

Secundair parkinsonisme op de kinderleeftijd

Een zeldzame complicatie na craniale bestraling

C.E. Erasmus, N.C. Voermans, B.R. Bloem, G. Janssens, W.V. Vogel en L.T.L. Sie

Secundair parkinsonisme op de kinderleeftijd komt sporadisch voor en is een zeldzame complicatie na craniale bestraling. In deze bijdrage worden 3 ziektegeschiedenissen beschreven van kinderen met een cerebrale 'midline' tumor met hydrocephalus, die geopereerd werden gevolgd door craniale bestraling. Allen ontwikkelden enkele maanden postradiotherapie een hypokinetisch-rigide syndroom. Radiotherapie induceert structurele en microangiopathische veranderingen, wat leidt tot vasogeen oedeem, met als gevolg ischemische veranderingen in de globus. De hydrocephalus zorgt voor directe druk op het mediale deel van het diencephalon met als gevolg een dysfunctie van het nigrostriatale circuit. De beschreven ziektegeschiedenissen illustreren de mogelijke, ernstige bijwerkingen van craniale radiotherapie op de kinderleeftijd.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2006;107:282-8)

Inleiding

Secundair parkinsonisme op de kinderleeftijd is zeldzaam. Het kan veroorzaakt worden door een hypoxisch-ischemische, metabole of auto-immuun encefalopathie, encefalitis, hydrocephalus, of medicamenteuze behandeling met haloperidol, metoclopramide of natriumvalproaat. Toxische blootstelling aan mangaan, herbiciden, pesticiden, koolmonoxide of alcohol kan ook secundair parkinsonisme veroorzaken.¹⁻³

Bij oncologische patiënten kan juveniel parkinsonisme een symptoom zijn van een ruimte-innemend proces in cerebro, of optreden als toxische bijwerking van chemotherapie of amfotericine B-behandeling.^{2,4-6} Pranzatelli et al. beschreven secundair parkinsonisme in combinatie met hydrocephalus bij een 13-jarige en in combinatie met amfotericine bij een 12 jaar oud kind.² Secundair parkinsonisme werd 1 keer eerder beschreven bij een 16 maanden oud kind dat behandeld was met craniospinale bestraling voor een neuroblastoom.⁷ Postradiatieparkinsonisme op de volwassen

leeftijd is bij 4 patiënten gerapporteerd, maar bij hen was er tevens sprake van andere oorzaken, zoals vasculaire comorbiditeit, infiltratieve tumorgroei of multipale metastasen, chemotherapie of metoclopramidegebruik.^{2,4-6,8}

In deze bijdrage worden de ziektegeschiedenissen beschreven van 3 jonge patiënten, die maanden na craniale radiotherapie een hypokinetisch-rigide syndroom in variërende ernst ontwikkelden.

Ziektegeschiedenissen

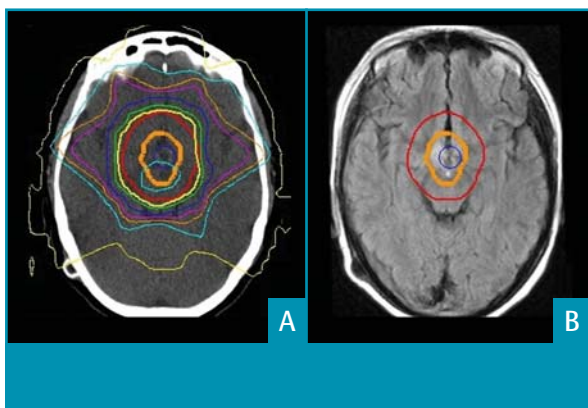
Patiënt 1

Een 14-jarig meisje met een blanco voorgeschiedenis werd met een mild afbuigende groeicurve naar de kinderarts verwezen. Behoudens af en toe lichte hoofdpijn had zij geen andere klachten. Bij bloedonderzoek werden aanwijzingen gevonden voor een hypofysedysfunctie (groeiarmoonddeficiëntie). Hormonale substitutie werd gestart. De cerebrale MRI toonde een lichte ventriculomegalie en een suprasellaire

Auteurs: mw. drs. C.E. Erasmus en mw. dr. L.T.L. Sie, afdeling IKNC, mw. drs. N.C. Voermans en dr. B.R. Bloem, afdeling Neurologie, drs. G. Janssens, afdeling Radiotherapie, en drs. W.V. Vogel, afdeling Nucleaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. C.E. Erasmus, kinderneuroloog, afdeling IKNC, 820, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, tel: +31 (0)24 361 46 54, e-mailadres: c.erasmus@cukz.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.



