

Familiale gedilateerde cardiomyopathie

Gedilateerde cardiomyopathie (DCM) is een hartspierziekte die wordt gekenmerkt door dilatatie en gestoorde contractie van het linkerventrikel, of van beide ventrikels. Wanneer er geen onderliggende oorzaak voor de dilatatie van de hartspier gevonden kan worden, spreekt men van idiopathische DCM. Bij een deel van de patiënten met deze aandoening is er sprake van een erfelijke vorm. Indien eerstegraads familieleden dit wenselijk vinden kunnen ze zich nu (pre)symptomatisch laten testen op het gevonden gendefect.

Dr. J.F. Hermans-van Ast
Case manager cardiogenetica, academisch ziekenhuis Maastricht

Dr. Y.H.J.M. Arens
Klinisch geneticus, academisch ziekenhuis Maastricht

Dr. A.M. Huveners-Reniers
Genetisch consultant, academisch ziekenhuis Maastricht

Prof. dr. Y.M. Pinto
Cardioloog, academisch ziekenhuis Maastricht

Prof. dr. C.T.R.M. Schrander-Stumpel
Klinisch geneticus/kinderarts, academisch ziekenhuis Maastricht

Gedilateerde cardiomyopathie kan een familiale aandoening zijn. Er zijn verschillende overervingpatronen, maar de autosomaal dominante vorm komt het meeste voor. De klinische verschijnselen wisselen sterk. Bij ritmestoornissen kan er sprake zijn van plotse hartdood.

Vanuit de cardiologie en klinische genetica wordt getracht om families met een verhoogd risico, middels cardiologisch en DNA-onderzoek, te identificeren en, indien noodzakelijk, familieleden profylactisch te behandelen. Voor de huisarts rust hierin een belangrijke taak:

- het herkennen van families waarin meerdere personen aan DCM lijden of families waarin plotse hartdood voorkomt
- het realiseren dat er in deze families een genetische oorzaak ten grondslag kan liggen aan de ziekte
- de patiënt/familie verwijzen naar één van de poliklinieken cardiogenetica in de academische centra.

Het aantal nieuwe gevallen van idiopathische gedilateerde cardiomyopathie (DCM) wordt geschat op vijf tot acht per honderdduizend inwoners per jaar.¹ Idiopathische DCM komt in een algemene populatie bij veertig tot vijftig gevallen per honderdduizend mensen voor.² Bij ongeveer 30% van de patiënten met idiopathische DCM is er sprake van een familiale of erfelijke vorm van DCM. Meestal (in 90% van de gevallen) is de overerving dan autosomaal dominant. Van familiale (ook wel erfelijke) DCM is sprake als idiopathisch gedilateerde cardiomyopathie bij

ten minste twee of meer familieleden voorkomt of als er een eerstegraads familielid met idiopathische DCM < 35 jaar plots overleden is.^{3,4}

Casus

Patiënt A. is 25 jaar en werkt als secretaresse bij de rechtbank. Ze fietst elke dag dertig minuten naar haar werk en wandelt veel met de hond. De laatste maanden heeft ze een aantal maal hartkloppingen gevoeld als ze zich flink inspande. Met deze klacht maakt mevrouw een afspraak bij de huisarts. Er wordt een ecg aangevraagd waarop een eerstegraads AV-blok wordt gezien. Mevrouw wordt doorverwezen naar de cardioloog.

De cardioloog laat aanvullend onderzoek verrichten. De 24-uur holter registratie laat af en toe een atriumflutter zien. Op het echocardiogram is een vergroting van de linker atrium (42 mm) en een verminderde ejectiefractie (50%) te zien.

Wanneer de patiënt voor de uitslagen van het cardiologisch onderzoek komt geeft zij aan het idee te hebben dat ze minder kracht in haar benen heeft hetgeen ze vooral merkt bij het traplopen. De bevindingen doen de cardioloog besluiten tot de diagnose milde idiopathisch gedilateerde cardiomyopathie. De cardioloog verwijst mevrouw door naar de polikliniek cardiogenetica en de neuroloog.

