

# NMZ-BULLETTIN

uitgave van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten

JAARGANG 14 • NUMMER 23 • NOVEMBER 2003

## Enzymtherapie voor de ziekte van Pompe: de stand van zaken

A.J.J. Reuser, A.T. van der Ploeg, M.L.C. Hagemans, P.A. van Doorn, namens het Pompe-team, Erasmus MC, Rotterdam.

*'Zaterdag ontving ik het bericht dat haar oudere zus die (net als zij) aan de ziekte van Pompe leed tijdens een operatie op vrijdag 29 augustus was overleden... Ik weet niet wat voor operatie ze moest ondergaan, maar het is in een ziekenhuis voor Neurologie gebeurd. Mijn vermoeden is...dat ze geopereerd werd aan haar aneurysma.... Het zal wel allemaal snel gegaan zijn, want vlak voor de vakantie hebben we nog gewoon met elkaar gesproken. ...Ik wilde je dit laten weten, omdat jullie haar ook kenden.'*

*Dit citaat is ontleend aan een brief die wij recent van een patiënt ontvingen. Het gaat over een nog jonge vrouw voor wie de toepassing van enzymvervangings therapie te laat kwam.*

### Ziekte van Pompe

De ziekte van Pompe ontleent haar naam aan de Nederlandse patholoog-anatoom dr. J.C. Pompe die in 1932 als eerste verslag deed van de klinische en pathologische verschijnselen van het ziektebeeld. Het betreft een zeldzame neuromusculaire aandoening die veroorzaakt wordt door een tekort aan het enzym alpha-glucosidase. Ten gevolge van het enzymtekort ontstaat er een lysosomale stapeling van glycogeen. De gevulde lysosomen voegen zich tussen de myofibrillen en belemmeren de spiercontractie. De ziekte, met een geschatte frequentie van 1 : 50.000, erft autosomaal recessief over en komt, naar aard van de mutaties in het alpha-glucosidasegen, in verschillende vormen voor. Het kenmerkende symptoom van algehele spierzwakte kan zich al kort na geboorte manifesteren. In dergelijke gevallen heeft de patiënt ook een cardiale hypertrofie. De levensverwachting is dan minder dan een jaar door de ontwikkeling van cardio-respiratoire insufficiëntie. Patiënten met een (geringe) alpha-glucosidase-

restactiviteit komen op latere leeftijd met klachten die te herleiden zijn tot spierzwakte zonder neuronale oorzaak. Moeite met trappenlopen of opstaan uit een stoel is vaak de eerste klacht van volwassenen. De serum-creatine-kinaseactiviteit is vrijwel altijd verhoogd. Ten gevolge van het progressieve verlies van spierkracht en spiermassa kunnen patiënten op den duur rolstoelafhankelijk en beademingsbehoefstig worden.

### ERT

Het potentiële nut van enzymvervangings therapie (ERT; enzyme replacement therapy) werd door onze groep in de jaren 1990-2000 aangetoond. Wij gebruikten daarvoor gekweekte spiercellen van patiënten en muizen met de ziekte van Pompe. Bij ERT krijgen de patiënten een recombinante vorm van het humane alpha-glucosidase intraveneus toegediend om het enzymtekort in de spieren aan te vullen. Het toegediende enzym bereikt de spieren via het capillaire bed en wordt door endocytose in de spiervezels opgenomen.

### Werkzaamheid

In 1999 werd in ons centrum de eerste studie naar de veiligheid en werkzaamheid van ERT gestart met vier baby's en drie (jong) volwassenen. De resultaten van vier jaar studie zijn beschreven in het recent verschenen proefschrift van dr. J.M.P. van den Hout. Zij begint haar discussie met de zin: 'The 40-year history of investigations into the feasibility of enzyme replacement therapy for Pompe's disease is nearing its end' en geeft hiermee aan dat de werkzaamheid van ERT voor haar onomwonden vaststaat. De klinische effecten waren dan ook duidelijk waarneembaar, maar tevens kwam

## IN DIT NUMMER

Themanummer neuromusculaire ziekten en kinderen

Enzymtherapie voor de ziekte van Pompe: de stand van zaken  
1

Klassieke problemen bij kinderen met een aangeboren neuromusculaire ziekte  
3

Pre-implantatie genetische diagnostiek bij myotone dystrofie  
5

DNA-diagnostiek bij kinderen met een neuromusculaire aandoening: geruststelling of onzekerheid  
6

Spierechografie bij kinderen met een neuromusculaire aandoening  
7

Mitochondriële ziekten: diagnose, genetica, behandeling  
8

Inspanningstolerantie bij juveniele dermatomyositis  
9

En verder:

Van de bestuursafdeling  
2

Lama-antilichamen helpen onderzoek naar oculopharyngeale spierdystrofie  
4

Yes voor ISNO: Het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek bestaat 10 jaar  
10

Fietsen voor ISNO  
12

Recent goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek Prinses Beatrix Fonds  
12

Boekbespreking: Mononeuropathies examination, diagnosis and treatment  
13

Boekbespreking: Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence  
13

Symposium Een brede kijk op neuromusculaire ziekten, vrijdag 9 januari 2004, Leiden  
14

Samenvattingen van recent verschenen proefschriften  
15

Bijdragen 76e vergadering Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub  
15

Lopende en bijna gestarte trials in Nederlandse neuromusculaire centra  
16

de grens van de mogelijkheid tot behandelen van ernstig zieke baby's aan het licht. Reeds in dit stadium van onderzoek durven wij deze nieuwe behandelingsmethode aan te bevelen voor de overgrote meerderheid van patiënten met de ziekte van Pompe.