Figuur 1. CT-MRI 3D-reconstructie (8 mm marge) van een 14-jarig meisje met een craniofaryngeoom met 'gross tumor volume' (oranje) en 'planning target volume' (rood) om een 4-beamsbestraalingsplan te maken. De 95% isodose (geel) van 54 Gy in dagelijkse fracties van 1,8 Gy bestrijkt de 'planning target volume'.

tumor, wat verdacht is voor een craniofaryngeoom. De patiënte kreeg een externe ventrikeldrain en de tumor kon partieel verwijderd worden. Pathologisch-anatomisch onderzoek bevestigde de diagnose craniofaryngeoom. Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door een bacteriële meningitis, waarvoor antibiotische therapie werd gegeven. De externe drain werd uiteindelijk geïnternaliseerd.

Drie maanden postoperatief werd radiotherapie gestart (suprasellair 54 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy, zie *Figuur 1*). Vrij snel na de operatie kreeg de patiënte lichte vermoeidheidsklachten, die fors toenamen na de radiotherapie. Zes maanden na radiotherapie toonde de cerebrale MRI geen recidief-tumorgroei, maar wel een lichte toename van de ventriculomegalie, waarvoor drainrevisie werd toegepast. Hierna verminderden de vermoeidheidsklachten aanvankelijk.

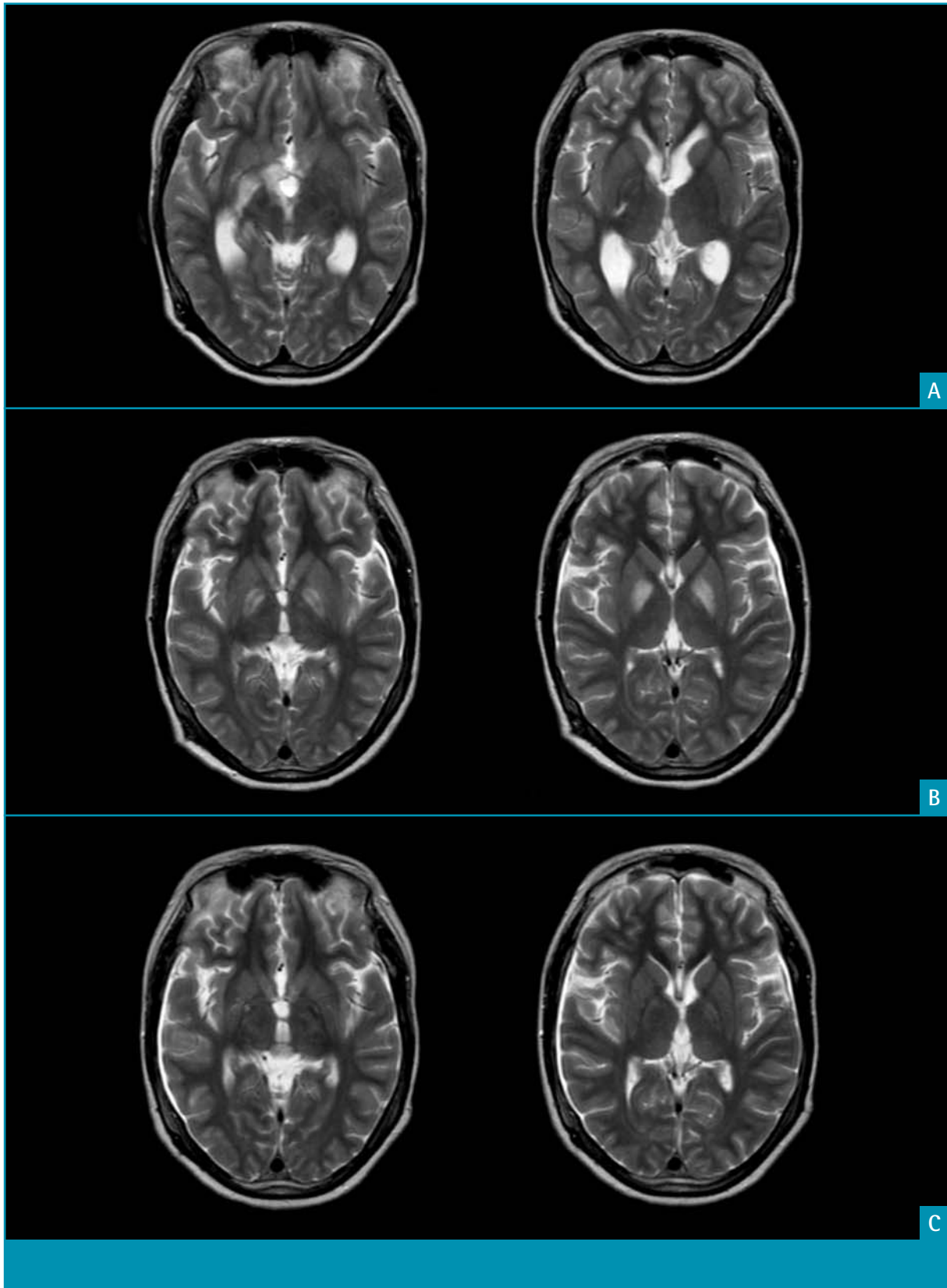
Drie weken later ontwikkelde ze geleidelijk een beeld van apathie, initiatiefverlies, bradyfrenie en hypokinesie. Ze had een zachte stem zonder slikklachten. Haar gewicht was het afgelopen jaar met 6 kg toegenomen. Bij lichamelijk onderzoek werd een maskergelaat, langzame en zachte spraak, vertraagd slikken, milde tremor, rigiditeit van de armen, en hypo- en bradykinesie van alle ledematen gevonden. Ze kon zelfstandig lopen, maar dit gebeurde langzaam en onzeker. De patiënte had moeite om overdag niet in slaap te vallen en 's nachts was zij erg onrustig.

