfetamine (Smit, 2010).

Cocaïne oogdruppels

Wat zijn cocaïnedruppels en wat is de werking?

Een cocaïnedruppel is een indirect sympathicomimeticum (Freedman, Brown, 2005). Cocaïnedruppels zijn er in concentraties van 2% tot 10% (Kocabora *et al.*, 2009).

Norepinefrine is de neurotransmitter van het sympathische derde orde neuron en de m. dilatator pupillae. Bij een patiënt met gezonde ogen is er een constante vrijlating van norepinefrine, doordat er sprake is van een sympathische tonus. De hoeveelheid norepinefrine wordt continue laag gehouden doordat er heropname van de stof is door het presynaptische station. Als er cocaïnedruppels worden gegeven zorgt dit ervoor dat deze heropname wordt geblokkeerd. Doordat norepinefrine niet meer opgenomen kan worden, ontstaat er een hoge concentratie norepinefrine in de synapsen (Timothy, Corbett, 2000). Normaal zorgt norepinefrine ervoor dat de α_1 receptoren in de m. dilatator pupillae geactiveerd worden en er een pupildilatatie ontstaat (Freedman, Brown, 2005). Bij een patiënt met het Horner-syndroom is er geen sprake van een sympathische tonus waardoor er geen norepinefrine wordt vrijgelaten en de concentratie in de synapsen laag blijft. Cocaïnedruppels hebben bij deze patiënten geen invloed op de heropname van norepinefrine, omdat de concentratie al laag is (Figuur 7). Bij een patiënt met het Horner-syndroom blijft de pupil nauw (Figuur 8) (Timothy, Corbett, 2000).



Figuur 7. Werking cocaine (Timothy, Corbett, 2000).



Figuur 8. A; Horner-syndroom OS. B; Na 10% cocaïne, de aangedane pupil blijft nauw (Antonio-Santos et al., 2005).

Effect op het gezonde oog

Bij blanke patiënten zonder oogheelkundige aandoeningen veroorzaakt toediening van 10% cocaïne een symmetrische pupildilatatie van gemiddeld 1,23 mm. Deze patiënten kregen in beide ogen twee druppels 10% cocaïne toegediend, gescheiden door vijf minuten. Dit was vast te stellen bij 20 van de 24 (83,3%) patiënten. Bij de andere vier patiënten (16,7%) was er sprake van een asymmetrisch pupilvergroting. Deze asymmetrische dilatatie was bij evaluatie na twintig minuten bij geen van de patiënten groter dan 0,5 mm. Bij deze groep was een gemiddelde pupildilatatie van 1,25 mm te zien (Friedman *et al.*, 1984).

Bij zeven donker getinte patiënten vond er ook evaluatie van de 10% cocaïnedruppels plaats na twintig minuten. Ook hier kreeg men in beide ogen twee druppels 10% cocaïne, gescheiden door vijf minuten. Bij deze groep was een gemiddelde dilatatie van 0,21 mm waarneembaar, welke niet noemenswaardig is (Friedman *et al.*, 1984).

Ook is een andere groep patiënten met gezonde ogen onderzocht, waarbij men keek naar de juiste evaluatie tijd. In deze groep werden drie blanke en drie donker getinte mensen

onderzocht. Hierbij is wederom te zien dat er bij de blanke patiënten veel meer pupildilatatie is. Rond veertig minuten is de dilatatie bij beide groepen op zijn hoogtepunt en hierna neemt deze af (Friedman *et al.*, 1984).

Uit een ander onderzoek blijkt dat na het toedienen van twee druppels 5% cocaïne, gescheiden door één minuut, de wachttijd 30-40 minuten het beste is (Tabel 4). De meeste pupillen bereiken hierna hun maximale dilatatie. Bij gezonde ogen treedt gemiddeld een dilatatie op van 1,65 mm. Ook hierbij komt naar voren dat mensen met een donkere iriskleur een verminderde dilatatie van 0,3 mm of minder hebben op cocaïnedruppels (Wiel, Gijn, 1986).

Time (min)	Mean pupillary diameter (mm)	Cumulative number of pupils having attained maximal dilatation	Cumulative number of pupils narrowing after maximal dilatation
0	2,8	0	0
10	3,4	0	0
20	4,1	4	0
30	4,3	12	0
40	4,3	19	3
50	4,2	20	8
60	4,0	20	15