### Pompe expertise centrum

In praktijk kan er pas van een behandelingsmethode gesproken worden na registratie van het middel. Daarvoor moeten de twee thans lopende klinische studies in kinderen tot zes maanden en in kinderen van zes maanden tot drie jaar succesvol afgerond worden en zullen nieuwe studies in (jong) volwassenen nodig zijn. Wij zijn onze studies in het Erasmus MC begonnen met het Nederlandse bio-

technologie bedrijf Pharming B.V. uit Leiden dat het recombinant humane alpha-glucosidase produceerde in de melk van genetisch gemodificeerde konijnen. Het onderzoek bevindt zich in een fase dat dit eerste product vervangen wordt door een ongeveer zelfde product uit gekweekte zoogdiercellen. Het nieuwe product wordt geleverd door Genzyme Corp. uit Boston. Vooruitlopend op de start van klinische studies in (jong) volwassenen zijn wij samen met de VSN en de International Pompe Association (IPA) begonnen met het in kaart brengen van in eerste instantie de Nederlandse, maar vervolgens ook de wereldwijde, 'Pompe'patiëntenpopulatie via vragenlijsten die de patiënten zelf invul-

len. Inmiddels participeren ruim 260 patiënten. Daarnaast zijn wij bezig met de voorbereiding van een tweede studie waarbij wij een groep volwassen patiënten over een periode van een tot twee jaar gaan volgen om het natuurlijk ziektebeloop zo nauwkeurig mogelijk vast te leggen. De registratie van therapeutische effecten ten gevolge van ERT en de uiteindelijke indicatiestelling voor de behandeling wordt hierdoor vergemakkelijkt. Wij streven naar een landelijk netwerk, het 'Pompe expertise centrum', waarbij participerende specialisten en overige zorgdisciplines kennis delen om optimale zorg aan patiënten met de ziekte van Pompe te kunnen bieden.

## Van de bestuurstafel

### N.C. Notermans, ISNO-wetenschapsmoderator

Het vijfde themanummer van het NMZ-bulletin gaat over neuromusculaire ziekten en kinderen. Neuromusculaire ziekten bij kinderen zijn zeldzaam en daardoor soms laat onderkend. Het aantal kinderneurologen dat zich specifiek toelegt op neuromusculaire ziekten is helaas klein. Een reden temeer om extra aandacht te schenken aan deze ziektebeelden.

Ook een vaak vergeten groep zijn de patiënten met Friedreichse ataxie. Gelukkig heeft de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO een richtlijn opgesteld, die revalidatiegeoriënteerd is. Een samenvatting van deze richtlijn is bijgevoegd. Meer informatie hierover kunt u vanaf 1

november 2003 vinden op [www.vsn.nl/hulpverleners](http://www.vsn.nl/hulpverleners). Het volgende neuromusculaire Boerhaavesymposium zal plaatsvinden op vrijdag 9 januari 2004 in Leiden en het programma belooft weer vernieuwend te zijn.

## Word donateur van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten

Het wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken en behandeling van neuromusculaire aandoeningen biedt steeds meer perspectieven. De Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten stelt zich ten doel het wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, preventie, behandeling/genezing van neuromusculaire aandoeningen te stimuleren en verbreiding van kennis hierover aan te moedigen.

De stichting is afhankelijk van sponsoring en giften. Wilt u bijdragen aan het realiseren van de doelstellingen van de stichting? U kunt al donateur worden voor 10 euro per jaar. Belangstellenden kunnen zich opgeven bij de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten, Lt.Gen. van Heutszlaan 6, 3743 JN Baarn, tel. 035 - 548 04 85, fax 035 - 548 04 99, e-mail [isno@vsn.nl](mailto:isno@vsn.nl). U kunt ook (een kopie van) de donateurskaart op pagina 9 gebruiken.

Donateurs ontvangen het NMZ-bulletin, aankondigingen van symposia en andere activiteiten van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten.

### Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten

De Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten (NMZ) is een samenwerkingsverband van patiënten, artsen en wetenschappelijk onderzoekers. De stichting stelt zich ten doel het wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, preventie, behandeling/genezing van neuromusculaire aandoeningen te stimuleren en verbreiding van kennis hierover aan te moedigen.

#### Bestuursleden

Prof.dr. J.H.J. Wokke, voorzitter  
Dr. N.C. Notermans, vice-voorzitter  
Drs. P. Streng, secretaris  
R.H. Gerschtanowitz, penningmeester  
Dr. M.H. de Baets  
Prof. dr. B Bakker  
Prof. dr. P.A. van Doorn  
Prof. dr. F. Nollet  
De heer E.J.F. Roovers bc  
Prof. dr. J.A.M. Smeitink

### Colofon

Het NMZ-bulletin is een uitgave van:

**Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten**  
Lt.Gen. van Heutszlaan 6  
3743 JN Baarn  
tel.: 035-5480485  
fax: 035-5480499  
e-mail: [isno@vsn.nl](mailto:isno@vsn.nl)  
url: [www.isno.nl](http://www.isno.nl)  
Postbank: 516464  
Rabobank: 39.48.00.125

Het NMZ-bulletin verschijnt  
2 keer per jaar.  
Oplage: 3000

#### Redactie:

Nicolette Notermans  
Haske van Veenendaal

#### Redactiesecretariaat:

Anne Marie Klerkx

#### Sponsors:

Stichting Prinses Beatrix Fonds  
Stichting Spieren voor Spieren

#### Grafische verzorging:

Hoonte Bosch & Keuning, Utrecht

# Klassieke problemen bij kinderen met een aangeboren neuromusculaire ziekte

L.M.E. Smit, hoofd kinderneurologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Neuromusculaire aandoeningen bij kinderen zijn relatief zeldzaam. Toch zal in elke kliniek met een gespecialiseerde afdeling voor kinderen met motorische ontwikkelingsstoornissen de diagnose van een omschreven neuromusculaire ziekte zeker een tiental malen per jaar kunnen worden gesteld. Daarentegen moeten we ons realiseren dat er bij de meeste kinderen met een achterblijvende motorische functie geen sprake is van een spierziekte. De klinische benadering vraagt dus een differentiatie op basis van anamnese, observatie en fysisch diagnostisch onderzoek, daar aanvullend onderzoek voor neuromusculaire aandoeningen bij kinderen als fors belastend wordt ervaren. Wanneer we de kenmerken van neuromusculaire ziekten de revue laten passeren, is het nuttig een onderscheid te maken tussen jonge zuigelingen, kinderen tot twee jaar, peuters en kleuters en oudere schoolgaande kinderen. Elke leeftijdsgroep heeft eigen kenmerken van ontwikkelingsgang en motorische patronen. In het algemeen kenmerken neuromusculaire ziekten bij kinderen zich met het trias (1) slapte, (2) zwakte en (3) achterblijven van de motorische mijlpaalontwikkeling. Daarbij kunnen dan symptomen optreden die min of meer specifiek voor een bepaalde ziekte zijn.