Het bloedonderzoek, inclusief ammoniak, ceruloplasmine, koper en mangaan, was ongestoord. Er was sprake van een goede vocht- en mineraalhuishouding, adequate suppletie van schildklierhormoon

en geen hypocortisolisme. De geconsulteerde psychiater vond geen aanwijzingen voor een stemmingsstoornis. De cerebrale CT-scan was ten opzichte van de postoperatieve scan onveranderd. Op de MRI van het cerebrum (9 maanden na radiotherapie) werden geen aanwijzingen voor een resttumor gezien, maar wel een verhoogd signaal op de T2-gewogen beelden bilateraal in de globus pallidus (zie *Figuur 2B*). Revisie van de vorige MRI (1 maand voor het debuut van de hypokinetisch-rigide symptomen) toonde een vergelijkbaar, minder uitgesproken, hyperintens signaal in de rechter globus pallidus (zie *Figuur 2A*). Een DAT-SPECT-scan (ter evaluatie van de presynaptische dopamineheropname, als maat voor celverlies in de substantia nigra) toonde een slechts marginaal verminderde opname in de linker nucleus caudatus (links 5,57 en rechts 7,06; normaal >5,87 op de volwassenleeftijd <40 jaar) en in het linker putamen (links 5,16 en rechts 5,63; normaal >5,47 op de volwassenleeftijd <40 jaar). Een IBZM-SPECT-scan (ter evaluatie van de status van postsynaptische dopaminereceptor en in het striatum) liet een 'borderline' normale opnameratio zien tussen striatum en occipitale cortex (links 1,56 en rechts 1,55; normaal bij volwassenen >1,53). Een FDG-PET-scan liet een normaal metabolisme zien in het putamen, de nucleus caudatus en de frontaalkwab, en een verminderd metabolisme bilateraal in de thalamus. Een nachtelijke EEG-registratie toonde een normale slaapopbouw, inclusief REM-fase. Een temperatuurcurve gedurende 24 uur was normaal. De patiënte werd zonder duidelijk effect behandeld met levodopa tot een maximale dagdosis van 1 g. Tijdens de behandeling met een dopamineagonist (pramipexol tot een maximale dagdosis van 3,75 mg gedurende 4 maanden) werd enige verbetering gezien. Voor de apathie en de slaperigheid overdag werd met goed resultaat gestart met 2-maal daags 15 mg methylfenidaat. Op de MRI van het cerebrum 12 maanden na bestraling was de laesie in de globus pallidus niet meer zichtbaar (zie *Figuur 2C*). Geleidelijk verminderde de bradykinesie enigszins en werd de patiënt minder slaperig overdag, maar bij de laatste follow-up (18 maanden na radiotherapie) had zij nog steeds een fors hypokinetisch-rigide syndroom. Gezien het milde klinische herstel en normalisering van de MRI werd afgezien van behandeling met corticosteroiden.