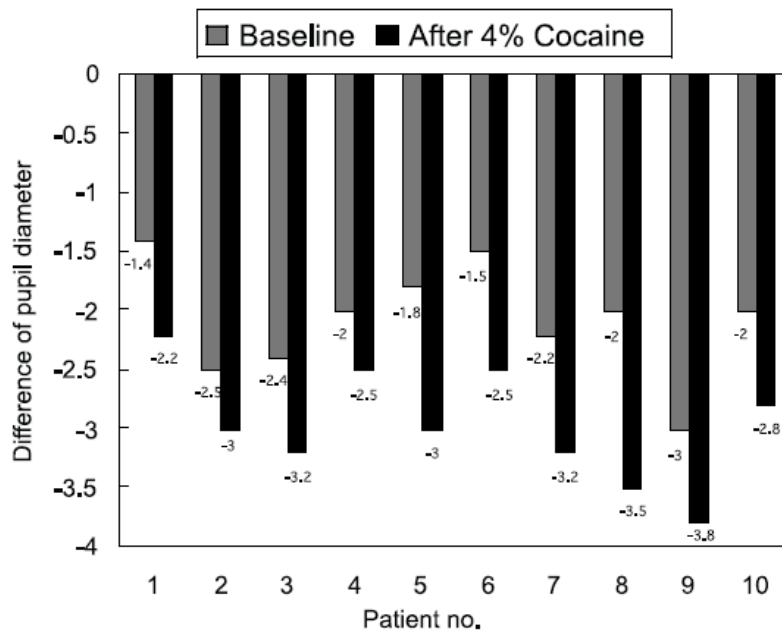
Tabel 4. Pupildilatatie na 5% cocaïne (Wiel, Gijn, 1986).

Er is gebleken dat bepaalde farmaca zich binden aan de melanine in het oog. Hierdoor dient er bij personen met een donkere iriskleur rekening gehouden te worden met de concentratie en of er met tussenpozen gedruppeld moet worden. Doordat de farmaca zich aan de melaninekorrels in het oog binden duurt de inwerking langer bij deze personen. Door de melaninebinding zal de werkingsduur wel langer aanhouden (Luiten, 2009).

Resultaten cocaïnedruppels in diagnostiek Horner-syndroom

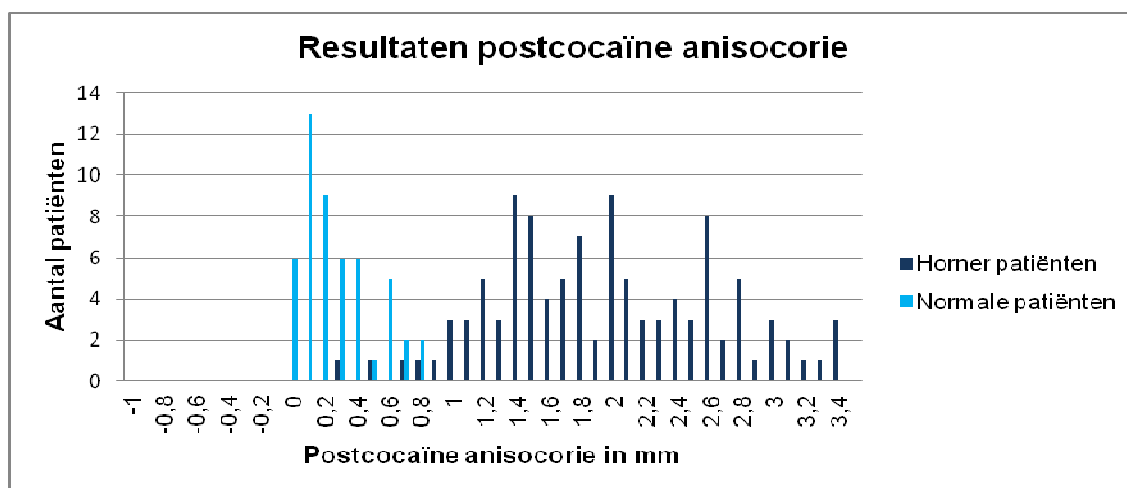
Cocaïnedruppels zullen bij een patiënt met Horner-syndroom een vergroting van de normale pupil laten zien en geen vergroting van de aangedane pupil.

Bij kinderen vond er onderzoek plaats met behulp van 4% cocaïnedruppels. Er werden tien patiënten in een leeftijd van 1,2 tot 18 jaar onderzocht. Alle patiënten hadden een unilaterale miosis die meer uitgesproken was in gedempt licht, een ptosis van de palpebra superior en bij zes patiënten was er iris heterochromie waarneembaar. De kinderen kregen 0,5% apraclonidine en 4% cocaïne gedruppeld, gescheiden door één week. Bij toediening van de druppels werden de traanpunten drie minuten door de ouders dicht gehouden om systemische absorptie te verminderen. Evaluatie vond plaats na één uur. Bij de resultaten is te zien dat de anisocorie voor de druppels 2,08 mm was met een standaarddeviatie van $\pm 0,48$ mm. De anisocorie na de druppels was -2,97 mm met een standaarddeviatie van $\pm 0,49$ mm. Het verschil in anisocorie voor en na de druppels was significant met een p-waarde van 0,0047. Alle patiënten hadden een meer uitgesproken anisocorie na de druppels (Grafiek 1) (Chen *et al.*, 2006, 22(3)).