## Zuigeling

Bij de jonge zuigeling met motorische problematiek is de anamnese van groot belang, maar deze moet voorzichtig geïnterpreteerd worden. Foetale hypokinesie kan reeds tijdens de zwangerschap tot verminderde kindsbewegingen leiden en bij de geboorte kunnen we dan congenitale contracturen aantreffen. Er kan dan sprake zijn van een klassieke arthrogryposis multiplex congenita, doch congenitale contracturen kunnen veroorzaakt worden door een breed scala van chromosomale afwijkingen, cerebrale en spinale aanlegstoornissen en neuromusculaire ziekten. Bij de klassieke arthrogryposis is het kind alert en adequaat responsief, terwijl faciale dysmorfie in de regel ontbreekt. Bij de neonatale neuromusculaire ziekten kan de bij de aandoening dominerende spierzwakte aanleiding geven tot een gecompliceerd neonataal beloop met dientengevolge kans op asfyctische schade. Vooral bij congenitale dystrofische myotonie, X-gebonden myotubulaire myopathie en neonatale nemalinyopathie kunnen respiratoire insufficiëntie, apathie, slikstoornissen en extreme hypotonie het beeld oproepen van acute asfyctische beschadiging. Wanneer de apathie en hypotonie do-

mineren, moet altijd gedacht worden aan het Prader Willi syndroom, vooral bij meisjes een diagnose die alleen met DNA-diagnostiek met zekerheid kan worden verkregen.

## Kinderen tot twee jaar

In de infantiele periode zal een neuromusculaire ziekte zich vooral openbaren door een achterblijvende motorische functieontwikkeling. Bij kinderen met een complexe ontwikkelingsstoornis zal de aanwezigheid van kenmerken van centraal motorische stoornissen zich wel openbaren. De bij de hypotone encephalopathie optredende slapte is echter niet permanent en bij discomfort of onrust zal de tonus paroxismaal verhogen, waarbij een goede kracht zich verraadt. Onderscheid tussen slapte en zwakte is juist ook in deze leeftijdsgroep van belang. Een huilend en zich verzettend kind openbaart zelf het verschil. Spierzwakte gaat gepaard met zwak huilen, een persisterende headlag na drie maanden, motorisch opvallend rustig gedrag, waarbij ook de dekens van het bedje tijdens slaap nauwelijks verplaatst worden. Omrollen is vaak niet goed mogelijk en in zit anteflecteert de romp, terwijl door versterkte bekkenkanteling de bilnaad nauwelijks zichtbaar is. Het kind met de pathologische centrale hypotonie zal zich bij paraspinale prikkeling snel opstrekken en zelf tot hyperextensie neigen, terwijl het zwakke kind naast de flexie een scoliose laat zien. Tijdens het eerste levensjaar moet het zwakke kind vooral onderscheiden worden van het kind met de congenitale hypotonie en hyperlaxiteit. Het gewoonlijk familiair voorkomen van deze variant en de vaak optredende combinatie met een ontwikkelingspatroon als shuffler kunnen helpen het onderscheid te maken. Bij de congenitale hypotonie is het in de regel niet de kracht, maar het verlaat rijpen van de balans en opvangreacties die voor het ontwikkelingspatroon verantwoordelijk zijn. Bij progressieve spierzwakte, in het eerste levensjaar vooral bij de spinale spieratrofie en metabole myopathie, zijn het vaak bijkomende symptomen die het beeld doen onderscheiden van de hypotonie en motorische retardatie met centrale oorzaak of ten gevolge van bindweefselaandoeningen.

## Kleuter en kind

Neuromusculaire aandoeningen op de kleuter- en latere kinderleeftijd vertonen naast de vertraagde motorische ontwikkeling vooral veranderingen in het looppatroon en de balans. Frequent vallen, waggelgang, tenenlo-

pen of juist hanentred verraden de krachtsvermindering van de anti-zwaartekrachtspijlen. Hoewel moeheidsklachten geen kenmerkend verschijnsel van neuromusculaire zwakte zijn, is inspanningsintolerantie dat juist weer wel. Binnen deze leeftijdsgroep zien we de sterke progressie van ziekten als spinale spieratrofie en ziekte van Duchenne. De structuurmyopathiën en metabole myopathiën hebben zich in de regel al eerder gepresenteerd, omdat bulbaire zwakte hier vaak onderdeel van is. Een groep van aandoeningen die in deze periode met symptomen debuteert, wordt gevormd door de HMSN en verwante aandoeningen. Ook hier zijn veranderingen van het loop- en manipulatiepatroon de als eerste presenterende symptomen. Het kan moeilijk zijn deze patronen te onderscheiden van de symptomatologie van het clumsy child, waarbij onrijpe coördinatie en dyspraxie voor indrukwekkende motorische disfunctie verantwoordelijk kan zijn. Ook hier zal goede spierkrachttesting, beoordeling van spiermassa en reflexpatroon bij het fysisch diagnostisch onderzoek beslissend zijn. We moeten bedacht zijn op presentatie van neuromusculaire ziekten met symptomen die niet direct musculair bepaald zijn: Het kind met de FSH-dystrofie dat zich presenteert met een vertraagde spraaktaalontwikkeling en articulatiestoornissen, de Beckerpatiënt die op school een leerachterstand vertoont en de patiënt met juveniele myotone dystrofie die zich primair met oligofrenie presenteert.

## Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek bij verdenking op een aangeboren neuromusculaire ziekte moet gebaseerd worden op een door anamnese en fysisch diagnostisch onderzoek gebaseerde differentiatie diagnose. Daar de coöperatie van kinderen nog wel eens tekortschiet, maar bovendien in het algemeen de motorische prestatie van kinderen nogal eens fluctueert, kan het zinvol zijn het lichamenlijk onderzoek nog eens te herhalen alvorens wordt overgegaan tot aanvullend onderzoek.

# Lama-antilichamen helpen onderzoek naar oculopharyngeale spierdystrofie

S. van Koningsbruggen, onderzoeker, afdeling Humane en Klinische Genetica, Universitair Medisch Centrum Leiden

4

**Antilichamen van lama's, kamelen en dromedarissen bevatten antigeenbindende fragmenten die gemakkelijk te modificeren zijn. Daardoor lijken ze zeer geschikt te zijn voor pre-klinisch onderzoek en voor diagnostische en therapeutische toepassingen.**

Veel ziektegerelateerd genetisch onderzoek begint met het vinden van een gendefect, gevolgd door functioneel onderzoek om de expressie, de lokalisatie en de functie van het door dat gen gecodeerde eiwit te bestuderen. Antilichamen zijn hierbij van essentieel belang om de desbetreffende eiwitten (antigeen) aan te kunnen tonen. Naast het pre-klinische onderzoek, worden antilichamen ook frequent gebruikt in de diagnostiek om de aan-/afwezigheid of dislokalisatie van een bepaald eiwit vast te stellen. Antilichamen zijn bovendien voor therapeutische doeleinden interessant, aangezien ze mogelijk gemuteerde eiwitten kunnen wegvangen of gebruikt kunnen worden om medicijnen naar hun werkzame plaats te brengen, zoals bij tumortherapie.