Patiënt 2

Een 17-jarige jongen werd naar de kinderarts verwezen in verband met een in maanden ontstane progressieve hoofdpijn met misselijkheidsklachten. Bij lichamelijk



Figuur 2. T2-gewogen transversale MRI's van het cerebrum van een 14-jarig meisje met een craniofaryngeoom. A. Zes maanden na radiotherapie (1 maand voor debuut van hypokinetisch-rigide symptomen) is een verhoogde signaalintensiteit in de globus pallidus rechts te zien. B. Negen maanden na radiotherapie (2 maanden na debuut) zijn verhoogde en verlaagde signaalintensiteit in de globus pallidus beiderzijds waarneembaar. C. Twaalf maanden na radiotherapie (5 maanden na debuut) is de signaalintensiteit in de globus pallidus genormaliseerd.

onderzoek werden bilateraal papiloedeem en een verticale blikparese gevonden. De cerebrale MRI toonde een ruimte-innemend proces in de pinealisregio, wat verdacht is voor een kiemceltumor, met compressie van het derde ventrikel en een secundaire hydrocephalus. De patiënt onderging een endoscopische derde ventriculocisternostomie en enkele bipten werden uit de tumor genomen. Pathologisch-anatomisch onderzoek bevestigde de diagnose germinoom. Bij disseminatieonderzoek waren geen aanwijzingen voor metastasen en de tumormarkers (α -foetoproteïne en β -HCG) waren in het serum en de liquor niet verhoogd.

Twee maanden postoperatief werd de patiënt craniospinaal bestraald (24 Gy in 15 fracties van 1,6 Gy met boostbestraling op het primaire tumorgebied tot een totale dosis van 40 Gy). Enkele weken na de bestraling klaagde de patiënt over toenemende vermoeidheid en mentale traagheid, alsmede geleidelijk progressief trillen van de handen. Bij lichamenlijk onderzoek werd een bradyfrene jongen gezien met mimiekarm gelaat, milde rusttremor van de armen en benen met rigiditeit in de armen, en bradykinesie van alle ledematen. De cerebrale MRI toonde een kleine restlaesie in de pinealisregio, een normaal ventrikelsysteem met een normaal signaal van de basale kernen. Er waren geen aanwijzingen voor een endocrinopathie. De patiënt had weinig last van zijn klachten, zodat van medicamenteuze behandeling werd afgezien. Bij de laatste controle (12 maanden na radiotherapie) meldde de patiënt dat het geleidelijk beter ging, maar dat hij nog wel trager was dan voorheen.