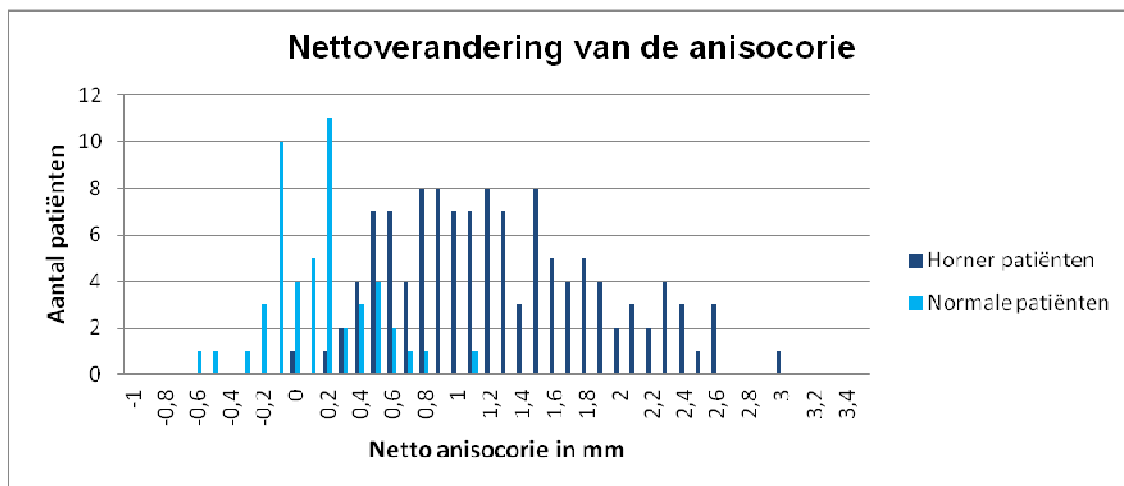


Grafiek 1. Anisocorie voor en na 4% cocaïnedruppels (Chen et al., 2006, 22(3)).

Bij volwassen patiënten vond er onderzoek plaats met behulp van 10% cocaïnedruppels. Het ging hierbij om 119 blanke patiënten met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar en een controlegroep van 50 patiënten zonder oogheelkundige aandoeningen. Alle patiënten kregen één druppel 10% cocaïne toegediend en na 50-60 minuten vond er evaluatie plaats. Er is bij de resultaten van de postcocaïne anisocorie een duidelijke scheiding tussen de Horner- en controlegroep te zien, echter met een kleine overlap. Dit verschil is beter te zien in de grafiek waar alleen de postcocaïne anisocorie gemeten is (Grafiek 2), ten opzichte van de grafiek waar de netto verandering van de anisocorie af te lezen is (Grafiek 3) (Kardon et al., 1990).



Grafiek 2. Resultaten postcocaïne anisocorie (Kardon et al., 1990).



Grafiek 3. Nettoverandering van de anisocorie (Kardon *et al.*, 1990).

De postcocaine anisocorie liet een grotere variatie zien bij de patiënten in de Horner groep. Dit wekt de suggestie dat de klinische signalen van Horner-syndroom zichtbaar kunnen zijn als de schade aan de oculosympathische banen incompleet is. Het kan zijn dat gedeeltelijke schade een gedeeltelijke cocaïne mydriasis veroorzaakt (Kardon *et al.*, 1990).

De gemiddelde dilatatie in de Horner groep was 1,96 mm met een standaarddeviatie van $\pm 0,8$ mm. De gemiddelde dilatatie in de controlegroep was 1,84 mm met een standaarddeviatie van $\pm 0,8$ mm. Het verschil tussen beide groepen bleek niet noemenswaardig (Kardon *et al.*, 1990).

In de artikelen over cocaïne werden geen bijwerkingen gemeld. Uit literatuur blijkt dat deze er wel zijn, enkele van deze bijwerkingen zijn:

- Cornea epitheel veranderingen
- Hyperaemie, oculaire pijn, brandend gevoel
- Conjunctivale vasoconstrictie
- Nervositeit, bradycardie, astma en stuiptrekkingen (Fraunfelder, Fraunfelder, 2001).

Als bij een patiënt het Horner-syndroom wordt vastgesteld, zullen er farmacologische testen moeten worden uitgevoerd om de locatie van de laesie te bepalen. Verdere farmacologische testen voor het bepalen van de locatie kunnen 24-48 uur na de cocaïne test uitgevoerd worden (Chen *et al.*, 2006, 22(3)).