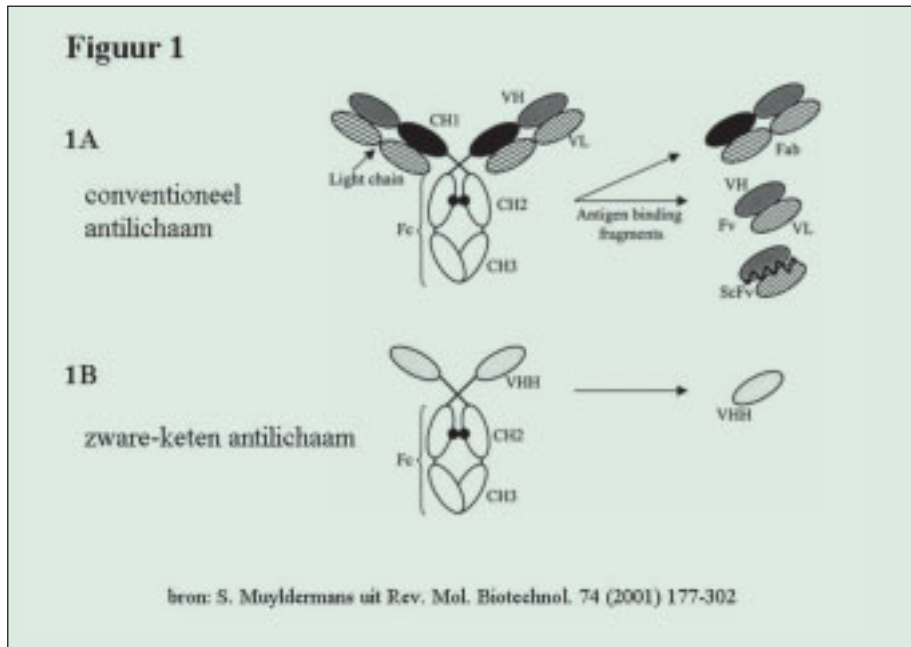
## Conventionele antilichamen

De conventionele antilichamen, bestaande uit twee lichte en twee zware ketens (figuur 1A), worden meestal op een arbeidsintensieve manier uit muizencellijnen (hybrizoma's) gewonnen. Deze antilichamen hebben door hun grootte vaak een geringe doordringbaarheid in weefsel. Bovendien induceren ze een immunreactie bij herhaaldelijk gebruik in patiënten.

Men kan ook alleen het antigeenbindende domein, bestaande uit VH en VL ketens (figuur 1A), isoleren en kloneren in een speciale vector (phagemidvector). Deze verzameling antilichaamfragmenten vormen een bank waaruit fragmenten geselecteerd kunnen worden tegen een antigeen van interesse. Het nadeel van deze techniek is dat voor functionele antilichamen er juiste combinaties van VL en VH ketens gevormd moeten worden. Veel antilichaamfragmenten zijn hierdoor instabiel of hebben een lage affiniteit voor hun antigeen.

## Camelidae-antilichamen

In 1991 ontdekten Hamers-Casterman et al. dat camelidae (lama's, kamelen en dromedarissen) naast het conventionele antilichaamrepertoire (figuur 1A) ook antilichamen bevatten



die uit alleen zware ketens bestaan (figuur 1B). De antigeenbindende fragmenten van deze antilichamen (VHH-fragmenten, figuur 1B) kunnen worden geïsoleerd uit enkele milliliters bloed en blijken zeer geschikt om banken van te maken, aangezien ze geen combinatie van de juiste VH en VL keten nodig hebben voor een functioneel antilichaamfragment. Verder hebben VHH-fragmenten een hoge affiniteit en specificiteit voor hun antigeen, een goede doordringbaarheid doordat ze erg klein zijn en ze zijn bestand tegen extreme omstandigheden, waardoor ze ook geschikt zijn voor in vivo toepassingen. Een ander groot voordeel van VHH-fragmenten is dat ze gemakkelijk te modificeren zijn. Zo kunnen ze gefuseerd worden aan detectie of targeting signalen, dit laatste om ze naar een specifieke plaats te sturen. Bovendien is het mogelijk om VHH-fragmenten te humaniseren door delen van de camelidaesequentie te vervangen door humane sequenties, waardoor de immunogeniciteit afneemt.

## OPMD

Wij maken voor ons pre-klinische onderzoek naar de mechanismen achter de ziekte oculopharyngeale spierdystrofie (OPMD) gebruik van VHH-fragmenten. OPMD heeft een incidentie van 1:200.000 en wordt veroorzaakt door een mutatie in het poly-A binding protein nuclear 1 (PABPN1). Door deze mutatie hoopt het gemuteerde PABPN1-eiwit op in aggregaten in de kernen van skeletspieren. Wij

hebben hoog affiene VHH-fragmenten tegen PABPN1 geselecteerd uit een lamabank en deze vervolgens zo aangepast dat ze gebruikt kunnen worden voor allerlei immunologische technieken. We zijn erin geslaagd om met deze antilichaamfragmenten PABPN1 heel specifiek aan te tonen in onder meer spiercoupes. In vervolgonderzoek zullen we proberen VHH-fragmenten tegen het gemuteerde eiwit te selecteren, om hiermee mogelijk aggregaatvorming in vitro (en later wellicht ook in vivo) te voorkomen.

De eerste stap richting klinische toepassingen voor VHH-fragmenten is beschreven door Muruganandam et al. (2001), die VHH-fragmenten heeft geselecteerd die aan humaan cerebromicrovasculaire endotheel binden en internaliseren in vitro. Hierdoor kunnen ze mogelijk gebruikt worden om medicijnen over de bloed-hersenbarrière te transporteren.

## Conclusie

Camelidae-VHH-antilichaamfragmenten lijken dus, dankzij hun hoge affiniteit, specificiteit en doordringbaarheid, zeer geschikt te zijn voor pre-klinisch onderzoek en voor toekomstige diagnostische en therapeutische toepassingen.