Patiënt 3

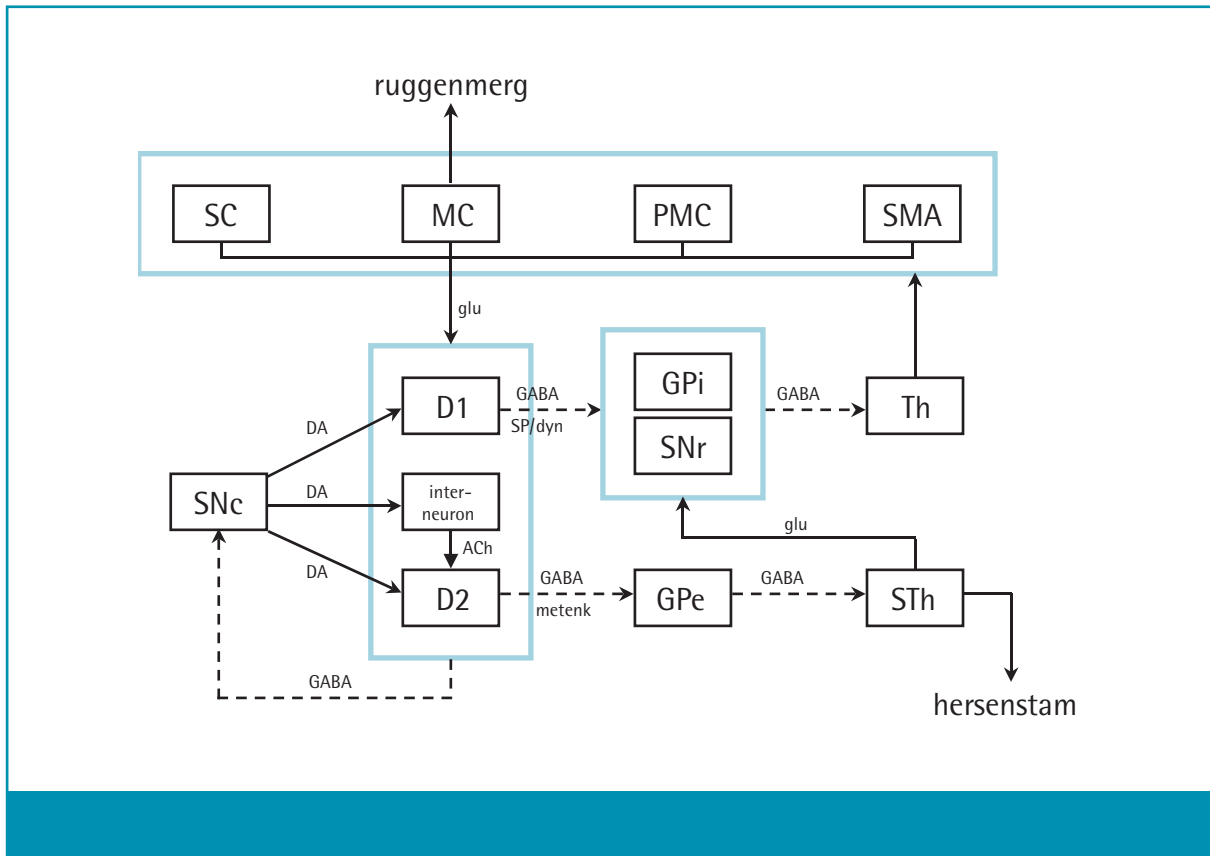
Een 16-jarige jongen werd door de oogarts naar ons verwezen in verband met progressief visusverlies als gevolg van bilateraal papiloedeem. De cerebrale MRI toonde een aankleurend ruimte-innemend proces achter het derde ventrikel, het mesencephalon, de recessus pinealis, in het vierde ventrikel en zeer kleine laesies in de zijventrikels en het septum pellucidum, wat verdacht is voor een intraventriculair gedissemineerde kiemceltumor met hydrocephalus. De patiënt onderging met spoed een endoscopische derde ventriculocisternostomie en er werd een biopt van het aankleurende weefsel in het septum pellucidum genomen. Het pathologisch-anatomisch onderzoek bevestigde de diagnose germinoom. De tumormarkers waren niet verhoogd in het serum en de liquor, en bij het disseminatieonderzoek waren geen aanwijzingen voor andere metastasen elders in het centrale zenuwstelsel.

Ruim een maand postoperatief werd craniospinale radiotherapie (24 Gy in fracties van 1,6 Gy gevolgd door een boostbestraling op het primaire tumorgebied tot 16 Gy) gestart. Vier maanden na de radiotherapie werd de patiënt geleidelijk trager en klaagde hij in toenemende mate over trillende handen. Bij lichamenlijk onderzoek werd een bradyfrene patiënt gezien met een mimiekarm gelaat en een milde rusttremor van de handen, rigiditeit en bradykinesie in de ledematen. Hij liep met normale paslengte. Hij ondervond weinig last en medicatie werd niet gestart. De cerebrale MRI toonde geen recidief, wel een lichte ventriculomegalie en een normaal signaal van de basale kernen. Geleidelijk verdwenen zijn klachten en bij follow-up 2 jaar na radiotherapie waren alle hypokinetisch-rigide symptomen verdwenen, behoudens een lichte bradyfrenie.

Beschouwing

De potentiële late schade van bestraling op het kinderelein, zoals neurocognitieve achteruitgang, hypothalamo-hypofysaire stoornissen, maar ook het ontwikkelen van parenchymnecrose en secundaire tumorvorming, is bekend. De kans op het ontwikkelen van een of meerdere van deze bijwerkingen is dosis-, volume-, leeftijd-, en tijdstipgerelateerd. Om deze redenen wordt de bestraling ook zo lang mogelijk uitgesteld en bij kinderen onder de leeftijd van 3 jaar slechts bij uitzondering toegepast.^{9,10} Het vermoeidheidssyndroom, dat gekenmerkt wordt door wisselende gradering van anorexia, ernstige apathie, dommelen en duizeligheid, is een bekende reversibele, weliswaar weken tot maanden durende, bijwerking tijdens de subacute fase.¹¹ Daartegenover is secundaire, door bestraling geïnduceerd, parkinsonisme op de kindereleeftheid een ongewone complicatie.