Uit de familie-anamnese blijkt dat haar moeder een verwijde hartspier heeft en een pacemaker. Moeders moeder is rond de 50 plots overleden. Een broer van mevrouw lijkt last te hebben van spierzwakte bij name bij het traplopen. Een oom is plots overleden op 40-jarige leeftijd. Een andere oom

Tabel 1 - Genen betrokken bij familiaal idiopathische DCM

Eiwit	Gen	Locus	Erf-modus	Frequentie	Fenotype
Lamine A/C	LMNA	1p1-q21	AD	5-10%	Geleidingsstoornis, atriumfibrilleren, plotse dood
Troponine T	TNNT2	1q32	AD		Ontwikkeling van DCM op jonge leeftijd
α -Actinine	ACTN	1q42-q43	AD		
Titine	TTN	2q31	AD		
Desmine	DES	2q35	AD	<1%	DCM met skeletspierdystrofie
Troponine C	TNNC1	3q21	?		
SCNSA	?	3p22-p25	AD		
δ - Sarcoglycan	SGCB	5q33-q34	AD		DCM met skeletspierdystrofie
Phospholamban	PLN	6q22.1	AD		
(Meta)vinculin	VCL	10q22-q23	AD		
Gypher/ZASP	LDB3	10q22.2-23.3	AD		
Myosin-binding protein-C	MYBPC3	11p11	AD		
Cardiac muscle	LIM protein CSR3	11p15	AD		
SUR2A	ABCC	12p12	AD		
Thymopoietin/ lamine-geassocieerde polypeptide	LAP2	12q22	AD?		
B-Myosin heavy chain	MYH7	14q12	AD	5-10%	Ontwikkeling van DCM op latere leeftijd
Cardiac actine	ACTC	15q14	AD	<1%	
α -Tropomyosin	TPM1	15q22	AD		
Telethonin	TCAP	17q12	AD		
α -myosine heavy chain	MYH6	AD			
Troponine I	TNNI3	19q13	AR		
Dystrophine	DMD	Xp21	XL	5-10%	DCM met skeletspierdystrofie
Tafazzin	TAZ	Xq28	XL		DCM met Barth syndroom

AD=autosomaal dominante overerving; AR=autosomaal recessieve overerving; XL=X-gebonden overerving.

Bron: Karkkainen et al, 2007.12

heeft een pacemaker en zijn zoon heeft onlangs een wegraking gehad waarvoor geen verklaring gevonden is.

Bij deze familie is sprake van autosomaal-dominant overervende gedilateerde cardiomyopathie (zie de figuur op blz. 18). Na een uitgebreid gesprek met de cardioloog en klinisch geneticus wordt samen met mevrouw besloten om het Lamine A/C gen te onderzoeken. Daarnaast krijgt mevrouw een brief om in haar familie te verspreiden. In deze brief wordt uitleg gegeven over familiale DCM en wordt aan eerste-gradsfamilieleden geadviseerd om zich cardiologisch te laten screenen op gedilateerde cardiomyopathie.

Ondertussen is mevrouw bij de neuroloog geweest die een emg en spierbiopsie heeft laten ver-

richten. De onderzoeken tonen aan dat er sprake is van een myopathisch beeld wat zich bij mevrouw uit in spierzwakte van met name de bekkengordel en in mindere mate van de schoudergordel. De neuroloog diagnosticeert *limb girdle* spierdystrofie type 1B (LGMD1B) met spierzwakte.

Mevrouw blijkt een mutatie in het Lamine A/C gen te hebben. Met deze mutatie is de onderliggende genetische oorzaak van de cardiomyopathie en geleidingsstoornis verklaard. Een risicostratificatie voor het optreden van plotse hartdood wordt gemaakt. Met de cardiomyopathie, geleidingsstoornis en het aangetoonde genetische defect voldoet mevrouw aan de criteria voor een ICD-implantatie. Dit laat zij doen.

DCM kan leiden tot hartfalen en ritmestoornissen. Klachten als kortademigheid (vooral bij inspanning), verminderde inspanningsintolerantie, wegrakingen of pijn op de borst zijn gerelateerd aan hartfalen. Bij ritmestoornissen kan plotse hartdood voorkomen.²⁴ Plotse hartdood is de meest voorkomende doodsoorzaak bij idiopathische DCM en treedt relatief vaak op bij patiënten zonder verdere ernstige functionele beperkingen.

De afname van de ejectiefractie is de beste voorspeller van plotse hartdood en van overlijden ten gevolge van hartfalen; het optreden van syncopale events wordt ook geassocieerd met plotse hartdood.⁶

De leeftijd waarop DCM zich openbaart varieert sterk, maar in de meeste gevallen wordt idiopathische DCM merkbaar tussen de veertig en vijftig jaar.⁷ Ook de ernst van de klachten varieert sterk. Patiënten kunnen lang asymptomatisch blijven, terwijl andere patiënten op jonge leeftijd progressief hartfalen ontwikkelen. De familieanamnese is van belang om eventueel aangedane familieleden in kaart te brengen.