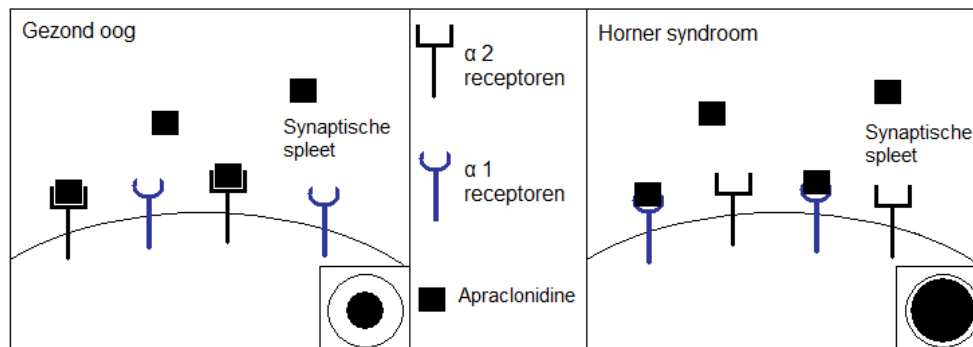
Apraclonidine oogdruppels

Wat zijn apraclonidinedruppels en wat is de werking?

Apraclonidine (lopidine) wordt gebruikt voor het verlagen van de intraoculaire druk na argon laser trabeculoplastiek. De intraoculaire druk wordt verlaagd door vermindering van de kamerwaterproductie door het effect van apraclonidine op de α_2 receptoren (Morales *et al.*, 2000). Bij een patiënt met het syndroom van Horner is er afwezigheid van activiteit van de α_2 receptoren in het aangedane oog. Normaal zorgen α_2 receptoren dat de hoeveelheid norepinefrine dat in de synaptische spleet komt laag gehouden wordt. Doordat deze hoeveelheid norepinefrine laag is, ontstaat er geen effect op de pupilgrootte van het gezonde

oog. Bij een patiënt met het Horner-syndroom treedt hypergevoeligheid van de α_1 receptoren in de m. dilatator pupillae op. Apraclonidine reageert in een gezond oog op α_2 receptoren, maar is uniek omdat het ook een zwakke reactie op α_1 receptoren kan hebben.

Apraclonidine stimuleert in een gezond oog de α_2 receptoren die ervoor zorgen dat de hoeveelheid norepinefrine in de synaptische spleet laag gehouden wordt, waardoor er geen dilatatie optreedt. Doordat bij het aangedane oog geen activiteit van de α_2 receptoren is, maar een hypergevoeligheid op α_1 receptoren zijn de α_1 receptoren in staat om een mydriasis te activeren. Hierdoor wordt de aangedane pupil groter (Figuur 9+10) (Brown *et al.*, 2003).



Figuur 9. Werking apraclonidine.



Figuur 10. A; Horner-syndroom OS. B; 30 minuten na 0,5% apraclonidine, omkering anisocorie en correctie ptosis (Freedman, Brown, 2005).

Effect op het gezonde oog

Een groep gezonde patiënten zonder oogheelkundige aandoeningen werd onderzocht met behulp van 1% apraclonidine. Hierbij werden zeven patiënten met een bruine iris en zeven patiënten met een lichte iris onderzocht. Elke patiënt kreeg in één oog een druppel 1% apraclonidine. Er was in dit onderzoek sprake van een duidelijk ontstane anisocorie na de druppels. Bij het oog dat de druppels kreeg ontstond er na donker adaptatie een significante miosis van gemiddeld 0,309 mm na dertig minuten ($p=0,001$) en van gemiddeld 0,277 mm na één uur ($p=0,012$). Het oog dat geen druppels kreeg bleef vrijwel stabiel in pupilgrootte en de anisocorie stabiliseerde na één uur, waarna er geen sprake was van een noemenswaardige invloed op de pupildiameter. Evaluatie van de druppels kan het beste plaatsvinden na 30-60 minuten omdat er dan sprake is van een significante waarde (Cambron *et al.*, 2011).

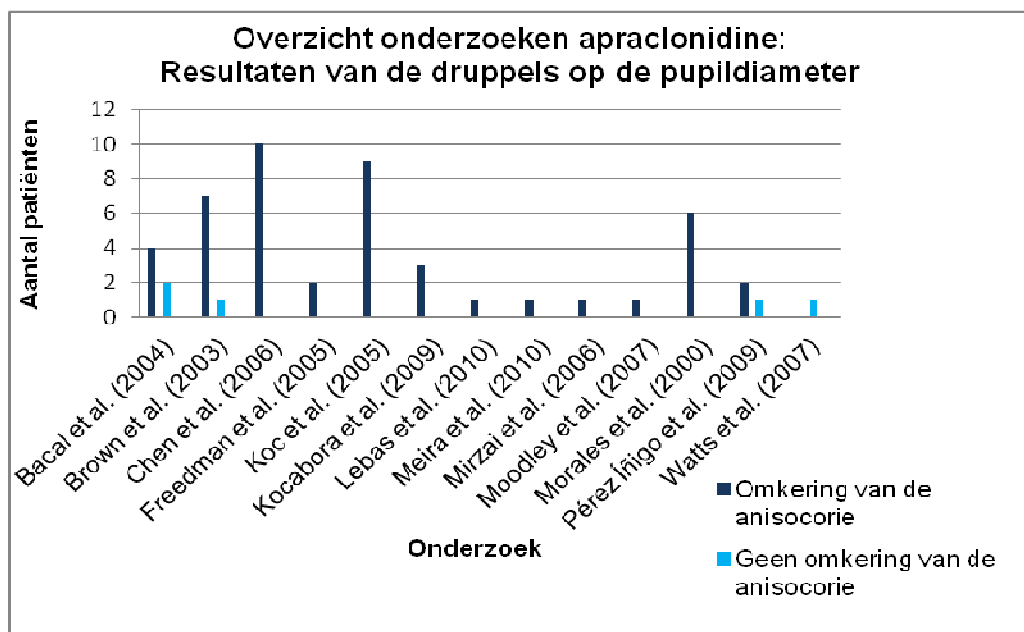
Effect van apraclonidinedruppels op de intraoculaire druk van het aangedane oog