Opmerkelijk is dat wij 3 patiënten konden beschrijven bij wie de schedelbestraling in verband met een 'midline' tumor werd gecompliceerd door een hypokinetisch-rigide syndroom met een wisselende ernst. De cerebrale MRI van patiënt 1 toonde een signaalintensiteitsverandering in de globus pallidus beiderzijds. Nucleaire scans pasten bij een dysfunctie van de basale kernen in het outflowtraject. Behandeling met dopamineagonist zorgde voor enige verbetering (met deels spontaan herstel) van het ernstige hypokinetisch-rigide syndroom. Patiënt 2 en 3 ontwikkelden enkele maanden na craniale radiotherapie geleidelijk een licht, reversibel hypokinetisch-rigide syndroom, zonder MRI-afwijkingen in de basale kernen. In deze beschouwing worden de mogelijke lokalisatie van de laesie en het veronderstelde pathofysiologische mechanisme besproken.



Figuur 3. Schematisch functioneel circuit tussen de basale kernen en de projecties naar het ruggenmerg en de cortex. ACh=DA=dopamine, dyn=dynorfine, GABA='gamma-hydroxy buturic acid', glu=glutamaat, GPe=globus pallidus, pars externa, GPi=globus pallidus, pars interna, MC=motore cortex, metenk=metenkefaline, PMC=premotore cortex, SC=sensore cortex, SMA='supplementary motor area', SNC=substantia nigra, pars compacta, SNr=substantia nigra, pars reticulata, SP='substance P', STh=nucleus subthalamicus, Th=thalamus. *Dat figuur is met toestemming van Edward Arnold (Publishers) Ltd overgenomen uit referentie 12.*

Wij veronderstellen dat het hypokinetisch-rigide syndroom bij deze 3 patiënten werd veroorzaakt door een functiestoornis van de globus pallidus. Aannemelijk is dat een focale door radiotherapie geïnduceerde encefalopathie, disfunctie in het outflowtraject van de basale ganglia had veroorzaakt (zie *Figuur 3*).¹² Een bilateraal hyperintens signaal in de globus pallidus bij een kind met secundair parkinsonisme na craniospinale bestraling is door Skimming et al. eerder beschreven.⁷ Opgemerkt moet worden dat deze patiënt voor het derde levensjaar bestraald werd en in vergelijking met patiënt 1 een veel groter risico had op ernstige schade aan het zenuwweefsel.^{9,10} De T2-gewogen MRI's van patiënt 1 toonden 6 maanden postradiatie een hyperintense laesie in de rechter globus pallidus. Op de volgende MRI, 3 maanden later, werd beiderzijds een hyperintense laesie gezien. De IBZM-SPECT paste niet bij een diffuse beschadiging van het striatum. De DAT-SPECT toonde geen wezenlijke presynaptische dopaminerge

laesie. De geringe klinische verbetering op levodopa en een dopamineagonist is hiermee in overeenstemming. Opgemerkt moet worden dat deze nucleaire scans slechts sporadisch bij kinderen vervaardigd worden en normaalwaarden niet bekend zijn. De FDG-PET-scan van patiënt 1 toonde een verminderd metabolisme bilateraal in de thalamus mogelijk door deafferentie van de globus pallidus. De thalamus en de globus pallidus liggen beide in het outflowtraject van de basale kernen. De waarschijnlijke verklaring voor de hypokinetisch-rigide klachten lijkt dan ook een beschadiging te zijn in de globus pallidus, dat wil zeggen 'stroomafwaarts' van het striatum. De verhoogde slaapbehoefte kan goed verklaard worden door de bilaterale thalamusdysfunctie. Bij beide andere kinderen werd afgezien van nucleair beeldvormend onderzoek gezien de geringe ernst van de klachten. Over de pathofysiologie van postradiatieparkinsonisme bestaan diverse hypothesen. In de eerste weken na

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Craniale bestraling op de kinderleeftijd is niet zonder risico.
2. Secundair parkinsonisme is een zeldzame, soms ernstige complicatie na radiotherapie op de kinderleeftijd.
3. Het klinische beeld vertoont meestal spontane, soms in maanden, volledige remissie. Bij het debuut van het hypokinetisch-rigide syndroom wordt behandeling met corticosteroiden ter bestrijding van het vasogeen oedeem geadviseerd. Voor uitgesproken symptomen kan tijdelijk dopaminerge therapie overwogen worden, hoewel de effectiviteit hiervan doorgaans gering is.
4. Radiotherapiegeïnduceerd oedeem en ischemische veranderingen in de globus pallidus, in combinatie met dysfunctie van het nigrostriatale circuit ten gevolge van de hydrocephalus, lijkt het veronderstelde pathofysiologische mechanisme voor het ontstaan van secundair parkinsonisme te zijn.