# Pre-implantatie genetische diagnostiek bij myotone dystrofie

*C.E.M. de Die-Smulders, klinisch geneticus, medisch coördinator PGD, afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht*

*C.G. Faber, neuroloog, afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht*

5

**Met pre-implantatie diagnostiek hebben patiënten met myotone dystrofie een kans van 95 tot 98 procent op een gezonde baby.**

Paren met kinderwens die een verhoogd risico hebben op een (ernstige) erfelijke aandoening bij hun nageslacht, hebben een aantal mogelijkheden. Zij kunnen ervoor kiezen zwanger te worden zonder verder onderzoek. Anderen zullen van kinderen afzien. Prenatale diagnostiek (onderzoek in de zwangerschap) is, mits technisch mogelijk, een andere mogelijkheid. Veel paren die prenatale diagnostiek laten doen besluiten de zwangerschap te laten afbreken als het kind de aanleg voor de betreffende aandoening heeft. Een relatief nieuwe mogelijkheid is pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Het principe is genetisch onderzoek van het zeer jonge embryo te verrichten vóórdat er sprake is van een zwangerschap.

PGD wordt altijd gecombineerd met een reageerbuisbevruchting (in vitro fertilisatie, IVF). Bij IVF worden door hormoontoediening aan de vrouw een groot aantal eicellen tot rijping gebracht. Deze worden vervolgens uit de ovaria gepuncteerd. De eicellen worden in het laboratorium samengebracht met het sperma van de echtgenoot; als er bevruchting plaatsvindt ontstaat er een embryo. Het embryo zal zich gaan delen in een aantal blastomeren of dochtercellen. Op de derde dag na de bevruchting bestaat het embryo uit ongeveer acht blastomeren. Bij gewone IVF zonder PGD worden een of twee embryo's op de derde dag na de bevruchting in de baarmoeder geplaatst. Bij IVF met PGD wordt op de derde dag na de bevruchting het genetisch onderzoek uitgevoerd. Daartoe worden een of twee van de acht cellen van het embryo gebiopteerd voor onderzoek. Deze cellen worden onderzocht op de betreffende aandoening. Als de gebiopteerde cellen normaal zijn voor wat betreft de aandoening waarop onderzocht is, mag worden aangenomen dat het embryo niet aangedaan is. Het genetisch onderzoek duurt ongeveer een dag. Op de vierde dag na de bevruchting worden een tot twee "gezonde" embryo's in de baarmoeder geplaatst. Twee weken na de terugplaatsing wordt een zwangerschapstest gedaan. Door de overheid is bepaald dat PGD in Nederland al-

leen is toegestaan in het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

## PGD bij myotone dystrofie

PGD bij myotone dystrofie (DM) is technisch mogelijk in het Academisch Ziekenhuis Maastricht, maar wordt alleen toegepast als de man deze aandoening heeft. Naar schatting 60 tot 80 procent van de mannen met het volwassen type van DM hebben testisatrofie met dientengevolge een verminderde fertiliteit. Alvorens de PGD-behandeling kan plaatsvinden is dus een sperma-analyse geïndiceerd om een azoöspermie uit te sluiten. PGD is bij uitstek geschikt voor paren die al een indicatie hebben voor IVF met ICSI wegens een oligospermie.

Vrouwen die myotone dystrofie hebben, komen in Maastricht vooralsnog niet in aanmerking voor IVF/PGD. De achtergrond is dat vrouwen met myotone dystrofie mogelijk een verhoogd risico hebben op complicaties, zoals hartritme stoornissen tijdens de IVF-behandeling, met name bij de eicelpunctie, en dat de logistieke voorzieningen voor een adequate opvang ontbreken. Er is een samenwerkingsverband met het PGD-centrum van de Vrije Universiteit van Brussel, waar PGD voor deze indicatie wel wordt toegepast. Vrouwen met myotone dystrofie die voor een PGD-behandeling in aanmerking willen komen, worden bij voorkeur naar Maastricht verwezen, waar ze voorlichting krijgen, de nodige vooronderzoeken voor de behandeling worden gedaan en vervolgens de verwijzing naar Brussel wordt geregeld. Een knelpunt bij verwijzing naar Brussel is dat de verzekering de behandeling niet altijd wil vergoeden. In Brussel hebben inmiddels enkele tientallen vrouwen met myotone dystrofie een PGD-behandeling ondergaan zonder ernstige complicaties.

## Slagingskans, betrouwbaarheid en risico's

De slagingskans van IVF met PGD is ongeveer gelijk aan die voor "gewone IVF". Per behandeling is de kans op zwangerschap 15 tot 20 procent. Er worden maximaal drie IVF/PGD-behandelingen uitgevoerd. De totale kans op zwangerschap na drie IVF/PGD-behandelingen bedraagt 40 tot 50 procent. De slagingskans van IVF/PGD neemt af met het toenemen van de leeftijd van de vrouw. IVF



wordt niet toegepast als de vrouw ouder is dan 40 jaar. De betrouwbaarheid van PGD is hoog, dat wil zeggen de zekerheid van een normale uitslag is 95 tot 98 procent. Prenatale diagnostiek ter confirmatie van de PGD wordt altijd aangeboden.

Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat het percentage aangeboren afwijkingen bij kinderen die geboren zijn na IVF/PGD hoger is dan normaal. De ervaring is echter nog maar beperkt.

## Verwijzingen

Het geven van goede voorlichting vooraf is van zeer groot belang, evenals goede begeleiding tijdens de behandeling. Als u patiënten wilt verwijzen, kunt u ze schriftelijk aanmelden bij de afdeling Klinische Genetica azM. Zij worden vervolgens opgeroepen en de gang van zaken, de slagingskansen, de risico's en de betrouwbaarheid worden besproken. IVF met PGD is een belastende behandeling voor het paar. Elk paar zal voor zichzelf de afweging moeten maken of deze optie voor hen de juiste is in vergelijking met andere alternatieven.

# DNA-diagnostiek bij kinderen met een neuromusculaire aandoening: geruststelling of onzekerheid

B. van Baarsen, psycholoog, ethica, Centrum voor Ethiek en Levensbeschouwing, VU medisch centrum, Amsterdam; lid Commissie Ethiek VSN

C. Wijnen, lid Commissie Ethiek VSN

6

## Ethische problematiek

De vraag is wat technologische ontwikkeling van DNA-diagnostiek voor gevolgen heeft voor het ziek zijn van gewone mensen. Daarbij kunnen drie visies worden onderscheiden. In de eerste visie staat centraal dat DNA-diagnostiek in het voordeel is van mensen, aangezien het hun keuzemogelijkheid en daarmee de kans op behandeling en herstel vergroot. De tweede visie stelt daarbij de vraag of mensen in hun keuzes wel vrij zijn. Ook wordt gewezen op het risico van medicalisering. Wie zal in de toekomst ziek zijn en wie *gezond*. De derde visie benadrukt dat technologie niet van belang is voor belangrijke levens- en zingevingsvragen.