Morales *et al.* (2000) hebben ook gekeken naar de invloed van 1% apraclonidine op de intraoculaire druk van het gezonde en aangedane oog. De oogdruk werd bepaald met de

Goldmann applanatie tonometer. De gemiddelde intraoculaire druk in het aangedane oog voor de druppels was 16,3 mmHg met een standaarddeviatie van 1,5 en in het normale oog 16,7 mmHg met een standaarddeviatie van 1,0. Na de druppels vond er evaluatie plaats na 1, 2, 3 en 4 uur. Hieruit bleek dat apraclonidine ipsilateraal voor een beduidende verlaging van de intraoculaire druk zorgde. Dit gebeurde zowel in het aangedane als normale oog. De maximale ipsilaterale verlaging bij patiënten uit de Horner- groep was 5,8 mmHg met een standaarddeviatie van 1,0. De verlaging in de normale ogen was 5,2 mmHg met een standaarddeviatie van 0,8. Het blijkt dat de verlaging van de intraoculaire druk bij de aangedane ogen groter is met een grotere range. Als er gedruppeld werd in het gezonde oog was er sprake van een duidelijke contralaterale intraoculaire druk verlaging van het oog met Horner-syndroom (Morales *et al.*, 2000).

Resultaten apraclonidinedruppels in diagnostiek Horner-syndroom

Bij de meeste patiënten is een omkering van de anisocorie te zien na toediening van apraclonidinedruppels (Grafiek 4). Bij enkele van de patiënten is dit niet het geval, mogelijk omdat deze patiënten uiteindelijk geen Horner-syndroom hadden.



Grafiek 4. Overzicht onderzoeken en hun resultaten op de anisocorie.

Bij sommige patiënten met een grotere anisocorie was er sprake van een grotere omkering. Wellicht doordat het Horner-syndroom al langer aanwezig is en hierdoor een hogere hypersensitiviteit ontstaat (Brown *et al.*, 2003). Wanneer bij een patiënt deze hypersensitiviteit niet volledig is kan dit een vals-negatieve diagnose geven (Kocabora *et al.*, 2009). Bij patiënten met recent ontstaan Horner-syndroom is er geen sprake van deze overgevoeligheid waardoor diagnosticeren met apraclonidine wordt afgeraden (Pérez-Iñigo *et al.*, 2009). Bij negatieve uitslagen uit de apraclonidine test is het verstandig om opnieuw te diagnosticeren met cocaïnedruppels (Kocabora *et al.*, 2009; Meira *et al.*, 2009; Pérez-Iñigo *et al.*, 2009; Moodley, Spooner, 2007).

In zes onderzoeken is een verbetering of correctie van de ptosis waarneembaar. Dit werd alleen waargenomen in de onderzoeken waarbij 0,5% apraclonidine werd gebruikt (Meira *et*

al., 2010; Kocabora *et al.*, 2009; Moodley, Spooner, 2007; Mirzai, Baser, 2006; Freedman, Brown, 2005; Koc *et al.*, 2005).

Apraclonidine wordt gebruikt in de concentraties 0,5% en 1%, waarbij 0,5% de voorkeur heeft. Deze concentratie levert minder bijwerkingen op (Pérez Íñigo *et al.*, 2009), voornamelijk bij kinderen (Bacal *et al.*, 2004).

Bijwerkingen van apraclonidine kunnen een branderig gevoel, plaatselijke hyperaemie en droog gevoel van de mond zijn. Minder vaak voorkomend zijn: vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid en veranderingen van het hartritme en spijsverteringskanaal (Pérez Íñigo *et al.*, 2009). Bij kinderen jonger dan zes maanden is de bloed hersenbarrière nog niet volledig volgroeid waardoor verschillende bijwerkingen kunnen optreden, zoals lethargie en bradycardie. Bij kinderen ouder dan zes maanden waarbij apraclonidine is gebruikt zijn geen bijwerkingen opgetreden (Lebas *et al.*, 2010). Wanneer het gebruik bij kinderen jonger dan zes maanden vereist is moeten deze kinderen minimaal twee uur na toediening onder toezicht blijven (Watts *et al.*, 2007).