radiotherapie kan, ondanks het niet overschrijden van de weefseltolerantie, een demyelinisatie optreden van het neurogliaal weefsel en kunnen perivasculaire mononucleaire infiltraten worden gevormd. Uiteindelijk vindt destructie plaats van myeline, degeneratie van gliacellen en treedt endotheelschade met capillaire occlusie en hemorrhagische exsudaatvorming op. Deze microangiopathie resulteert in vasogeen oedeem met verhoogde interstitiële weefseldruk.⁹ Daar de klinische verschijnselen bij alle 3 de patiënten geleidelijk optraden en de radiologische veranderingen bij patiënt 1 reversibel waren, is vasogeen oedeem van de basale kernen een goede verklaring voor de klinische presentatie. Tumorprogressie werd uitgesloten bij alle patiënten. Postradiatie-ischemie is een laat verschijnsel en veroorzaakt een oblitererende vasculopathie. Gezien het beloop bij deze patiënten is dit minder waarschijnlijk. Het postradiatievermoeidheidssyndroom lijkt geen verklaring te zijn gezien het gewoonlijk in de subacute fase, met name 4 tot 8 weken na het beëindigen van de schedelbestraling optreedt, reversibel is, maar vooral geen hypokinetisch-rigide syndroom veroorzaakt.¹¹

Diverse auteurs beschreven eerder dat draindysfunctie op de kinderleeftijd verantwoordelijk is voor het ontstaan van secundair parkinsonisme.¹³⁻¹⁶ Het hypokinetisch-rigide syndroom bij onze patiënten ontstond pas enige tijd na adequate behandeling van de liquorcirculatiestoornis. De hydrocephalus zorgt voor directe druk op het mediale deel van de substantia nigra pars compacta en is verantwoordelijk voor een verminderde regionale perfusie van de

basale kernen. Gezien het tijdsbeloop valt het niet uit te sluiten dat de hydrocephalus in het reeds bestraalde en kwetsbare brein een factor heeft gespeeld bij het ontstaan van het hypokinetisch-rigide syndroom.

Het beeld van het postradiatieparkinsonisme is vaak mild en meestal grotendeels in verloop van maanden reversibel. Bij het debuut van een hypokinetisch-rigide syndroom adviseren wij anti-inflammatoire behandeling met corticosteroiden ter bestrijding van het vasogeen oedeem om het lokale herstel te versnellen en de kans op volledig herstel te bevorderen. Tijdelijke dopaminerge therapie kan overwogen worden bij uitgesproken hypokinetisch-rigide symptomen, doch dit is meestal niet zeer effectief, omdat de laesie meer 'stroomafwaarts' in de basale ganglia 'outflow' zit.

Er is weinig over bekend of patiënten, na het verdwijnen van het secundaire door bestraling geïnduceerde parkinsonisme, later een grotere kans hebben op het ontwikkelen van de 'echte' ziekte van Parkinson. Hierover bestaan overigens wel theoretische modellen, die voorspellen dat personen die op jonge leeftijd door een toxisch insult een deel van hun dopaminerge neuronen verliezen, inderdaad een verhoogde kans op de ziekte van Parkinson hebben, simpelweg omdat de drempel voor het overschrijden van een kritieke ondergrens aan dopaminerge neuron verlaagd is.¹⁷ Voor patiënten met een dergelijk vroege -doch nog subklinische- beschadiging door een extern toxine (1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: MPTP) is inderdaad aangetoond dat

het risico op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson reeds binnen jaren verhoogd is.¹⁸ Getracht zal worden deze 3 patiënten te vervolgen in de tijd om te zien of dit bij hen ook het geval is.