In de komende paragrafen gaan we op zoek naar een antwoord op de vraag wat de waarde is van DNA-diagnostiek voor mensen met een neuromusculaire aandoening in het algemeen maar voor kinderen in het bijzonder en we bespreken enkele relevante ethische vraagstukken.

## DNA-diagnostiek en spierziekten

Dragers van een recessief gendefect die niet ziek worden, zijn gebaat bij DNA-onderzoek, omdat uitslagen hen kunnen helpen in het maken van keuzes omtrent nakomelingschap, bijvoorbeeld bij SMA. Indien het gaat om een geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekte (bijv. Duchenne) of autosomaal dominante overerving (bijv. myotone dystrofie) en de ziekte zich al heeft geopenbaard, kunnen testuitslagen zekerheid bieden over het type ziekte en richting geven aan een behandelbeleid. Wanneer de ziekte zich (nog) niet heeft geopenbaard is de zaak gecompliceerder. Dan is presymptomatisch onderzoek mogelijk, vooral bij autosomaal dominant overervende aandoeningen. Daarmee is niet bekend wanneer en in welke mate een ziekte zich zal manifesteren. Een DNA-test kan daarmee een schijnzekerheid creëren die nieuwe vragen kan oproepen.

## Kinderen en recht op niet-weten

Bij minderjarige kinderen (tot 18 jaar) geldt in principe dat presymptomatisch onderzoek niet wordt gedaan als de aandoening pas op latere leeftijd naar voren komt. Het kind kan, eenmaal volwassen geworden, zelf bepalen wel of (nog) niet te willen weten. Presymptomatisch onderzoek bij kinderen wordt alleen gedaan indien er preventieve of therapeutische mogelijkheden zijn. Deze regel heeft een morele basis in het principe van goed doen, want

de diagnostiek komt ten goede aan het kind. Het voordeel dat er iets aan de ziekte kan worden gedaan weegt hier zwaarder dan het nadeel van het schenden van het recht op niet-weten. In het geval van familiale overerving kan men op basis van dezelfde afweging besluiten het recht op niet-weten bij andere familieleden te schaden. Echter, het besluit om kennis over een genetisch overervende spierziekte bekend te maken en daarmee het taboe binnen de familie te doorbreken is belastend. Ook al is er uitzicht op een (nieuwe, experimentele) therapie, toch kiezen mensen er soms voor te zwijgen.

## Kinderen en recht op weten

In tegenstelling tot minderjarige kinderen hebben meerderjarige kinderen (18 – 21 jaar) zelfbeschikkingsrecht en mogen derhalve zelf beslissen over medische verrichtingen en onderzoek, ervan uitgaande dat zij in staat zijn tot een redelijke waardering van hun eigen belangen. In theorie zijn zij dus gerechtigd informatie te krijgen over erfelijkheid en op basis daarvan te beslissen of zij een DNA-test willen doen. De vraag (nu eindelijk) te willen weten of er sprake is van dragerschap van een erfelijke spierziekte is dan ook geen hulpvraag, maar een vraag om informatie. Bij een hulpvraag zal een arts haar of zijn informatie afstemmen op de zekerheid van de diagnose enerzijds en het evenwicht tussen hoop en onzekerheid anderzijds, waarbij de morele afweging gericht is op het beste voor de patiënt. Bij een informatieve vraag daarentegen dient de arts alle informatie te geven die nodig is om een verantwoorde keus te kunnen maken zonder interpretatie en sturing. Maar wanneer een arts denkt dat de informatie of een testuitslag meer kwaad zal doen dan goed, mag deze dan informatie achterhouden of een test aan jongvolwassenen weigeren? Wat als een meerderjarige slechts met vragen komt, maar een arts direct aanbiedt een test te doen, kan zij of hij dan zelf nee zeggen? Voor alles geldt dat het recht op niet-weten bij counseling niet mag worden geschonden, omdat dat strijdig is met de grondwaarde van persoonlijke ontplooiing. Voor wat betreft het recht op weten zal in de gevallen dat een ziekte preventief of therapeutisch te behandelen is, het advies positief zijn. Indien daarentegen geen gezondheidswinst te verwachten valt en de ziekte zich nog niet gemanifesteerd heeft, kunnen sociale en maatschappelijke gevolgen zwaarder gaan wegen dan het recht op weten.

## Kinderen beschermen, maturiteit en zelfreflectie

In het algemeen is te begrijpen dat meerderjarige kinderen in hun wens tot presymptomatisch DNA-onderzoek zouden moeten worden beschermd. Toch kan worden gesteld dat het uitvoeren van een test terwijl geen behandeling voorhanden is, ethisch aanvaardbaar is wanneer de cliënt tot een risicogroep behoort en uit vrije wil om de test heeft gevraagd. De legitimiteit van de vraag hoeft daarboven niet zozeer te worden bepaald door leeftijd als wel door de mate van maturiteit van de cliënt. Jongvolwassenen kunnen in die zin wellicht beter worden 'beschermd' door ze goed en volledig te informeren over de voordelen en de risico's en hen gedurende het afwegingsproces ruimte te geven voor zelfreflectie en bezinning.

## Geruststelling of onzekerheid

De waarde van DNA-diagnostiek voor kinderen met een neuromusculaire aandoening is onmiskenbaar wanneer het een therapeutisch doel heeft. Een test geeft dan zekerheid over de aandoening en behandeling. Anders kan het liggen wanneer er nog geen symptomen zijn en niet duidelijk is of het kind de ziekte wel heeft. Minderjarige kinderen hebben alleen baat bij een test wanneer de ziekte zich in de kinderyears zal manifesteren en er voor het kind een duidelijk medisch belang is. In alle andere gevallen geldt het recht op niet-weten. Voor meerderjarige kinderen is presymptomatisch onderzoek ethisch aanvaardbaar wanneer zij tot een risicogroep behoren en uit vrije wil om een test vragen. De testuitslag kan dan geruststellen wanneer het aantoonde dat het kind niet aangedaan is. Vrijheid om te kiezen of het recht op weten wordt beperkt door de onbehandelbaarheid van de ziekte en schade aan familie of derden. Onzekerheid over manifestatie van ziekte in de toekomst alsmede het risico van medicalisering roepen morele vragen op over het toepassen van DNA-diagnostiek bij kinderen. Reflectie over psychische, sociale en maatschappelijke gevolgen van DNA-onderzoek is belangrijk in het individuele afwegingsproces.