Diagnose

Een eeg wordt gemaakt om een algemeen beeld van de conditie van de hartspier te krijgen en mogelijke ritmestoornissen te identificeren. Indien er sprake is van DCM kan op het eeg sinustachycardie of atriumfibrilleren zichtbaar zijn. Abnormale Q's in de voorwand kunnen wijzen op fibrose en hoeven geen aanduiding van een infarct te zijn.

Met behulp van tweedimensionaal echocardiografisch en Doppler-echo onderzoek wordt de mate van systolische en/of diastolische (dys)functie zichtbaar. Indien er sprake is van DCM is morfologisch een wijde linker en/of rechter ventrikel bij een normale dikte van de hartspier herkenbaar. De ejectiefractie is verminderd en mitralis- en tricuspidalisinsufficiëntie zijn frequent aanwezig.

Om mogelijke ritmestoornissen gedetailleerder in kaart te brengen wordt een 24-uurs holterregistratie en een inspanningstest uitgevoerd. Met behulp van een holterregistratie kunnen frequent ventriculaire extrasystolen en tachycardieën geregistreerd worden. Met een inspanningstest kan de kans op inspanningsafhankelijke hartritme- en geleidingsstoornissen worden ingeschat.¹

PATIENT CARE/MEI 2008

Tabel 2 - Behandelingsmogelijkheden gericht op het reduceren van plotse dood onder verschillende condities

Conditie	Klasse I (bewezen en/of algemene overeenstemming dat procedure/behandeling nuttig, bruikbaar en effectief is)	Klasse IIa (Het grootste deel van het bewijsmateriaal spreekt in het voordeel van bruikbaarheid en werkzaamheid)	Klasse IIb (Bruikbaarheid en werkzaamheid worden beperkt ondersteund door bewijs/opinie)
Conditie	Ventrikeltachycardie (VT) Ventrikelfibrillatie (VF)	Syncope	Daling Ejectiefractie Ventrikeltachycardie non-sustained (VTns)
Primaire	profyaxe ACE-remmers Bètablokkers	Aldosteronreceptor blokkers	Amiodaron (Cordarone) Implanteerbare defibrillator (ICD)
Secundaire profylaxe	Implanteerbare defibrillator (ICD) ACE-remmers Bètablokkers	Aldosteronreceptor blokkers	Amiodaron

Bron: NWC.6

Als deze onderzoeken het vermoeden van DCM bevestigen (of niet uitsluiten), wordt in het academisch cardiogenetisch centrum een hartbiopsie uitgevoerd. De histopathologie van idiopathische DCM is meestal non-specifiek: degenererende myocyten die een milde tot gemiddelde hypertrofie laten zien zonder dat er sprake is van wanorde (*disarray*). Ver-

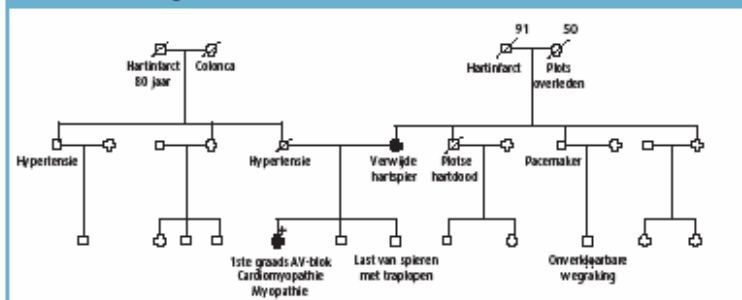
Cardiogenetica in Nederland

In elk academisch centrum functioneert een polikliniek cardiogenetica. Op deze polikliniek worden patiënten met erfelijke hartziekten en hun familieleden ontvangen. In het cardiogeneticeteam zitten cardiologen, klinisch geneti- ci, klinisch moleculair geneti- ci, genetisch consulent(en) en een psychosociaal medewerker.

In de landelijke projectgroep erfelijke hartziekten, geïnitieerd via het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN), wordt halfjaarlijks kennis over aspecten van erfelijke hartziekten uitgewisseld en wetenschappelijk onderzoek op dit gebied gestimuleerd. Vanuit deze werkgroep bestaat er sinds 2006 een landelijke database, GENCOR. Gegevens van patiënten met een erfelijke hartziekte worden, na toestemming van de betreffende patiënt, opgenomen in de database. Deze database dient als basis voor wetenschappelijk onderzoek.