In sommige gevallen werden er bijwerkingen van de druppels gemeld. Er werd gemeld dat een jongetje van zes maanden na de druppels een stuk slaperiger was dan normaal. Deze symptomen verdwenen aan het einde van de dag (Bacal *et al.*, 2004). Bij 5 patiënten werd er conjunctiva hyperaemie waargenomen (Chen *et al.*, 2006). Bij een meisje van vijf maanden werd de perioculaire huid bleek en het meisje leek extreem vermoeid. Twee uur na het toedienen van 1% apraclonidine ontstond er lethargisch gedrag, bradycardie, een oppervlakkige ademhaling, een bloeddruk van 115/85 en een zuurstof hoeveelheid van 80% in haar bloed. De situatie stabiliseerde acht uur na het toedienen van de druppels (Watts *et al.*, 2007).

De evaluatietijden varieerden tussen de 30 minuten en vier uur. Zoals eerder beschreven zal de beste evaluatietijd tussen de 30 en 60 minuten zijn, er is dan sprake van een significante waarde in de omkering van de anisocorie (Cambron *et al.*, 2011).

Het duurt zeven tot veertien dagen voordat apraclonidine uitgescheiden is uit het lichaam (Chen *et al.*, 2006, 22(3)).

Sensitiviteit en specificiteit van de testen

De termen sensitiviteit en de specificiteit zeggen iets over de betrouwbaarheid van een test. De sensitiviteit is de kans op een positieve uitkomst van een test en de specificiteit is de kans op een negatieve uitkomst, beide uitgedrukt in procenten. Als de test een hoge sensitiviteit heeft zijn er weinig vals-negatieven en is er sprake van een hoge betrouwbaarheidsgraad. Het is voor de betrouwbaarheid echter ook noodzakelijk dat de specificiteit hoog is. De specificiteit laat een juiste negatieve waarde zien. Als een patiënt geen Horner-syndroom heeft betreft het een juiste negatieve waarde. Het is van belang dat beide begrippen hoog zijn, hierdoor is de betrouwbaarheid van de testen hoger (Sinoo, 2012).

In de artikelen wordt gesproken over vals-negatieve waarden van beide testen. Uit de onderzoeken blijkt niet wat de hoeveelheid van deze vals-negatieven zijn. Het gaat hierbij voornamelijk om de mogelijkheid op vals-negatieven bij een nog gedeeltelijke schade ontstaan door het Horner-syndroom. De artikelen over apraclonidine zijn voornamelijk case studies, dit maakt het moeilijk om iets te zeggen over de sensitiviteit en specificiteit. Bij beide testen komen negatieve waarden naar voren, er wordt alleen niet besproken of deze patiënten uiteindelijk geen Horner-syndroom hadden.

Discussie

Apraclonidine is een nieuw diagnostisch farmacon voor het Horner-syndroom. De huidige onderzoeken naar deze recent toegepaste druppel leveren wel discussiepunten op.

De artikelen over cocaïne zijn allemaal een stuk ouder dan de artikelen over apraclonidine. Dit komt doordat cocaïne al jaren als gouden standaard wordt gebruikt en onderzoek naar de resultaten van cocaïnedruppels jaren geleden is gedaan.

In het onderzoek van Kardon *et al.* (1990) kwamen de patiënten in de Horner- en controlegroep niet overeen wat betreft de leeftijd. Ook werden de patiënten in de Horner groep geselecteerd op de aanwezigheid van de symptomen van het Horner-syndroom, het is echter niet zeker dat deze patiënten het syndroom daadwerkelijk hadden.

De onderzoeken naar apraclonidine zijn voornamelijk casussen, terwijl er bij cocaïne veel grotere patiënten groepen zijn gebruikt.

Bovendien hebben we maar één artikel kunnen vinden waarbij apraclonidine en cocaïne met elkaar worden vergeleken. Aan dit onderzoek deden tien patiënten mee. Alle patiënten in dit onderzoek waren kinderen (Chen *et al.*, 2006, 22(3)). Er is dus geen groot onderzoek verricht waarbij de druppels met elkaar worden vergeleken en dit lijkt ons noodzakelijk. Het lijkt ons ook verstandig om een vergelijkend onderzoek onder volwassenen te doen.

Bij enkele patiënten is er geen omkering van de anisocorie waarneembaar na apraclonidinedruppels (Grafiek 4). Hierbij wordt niet benoemd waarom er geen sprake is van een omkering, waardoor de oorzaak hiervoor onduidelijk is.