## Dankwoord

Met dank aan Prof.dr. Evert van Leeuwen voor zijn commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

## Literatuur

Het volledige artikel en de literatuurverwijzingen zijn te vinden op [www.isno.nl](http://www.isno.nl)

# Spierechografie bij kinderen met een neuromusculaire aandoening

S. Pillen<sup>1</sup>, R.R. Scholten<sup>1</sup>, A. Verrips<sup>2</sup>, M.J. Zwarts<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinische neurofysiologie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen

<sup>2</sup> Kinderneurologisch Centrum Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen en Sylvia Tóth Centrum WKZ Utrecht

**Spierechografie is een kindvriendelijk diagnostisch instrument om te kunnen bepalen voor wie een spierbiopsie nodig is en zo ja, in welke spier dit het beste gedaan kan worden.**

Binnen de diagnostiek van neuromusculaire aandoeningen bij kinderen wordt naast de anamnese en het lichamelijk onderzoek, gebruik gemaakt van aanvullend onderzoek zoals elektromyografie (EMG), CT en MRI, en het spierbiopsie. Met name voor kinderen zijn dit belastende onderzoeken. Vaak is sedatie of een narcose nodig, die bij een kind met een neuromusculaire aandoening niet zonder risico's zijn. In de initiële diagnostische fase is het wenselijk dat er een optimale selectie plaatsvindt van kinderen alvorens er een spierbiopsie wordt verricht. Bij voorkeur is dit een niet-invasief, kindvriendelijk diagnostisch instrument dat op objectieve wijze structurele veranderingen in de spier kan aantonen.

## Visuele beoordeling

Spierechografie is een niet-invasieve methode en is in staat gebleken om structurele veranderingen in de spier aan te tonen. Spierdiktemetingen kunnen de aanwezigheid en de ernst van de atrofie objectiveren. Veranderingen in de spierarchitectuur, met name de infiltratie van vet, leiden tot een verhoogde echo-intensiteit.<sup>1,3,5</sup> Voorgaande studies hebben gebruik gemaakt van visuele beoordeling van de echobeelden. Dit is echter een subjectieve methode; de uitslag is sterk afhankelijk van de ervaring van de beoordelaar en de instelling van de apparatuur. Kwantitatieve analyse van de echo-intensiteit, met behulp van een computergestuurde grijswaardenanalyse is een objectieve methode en wellicht in staat om ook minimale veranderingen in de spier te detecteren die bij een visuele beoordeling over het hoofd worden gezien.

## Kwantitatieve analyse

Met recent onderzoek is getracht vast te stellen wat de diagnostische waarde is van kwantitatieve echografie bij het opsporen van neuromusculaire aandoeningen (myopathieën en neuropathieën) bij kinderen. Eerst is een gezonde controlegroep van 59 kinderen van 11 weken tot 16 jaar oud onderzocht om normaalwaarden op te stellen. De echografische metingen werden gedaan volgens een vast meetprotocol: twee proximale spieren: de m. biceps

brachii en de m. quadriceps femoris; en twee distale spiergroepen: de flexoren van de onderarm en de m. tibialis anterior. Van deze spieren zijn de gemiddelde echo-intensiteit, de spierdikte en de spierdikte-subcutaan-veertratio (spier-/veertratio) geanalyseerd. Het kind lag hierbij in een gestandaardiseerde houding en de spieren werden gemeten op een anatomisch gedefinieerde positie. Dit is belangrijk omdat zowel veranderingen in de meetpositie als in de instellingen van het echoapparaat kunnen leiden tot andere waarden in echo-intensiteit, spierdikte of spier-/veertratio. In de controlegroep bleek dat de spierdikte significant afhankelijk was van het gewicht. Na correctie voor het gewicht bleken andere parameters (zoals leeftijd, lengte en geslacht) geen significante invloed meer te hebben. De spier-/veertratio was afhankelijk van de leeftijd. Op de echo-intensiteit bleek geen enkele parameter significant van invloed te zijn.<sup>4</sup>

## Prospectieve studie

Deze normaalwaarden zijn vervolgens toegepast om in een prospectieve studie de diagnostische waarde van spierechografie te beoordelen. Spierechometingen van 36 kinderen met symptomen verdacht voor een neuromusculaire aandoening, zoals inspanningsintolerantie, spierzwakte en hypotonie, zijn geanalyseerd. De uiteindelijke diagnose was gebaseerd op de klinische, biochemische, genetische en/of histologische (biopsie) bevindingen. Dertien van de 36 patiënten bleken een neuromusculaire aandoening te hebben (6 een myopathie, 7 een neurogene aandoening). Het onderscheid tussen kinderen met en kinderen zonder een neuromusculaire aandoening kon gemaakt worden op basis van de echo-intensiteit en bleek een sensitiviteit te hebben van 92 procent, een specificiteit van 90 procent, een positief voorspellende waarde van 86 procent en een negatief voorspellende waarde van 95 procent.<sup>2</sup> Deze resultaten zijn beter dan bij voorgaande studies waarbij een visuele evaluatie van de echobeelden is gebruikt.

## Elk echoapparaat anders

Een beperking van het onderzoek vormt de invloed van de verschillen in eigenschappen van verschillende echoapparaten op het uiteindelijke echobeeld en dus op de echo-intensiteit. Wanneer in een centrum gestart gaat worden met spierechografie dan moet er eenmalig een klein aantal gezonde controlepersonen op dezelfde wijze on-

derzocht worden en moeten de basisinstellingen van het apparaat constant worden gehouden.

## Samenvattend en vervolgonderzoek

Kwantitatieve analyse van de echo-intensiteit kan een betrouwbare en niet-belastende methode zijn om onderscheid te maken tussen kinderen die wel of geen neuromusculaire aandoening hebben. Door de hoge positief en negatief voorspellende waarden kan deze helpen bij de selectie voor een spierbiopsie. Tevens is echografie een objectieve methode om spieratrofie aan te tonen. Het onderzoek vergt geen intensieve training ten aanzien van de uitvoering en de beoordeling. De metingen van vier verschillende spier(groepen), levert informatie op over de distributie van de aandoening binnen het lichaam (proximale-distale gradiënt). Dit kan helpen bij de diagnostiek en ook bij de keuze van de plaats van het spierbiopsie. Echografie van de spieren is daarom van aanvullende waarde bij de diagnostiek van neuromusculaire aandoeningen. Het gestarte vervolgonderzoek richt zich op het herkennen van verschillende vormen van spierziekten en op de echografische follow-up van kinderen met een spierziekte.