Meer informatie over de diverse ziektebeelden binnen de cardiogenetica is te vinden op www.cardiogenetica.nl

Figuur - Stamboom van de beschreven familie in de casus



in een klein aantal families gediagnosticeerd. Dergelijke mutaties zijn daardoor verantwoordelijk voor slechts een klein percentage van de families met erfelijke vormen van DCM.

In 1999 werden mutaties in het *lamine A/C* gen geïdentificeerd. Mutaties in dit gen worden wel bij meerdere families vastgesteld: bij

der zijn ontstekingscellen afwezig en is er vaak sprake van verhoogde interstitiële fibrose hoewel de mate waarin sterk kan variëren.⁷ Geavanceerde kleuringstechnieken en moleculaire technieken worden gebruikt om immunologische oorzaken van idiopathische DCM uit te sluiten.

DCM is vaak gerelateerd aan primaire skelet myopathiën. Patiënten waarbij een spierdystrofie wordt gediagnosticeerd (bijvoorbeeld Limb-Girdle spierdystrofie, Duchenne spierdystrofie of Becker spierdystrofie) dienen via de neuroloog een consult te krijgen bij de cardioloog om na te gaan of er sprake is van DCM.

Hypertrofische cardiomyopathie blijkt in 10% van de gevallen in een later stadium te evolueren in een DCM.

XPRESINFO

In totaal zijn ten minste zestien genen geïdentificeerd die verantwoordelijk zijn voor ongeveer 30% van alle gevallen van familiale gedilateerde cardiomyopathie. De meeste genen coderen voor componenten van het sarcomeer of cytoskelet. In de overige 70% van de gevallen is (nog) geen genetische oorzaak gevonden.

Genetica

Wanneer de diagnose idiopathische DCM wordt gesteld en er aanwijzingen zijn voor een mogelijk familiale component is genetisch onderzoek aan de orde.

In 1998 werd het eerste bij familiale DCM betrokken gen geïdentificeerd. Het betrof het *alpha-actine* gen dat codeert voor een van de sarcomeereiwitten en autosomaal dominant overerft. Sindsdien zijn er ten minste nog vijftien andere genen geïdentificeerd. Verder zijn er 7 loci genetisch gelinkt aan DCM zonder dat het betreffende gen is geïdentificeerd. Over het algemeen wordt eenzelfde mutatie

5% tot 10% van de families met familiale DCM wordt een *lamine A/C* mutatie gevonden (zie tabel 1 op blz. 16).

Het merendeel van de genen die familiale DCM veroorzaken, codeert voor sarcomeereiwitten: dit zijn eiwitten die deel uitmaken van het cytoskelet en de celkernwand. Sarcomeereiwitten vormen een eiwitcomplex dat de contractie van de hartspier verzorgt. Voorbeelden zijn het *alpha-actine* gen en *beta-myosin heavy chain* gen. Eiwitten die deel uitmaken van het cytoskelet en de celkernwand zorgen voor stevigheid, vorm en beweeglijkheid. Een voorbeeld daarvan is het *lamine A/C* gen.⁸

Familiale DCM kent verschillende overervingpatronen (zie tabel 1 op blz. 16). Ongeveer in 90% van de gevallen is er sprake van een autosomaal dominante overerving. Binnen de groep van autosomaal dominante overerving komen mutaties in het *lamine A/C* en het *beta-myosin heavy chain* gen het meeste voor. Beide zijn elk verantwoordelijk voor 5% tot 10% van de familiale DCM. In 5 tot 10% van de gevallen is er sprake van X-linked familiale DCM waarbij veelal een mutatie in het *dystrofine*-gen gevonden wordt. Ook autosomaal recessieve of mitochondriële overerving is beschreven.⁴

Na het opstellen van een stamboom blijkt dat de penetrantie van idiopathische DCM in een familie vaak incompleet is: dit betekent dat de persoon wel de aanleg (genotype) heeft maar (nog) niet de uiting (fenotype). Het is aannemelijk dat omgevingsfactoren, virussen of immunologische factoren een rol spelen in de pathogenese van DCM.^{4,8}

Genotype en fenotype relaties

Over het algemeen is er geen duidelijke genotype-fenotype relatie voor idiopathische DCM met uitzondering van een aantal genen (zie tabel 1 op blz. 16). Mutaties in het *dystrofine*, *beta sarcoglycane* en *desmine* gen kunnen leiden tot DCM met skeletspierdystro-