Naar analogie bestaat het door geneesmiddelen (onder andere neuroleptica) geïnduceerd parkinsonisme. Bij een groot deel van deze patiënten blijkt het parkinsonisme geheel reversibel te zijn na het staken van de verantwoordelijke geneesmiddelen, maar bij een deel van deze patiënten persisteren de symptomen. Een mogelijke verklaring is dat een deel van deze patiënten reeds premorbide een verlaagd aantal dopaminerge neuronen had, wat hen gevoeliger maakt voor extrapiramidale bijwerkingen. Mogelijk hebben patiënten met, een door bestraling geïnduceerd parkinsonisme, ook reeds premorbide een verlaagd aantal dopaminerge neuronen, hetgeen het risico op de ziekte van Parkinson op latere leeftijd zou kunnen verhogen.

Conclusie

In deze bijdrage zijn 3 patiënten beschreven met een 'midline' tumor die enkele maanden na craniale radiotherapie een licht en reversibel tot vrijwel therapieresistent hypokinetisch-rigide syndroom ontwikkelden. Radiotherapiegeïnduceerd oedeem en microangiopathische veranderingen in de globus pallidus in combinatie met een hydrocephalus lijkt het verantwoordelijke pathofysiologische mechanisme. Onduidelijk is of deze patiënten reeds een verlaagd aantal dopaminerge neuronen hadden, wat hen gevoeliger gemaakt heeft voor het ontwikkelen van een hypokinetisch-rigide syndroom. Deze bijzondere ziektegeschiedenissen illustreren de potentieel ernstige complicaties van craniale radiotherapie op de kinderleeftijd.

*De ziektegeschiedenis van patiënte 1 is reeds gepubliceerd in *Pediatr Neurol* 2006;34:495-8.*

Referenties

1. Alvarez-Gomez MJ, Vaamonde J, Narbona J, Barao M, Barona P, Branna T, et al. Parkinsonian syndrome in childhood after sodium valproate administration. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:451-5.
2. Pranzatelli MR, Mott SH, Pavlakis SG, Conry JA, Tate ED. Clinical spectrum of secondary parkinsonism in childhood: a reversible disorder. *Pediatr Neurol* 1994;10:131-40.
3. Bleecker ML. Parkinsonism: a clinical marker of exposure to neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol* 1988;10:475-8.
5. Dolendo MC, Lin TP, Tat OH, Chong QT, Timothy LK. Parkinsonism as an unusual presenting symptom of pineal gland teratoma. *Pediatr Neurol* 2003;28:310-2.
6. Kulkantrakorn K, Selhorst JB, Petruska PJ. Cytosine arabinoside and amphotericin B-induced parkinsonism. *Ann Neurol* 1996;39:413-4.
7. Mott SH, Packer RJ, Vezina LG, Kapur S, Dinndorf PA, Conry JA, et al. Encephalopathy with parkinsonian features in children following bone marrow transplantations and high-dose amphotericin B. *Ann Neurol* 1995;37:810-4.
8. Skimming JA, McDowell HP, Wright N, May P. Secondary parkinsonism: an unusual late complication of craniospinal radiotherapy given to a 16-month child. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:132-4.
9. Wick W, Hochberg F, O'Sullivan J, Goessling A, Hughes A, Cher L. L-dopa-resistant parkinsonism syndrome following cerebral radiation therapy for neoplasm. *Oncol Rep* 2000;7:1367-70.
10. Friedman DL. Late effects of cancer treatment. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE, editors. *Pediatric Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 523-611.
11. Donahue B. Short- and long-term complications of radiation therapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1992;18:207-17.
12. Bloem BR, Bhatia KP. Functional circuitry of the basal ganglia. In: *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. Bronstein AM, Brandt T, Nutt JG, Woollacott MH, editors. London: Arnold; 2004. p. 173-206.
13. Freeman J, Johnston PG, Voke JM. Somnolence after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br Med J* 1973;4:523-5.
14. Shahar E, Lambert R, Hwang PA, Hoffman HJ. Obstructive hydrocephalus-induced parkinsonism. I: Decreased basal ganglia regional blood flow. *Pediatr Neurol* 1988;4:117-9.
15. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov Disord* 1994;9:508-20.
16. Racette BA, Esper GJ, Antenor J, Black KJ, Burkey A, Moerlein SM, et al. Pathophysiology of parkinsonism due to hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1617-9.
17. Brazin ME, Epstein LG. Reversible parkinsonism from shunt failure. *Pediatr Neurol* 1985;1:306-7.
18. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983;2:1457-9.
19. Tetrud JW, Langston JW, Garbe PL, Ruitenberg AJ. Mild parkinsonism in persons exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neurology* 1989;39:1483-7.

Ontvangen 15 maart 2006, geaccepteerd 29 mei 2006.