Bij sommige patiënten die met apraclonidine werden onderzocht ontstonden bijwerkingen (Watts *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2006; Bacal *et al.*, 2004). Bij de patiënten die alleen met cocaïne getest werden, waren geen bijwerkingen beschreven. Dit wekt de suggestie dat cocaïne geen bijwerkingen met zich meebrengt. Uit literatuur blijkt echter anders, daarom vinden wij het opmerkelijk dat dit in de artikelen over cocaïne niet wordt beschreven.

Als uit de apraclonidine test een negatieve uitslag komt, wordt het advies gegeven om daarna de cocaïne test uit te voeren. In zowel de artikelen van cocaïne als apraclonidine staat niet vernoemd welke tijdsduur er minimaal tussen deze twee testen moet zitten, wat echter wel belangrijk is.

Ten slotte kwam bij zowel cocaïne als apraclonidine naar voren dat patiënten met een donkere iriskleur een verminderde reactie op de druppels hebben. Dit zou komen doordat het farmacon zich aan de melanine in het oog bindt. Er staat in deze onderzoeken niet aangegeven welke concentratie als alternatief gebruikt kan worden bij deze patiënten.

Conclusie

De resultaten van apraclonidine lijken positief te zijn. In de meeste studies over apraclonidine is er een omkering van de anisocorie waar te nemen, met enkele patiënten als uitzondering. Bovendien geeft 0,5% apraclonidine in de meeste gevallen een opheffing of verbetering van de ptosis.

Er werd bij één patiënt van vijf maanden ernstige bijwerkingen gemeld. Dit kindje werd onderzocht met behulp van 1% apraclonidinedruppels (Watts *et al.*, 2007). Onze voorkeur gaat dan ook uit naar onderzoeken met behulp van 0,5% apraclonidinedruppels. Het blijkt dat deze concentratie minder bijwerkingen met zich meebrengt (Pérez Íñigo *et al.*, 2009), voornamelijk bij jongere patiënten (Bacal *et al.*, 2004). Bij patiënten met een donkere iriskleur is het wellicht noodzakelijk om 1% apraclonidine te gebruiken in verband met de melaninebinding.

Als bij een patiënt nog geen sprake is van volledige hypersensitiviteit kan er sprake zijn van een vals-negatieve uitslag na apraclonidinedruppels (Kocabora *et al.*, 2009). Hierdoor wordt diagnostiek bij een recent verworven anisocorie met apraclonidine afgeraden (Pérez-Íñigo *et al.*, 2009). Het blijkt echter dat een gedeeltelijke schade mogelijk een gedeeltelijke cocaïne mydriasis veroorzaakt en hierdoor wellicht ook een vals-negatieve waarde ontstaat (Kardon *et al.*, 1990).

Farmacologische testen voor de locatie van het Horner-syndroom kunnen 24-48 uur na het uitvoeren van de cocaïne test gedaan worden en vermoedelijk 7-14 dagen na de apraclonidine test (Chen *et al.*, 2006, 22(3)).

Diagnose van het Horner-syndroom met behulp van apraclonidine lijkt ons nuttig als eerstelijns farmacon. Waarschijnlijk zal testen met apraclonidine minder weerstand opwekken bij de patiënt, zeker bij jongere patiënten. Bovendien is deze druppel beter te verkrijgen dan cocaïnedruppels. Bij patiënten met een recent verworven anisocorie is diagnostiek met behulp van cocaïne beter. Echter is het ook verstandig bij negatieve uitslagen uit de apraclonidine test opnieuw de diagnose te stellen met gebruik van cocaïne (Kocabora *et al.*, 2009; Meira *et al.*, 2009; Pérez-Íñigo *et al.*, 2009; Moodley, Spooner, 2007).

Literatuurlijst

Antonio-Santos, A.A., Santos, R.N., Eggenberger, E.R. (2005) Pharmacological testing of anisocoria. *Expert Opin. Pharmacother*, 6(12), 2007-2013.

Bacal, D.A., Conn, M., Levy, S.R., Conn, G. (2004) The use of apraclonidine in the diagnosis of Horner Syndrome in pediatric patients. *Arch Ophthalmol*, 122, 276-279.

Brown, S.M., Aouchiche, R., Freedman, K.A. (2003) The utility of 0.5% apraclonidine in the diagnosis of Horner Syndrome. *Arch Ophthalmol*, 121, 1201-1203.

Cambron, M., Maertsen, H., Crevits, L. (2011) Apraclonidine and my pupil. *Clin Auton Res*, 21, 347-351.

Chen, P.L., Hsiao, C.H., Chen, J.T., Lu, D.W., Chen, W.Y. (2006) Efficacy of apraclonidine 0.5% in the diagnosis of Horner Syndrome in pediatric patients under low or high illumination. *American Journal of Ophthalmology*, 142, 469-474.

Chen, P.L., Chen, J.T., Lu, D.W., Chen, Y.C., Hsiao, C.H. (2006) Comparing efficacies of 0.5% apraclonidine with 4% cocaine in the diagnosis of Horner Syndrome in pediatric patients. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 22(3), 182-187.