PATIENT CARE/MEI 2008

fie. Een mutatie in het *tropomyosine* gen kan DCM met Barth syndroom (een aangeboren en erfelijke stofwisselingsziekte) veroorzaken. Van *myosin heavy chain* mutaties wordt gesuggereerd dat ze geassocieerd zijn met een late ontwikkeling van DCM, incomplete penetrantie en cardiale events op latere leeftijd vergeleken met *tropomyosine* mutaties. DCM veroorzaakt door een mutatie in het *lamine A/C* gen kan leiden tot geleidingsstoornissen (vooral 1ste graads AV-blok), atriumfibrilleren en (milde) spierdystrofie (zoals Emery-Dreifuss spierdystrofie of limb girdle spierdystrofie).⁸

Recentelijk werd van *lamine A/C* mutaties ook beschreven dat ze geïsoleerde vormen van DCM kunnen veroorzaken. Draggers van een mutatie in dit gen hebben een sterk verhoogde kans op plotseling overlijden, waardoor de drempel voor ICD-plaatsing bij deze groep laag hoort te liggen. Bij patiënten met een mutatie in het *lamine A/C* gen ontstaan cardiale klachten veelal voor de leeftijd van dertig jaar met een milde geleidingsstoornis of milde atriale ritmestoornis hetgeen na vijftien tot twintig jaar uiteindelijk leidt tot hartfalen. Echter ongeveer 50% van de patiënten overlijdt plots voordat hartfalen zich duidelijk geopenbaard heeft.

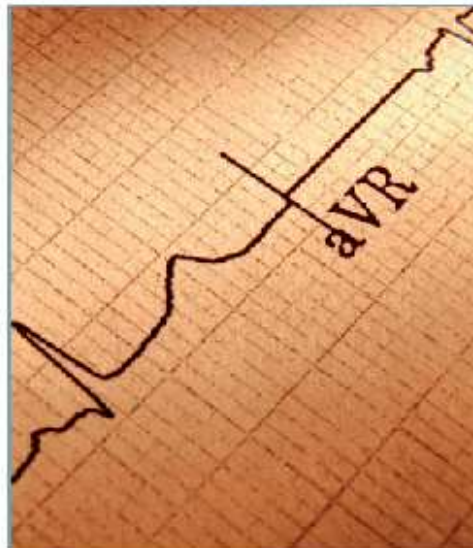
Wat verder opvalt bij patiënten met een *lamine A/C* mutatie is de karakteristieke familie anamnese met frequente pacemaker implantaties en vaak plotse dood. Verder is er in deze groep relatief vaak de noodzaak tot harttransplantatie; ruim de helft van de patiënten heeft tevens een (milde) neuromusculaire aandoening. Het ecg-beeld is typisch: laag gevulde P-toppen en een verlengd PR-interval met een normaal QRS-complex.^{9,10}

XPRESINFO

De genetische counseling is vooral gericht op het identificeren van mogelijk klinische aangedane (eerste-graads) familieleden. Dit omdat een vroege behandeling waarschijnlijk zinvol is.

Erfelijkheidsadvisering

Er is vastgesteld dat er bij ongeveer 30% van alle patiënten met idiopathische DCM sprake is van een familiale vorm van DCM. Daarom wordt aan alle eerste-graads familieleden counseling en cardiologisch onderzoek aangeboden ook al lijkt de familieanamnese (tot dan toe) blanco. DNA-onderzoek gebeurt niet standaard. Indien het vermoeden bestaat dat er sprake is van een familiale DCM is DNA-onderzoek zinvol. Bij de index-patiënt (het eerste individu uit een familie met de ziekte die onder de aandacht



statocphoto

komt) wordt in eerste instantie DNA-diagnostiek naar het *lamine A/C* gen ingezet.⁸ Wordt er in dit gen niets gevonden, dan wordt op geleide van de klachten bekeken welke andere genen nagekeken kunnen worden.

Indien er binnen een familie een mutatie gevonden wordt in één van de bekende DCM-genen kunnen familieleden zich melden voor counseling. Familieleden komen in aanmerking voor cardiologische en genetische diagnostiek. Cardiologische en genetische diagnostiek bij een asymptomatisch individu moet beschouwd worden als presymptomatisch onderzoek: het gaat om een potentieel toekomstig gezondheidsrisico. Op deze manier is het mogelijk om mutatiedragende familieleden in een vroeg stadium op te sporen en zo eventueel vroege behandeling te kunnen starten.