Ehlers, J.P., Shah, C.P. (2008) *The Wills eye manual(Office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease)*. 5^e druk. Philadelphia, Wolters Kluwer. p 227.

Fraunfelder, F.T., Fraunfelder, F.W. (2001) *Drug-Induced ocular side effects*. 5^e druk. Boston, Butterworth Heinemann. p 619-620.

Freedman, K.A., Brown, S.M. (2005) Topical apraclonidine in the diagnosis of suspected Horner Syndrome. *J Neuro-Ophthalmol*, 25(2), 83-85.

Friedman, J.R., Whiting, D.W., Kosmorsky, G.S., Burde, R.M. (1984) The cocaine test in normal patients. *American Journal of Ophthalmology*, 98(6), 808-810.

Friedman, N.J., Kaiser, P.K. (2009) *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary(Illustrated manual of ophthalmology)*. 3^e druk. Oxford, Saunders Elsevier. p 271-272, 275-277.

Kanski, J.J. (2007) *Clinical Ophthalmology(A systematic approach)*. 6^e druk. Oxford, Elsevier. p. 804-806.

Kardon, R.H., Denison, C.E., Brown, C.K., Thompson, S. (1990) Critical evaluation of the cocaine test in the diagnosis of Horner's syndrome. *Arch Ophthalmol*, 108(3), 384-387.

Koc, F., Kavuncu, S., Kansu, T., Acaroglu, G., Firat, E. (2005) The sensitivity and specificity of 0.5% apraclonidine in the diagnosis of ocularsympathetic paresis. *Br J Ophthalmol*, 89, 1442-1444.

Kocabora, M.S., Gocmez, E., Taskapili, M. (2009) Topical Apraclonidine to diagnose Bernard-Horner syndrome. *Bull. Soc. belge Ophtalmol*, 312, 9-15.

Lebas, M., Seror, J., Debroucker, T. (2010) Positive apraclonidine test 36 hours after acute onset of Horner Syndrome in dorsolateral pontomedullary stroke. *J Neuro-Ophthalmol*, 30, 12-17.

- Luiten, M.L.F.B. (2009) *Geneesmiddelen en het oog(Deel 1: diagnostische farmaca)*. Ridderkerk, Uitgeverij Luiten. p. 20.
- Meira, D., Ribeiro, L., Arede, C. (2009) Acute pre-ganglionic Horner Syndrome positive to apraclonidine test. *Neuro-ophthalmology*, 33(6), 333-335.
- Mirzai, H., Baser, E.F. (2006) Congenital Horner's syndrome and the usefulness of the apraclonidine test in its diagnosis. *Indian J Ophthalmol*, 54(3), 197-199.
- Moodley, A.A., Spooner, R.B. (2007) Apraclonidine in the diagnosis of Horner's syndrome. *SAMJ*, 97(7), 506-507.
- Morales, J., Brown, S.M., Abdul-Rahim, A.S., Crosson, C.E. (2000) Ocular effects of apraclonidine in Horner Syndrome. *Arch Ophthalmol*, 118, 951-954.
- Pérez-Íñigo, M.A., González, I., Fernández, F.J., Díaz, S., Ferrer, C., Alias, E., Honrubia, F.M. (2009) Usefulness of apraclonidine in the diagnosis of Horner. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 84, 105-108.
- Schiefer, U., Wilhelm, H., Hart, W. (2007) *Clinical Neuro-Ophthalmology*. Berlijn, Springer. p 55-64.
- Sinoo, M. (2012) PowerPoint sensitiviteit en specificiteit. Utrecht.
- Smit, D.P. (2010) Pharmacological testing in Horner's syndrome – a new paradigm. *SAMJ*, 100, 738-740.
- Timothy, J.M., Corbett, J.J. (2000) *Neuro-Ophthalmology(The requisites in ophthalmology)*. Mosby, St Louis. p 197-201.
- Watts, P., Satterfield, D., Lim, M. K. (2007) Adverse effects of apraclonidine used in the diagnosis of Horner syndrome in infants. *Journal of AAPOS*, 11(3), 282-283.
- Wiel, H.L., Gijn, J. (1986) The diagnosis of Horner's syndrome, use and limitations of the cocaine test. *Journal of the Neurological Sciences*, 73, 311-316.

Literatuur afbeeldingen inleiding

Atlas of ophthalmology (2011) *Online multimedia database* [online]
 Beschikbaar op: <http://www.atlasophthalmology.com/atlas/photo.jsf?node=5821&locale=en>
 [Geopend 16 april 2012]

Atlas of ophthalmology (2011) *Online multimedia database* [online]
 Beschikbaar op: <http://www.atlasophthalmology.com/atlas/photo.jsf?node=5030&locale=en>
 [Geopend 16 april 2012]

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.