Presymptomatisch onderzoek bij familieleden kan grote consequenties hebben, vooral wanneer een afwijking gevonden wordt. Hierbij kan gedacht worden aan psychologische effecten, gevolgen voor relaties, gezinsplanning, werk en verzekeringen.

XPRESINFO

De behandeling van DCM is voornamelijk gericht op symptoombestrijding. Bij een hoog risico op fatale ritmestoornissen kan plaatsing van een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD) overwogen worden. Een pacemaker beschermt een patiënt met een *lamine A/C* genmutatie te weinig tegen een dodelijke tachycardie.

Behandeling

Een curatieve behandeling voor DCM is er niet. De behandeling richt zich op symptoombestrijding, het voorkomen van progressie van de ziekte en het voorkomen van plotse hartdood.²

De algemene therapie bestaat uit een behandeling met ACE-remmers en bètablokkers. Als het risico op fatale hartritme- en geleidingsstoornissen hoog is, wordt de plaatsing van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) aanbevolen. Onbehandelbaar hartfalen is in principe een indicatie voor een harttransplantatie.¹⁴ Tabel 2 op blz. 17 geeft een overzicht van aanbevolen behandelingsmogelijkheden gericht op reductie van plotse hartdood.⁴

Uit recent onderzoek blijkt dat in families met een mutatie in het lamine A/C-gen, vaak pacemakers werden geïmplanteed in verband met geleidingsstoornissen. Desondanks was er een hoog percentage plotse dood. De meest waarschijnlijke doodsoorzaak is namelijk tachy-arrhythmie waarbij een pacemaker niet voldoende beschermt. Dit onderzoek bevestigt dat patiënten met een lamine A/C mutatie die in aanmerking komen voor een pacemaker, beter af zijn met een ICD ter preventie van plotse dood (primaire preventie). Hiermee is het belang onderstreept om bij mensen met een idiopathische DCM het gedefect te achterhalen. Indien het aangedane gen lamine A/C is, zijn patiënten en hun familieleden gebaat bij een ICD implantatie ter preventie van plotse dood.¹¹

Referenties:

1. Roelandt J, Ie K, Wellens H, Weir F vd (editors). *Cardologie*. Bohn Stafleu Van Loghum; 2002.
2. Franz WM, Müller GJ, Katus HA. Cardiomyopathies: from genetics to the prospect of treatment. *Lancet* 2001;356(9293):1627-37.
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Malsch B, Mautner B, D'Annunzio J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93(5):841-2.
4. Burkett EL, Hershenberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(7):969-81.
5. Mestroni L, Malsch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20(2):93-102.
6. NVC. Preventie van plotse hartdood. NVC-richtlijn.
7. Schonberger J, Seidman CE. Many roads lead to a broken heart: the genetics of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2001;69(2):249-60. Epub 2001 Jul 6.
8. Richard F, Villard E, Charron P, Isnard R. The genetic bases of cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9 Suppl):A79-83.
9. van Berlo JH, Duboc D, Pinto YM. Often seen but rarely recognised: cardiac complications of lamin A/C mutations. *Eur Heart J* 2004;25(10):812-4.
10. van Berlo JH, de Voogt WG van der Kooij AJ, van Tinkelen JF, Bonne G, Yao RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005;83(1):79-83.
11. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006;354(2):209-10.
12. Karkkainen S, Peuhkurinen K. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Ann Med* 2007;39(2):91-107.

antwoorden van blz. 1

1. In Nederland krijgen jaarlijks duizend mensen een hersentumor: 6,5 mannen en 4,4 vrouwen per 100.000 inwoners.
2. Bedoeld wordt een halfzijdige veronachtzaamheid door uitdoving (extinctie) van prikkels aan één zijde.
3. Onder *bingedinking* wordt verstaan: vijf of meer alcoholische consumpties per gelegenheid.
4. De prognose is afhankelijk van de dikte van het melanoom. De vijfjaarsoverleving van een melanoom in het oog is 70%.
5. Een Herald Patch komt voor bij pyitiriasis rosea (in 80% als het begin) en is een roze macula die in een paar dagen groeit tot een roze schilferige plaque van ongeveer 2 tot 10 cm met een donkere actievende rand.



MENSION™
MEDICAL REFERENCE
MAAKT DOKTERS BETER.
www.mension.nl