## Referenties

1. Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr* 1982; 101(5): 656-660
2. Pillen S, Scholten RR, Zwarts MJ, Verrips A. Quantitative skeletal muscle ultrasonography in children with suspected neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2003; 27:699-705
3. Reimers K, Reimers CD, Wagner S, Paetzke I, Pongratz DE. Skeletal muscle sonography: a correlative study of echogenicity and morphology. *J Ultrasound Med* 1993; 2: 73-7
4. Scholten RR, Pillen S, Verrips A, Zwarts MJ. Quantitative ultrasonography of skeletal muscles in children: assessment of normal values. *Muscle Nerve* 2003; 27:693-698
5. Zuberi SM, Matta N, Nawaz S, Stephenson JBP, McWilliam RC, Hollman A. Muscle ultrasound in the assessment of suspected neuromuscular disease in childhood. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 203-207

# Mitochondriële ziekten: diagnose, genetica, behandeling

J.A.M. Smeitink, R. Rodenburg, L.P.W.G. v.d. Heuvel, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

8

## Introductie

Het Nijmegen Centrum voor Mitochondriële Ziekten (NCMD, <http://go.to/NCMD>) is een multidisciplinair referentiecentrum voor patiënten, verdacht van of aangedaan met een stoornis in de energievoorziening van de cel. Het initiatief tot dit centrum en de coördinatie van alle activiteiten van het NCMD liggen bij de afdeling Metabole Ziekten-Kindergeneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Nijmegen. Het NCMD coördineert een recent door de Europese Unie als excellent beoordeeld zesde-kaderprogramma-initiatief dat als doel heeft nieuwe inzichten te verwerven in de celbiologische consequenties van mitochondriële ziekten. Dit om van hieruit te komen tot het ontwikkelen van nieuwe behandelingen voor deze groep van erfelijke neuromusculaire ziekten. Dit Europese consortium, EUMITOCOMBAT, bestaat uit 12 Europese mitochondriële groepen, waaronder die van de Nobelprijswinnaar sir prof. John Walker. Momenteel vinden met Brussel de contractonderhandelingen over dit project plaats. Nadere informatie over dit initiatief is te vinden op de eerste draft van de consortium homepage (<http://www.eumitocombat.org>).

## Mitochondriën en mitochondriële ziekten

Vrijwel iedere cel in het lichaam bevat mitochondriën, de energiecentrales van de cel. Met behulp van de in de mitochondriën aanwezige enzymsystemen wordt in de cel glucose omgezet in ATP. Een verstoring ergens in dit complexe systeem geeft aanleiding tot ziekte. Organen en weefsels met de hoogste energiebehoefte, zoals de spier en de hersenen, zijn het meest frequent aangedaan. De klinische symptomatologie bij patiënten met een mitochondriële ziekte varieert van een geringe inspanningsintolerantie tot een ernstige multisysteem aandoening. Deze laatste categorie patiënten overlijdt vaak op zeer jonge leeftijd. Frequent voorkomende spijsymptomen, behalve inspanningsintolerantie, zijn spierslapte, spierzwakte, hyperlaxiteit en in lagere frequentie ernstige spierpijn bij inspanning en rhabdomyolyse. Deze en andere symptomen kunnen hun debuut hebben op iedere leeftijd. Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om te differentiëren tussen mitochondriële en andere neuromusculaire aandoeningen. Het aantonen van een verhoogde lactaatconcentratie (boven de 2.1 mmol/l) in bijvoorbeeld bloed kan hierbij behulpzaam zijn. Een normale lactaatwaarde

sluit een mitochondriële ziekte niet uit. De gouden standaard ter bevestiging van de waarschijnlijkheidsdiagnose mitochondriële ziekte is het spierbiopt. Bij kinderen wordt dit onder algehele anesthesie afgenomen. Uitvoerig pathologisch en biochemisch onderzoek dient hierin te worden verricht. Pathologisch onderzoek laat in lage frequentie accumulaties van mitochondriën onder het sarcolemma alsmede COX negatieve vezels zien. Beide bevindingen wijzen in de richting van een mitochondriële DNA-mutatie. Het biochemisch onderzoek, wat bij voorkeur wordt verricht in een spierbiopsie direct na afname hiervan, kan vier verschillende groepen van uitslagen laten zien. Een volledig normale uitslag sluit een stoornis in de mitochondriële energievoorziening met bijna honderd procent zekerheid uit. Als er sprake is van een gestoorde pyruvaat-oxidatie en ATP-productie met normale enzymmetingen is er een vooralsnog niet nader te verklaren stoornis in de energieproductie. Wij zijn doende verklaringen voor deze verlaagde oxidatie en productie te achterhalen. Verder onderscheiden we geïsoleerde deficiënties, waarbij één enzymstelsel deficiënt is, en tenslotte gecombineerde deficiënties waarbij meer enzymsystemen een verminderde activiteit vertonen. Indien er sprake is van kinderwens is het bevestigen van de deficiëntie in een gekweekte huidcellen obligaat. Indien het defect hierin ook tot expressie komt, is prenatale diagnostiek op enzymniveau mogelijk.

## Mitochondriële genetica

Mitochondriën hebben hun eigen DNA, het mitochondriële of mtDNA. MtDNA erft over via de moeder. Mutaties gevonden in dit genoom zijn: puntmutaties in structurele genen van het OXPHOS-systeem, puntmutaties in transfer of ribosomale RNAs en deleties. In zeldzame gevallen kan er ook sprake zijn van een relatief tekort aan mtDNA. Men spreekt dan van een depletie. Sommige van de afwijkingen in het mtDNA, bijvoorbeeld bepaalde deleties bij chronisch progressieve externe ophthalmoplegie, worden veroorzaakt door mutaties in de nucleaire genen. Concluderend kunnen we dan ook stellen dat de erfgang van mtDNA-afwijkingen zowel een maternaal als Mendeliaans overervingspatroon kunnen hebben. In de laatste jaren is het accent voor wat betreft het genetisch onderzoek van mitochondriële ziekten verschoven in de richting van de kerngecodeerde genen; deze hebben alle een Mendeliaanse overerving, meestal auto-

somaal recessief. Mede dankzij een geweldige support van het Prinses Beatrix Fonds en NWO heeft het NCMD een internationaal leidende positie op dit terrein verworven. In het bijzonder wat betreft het onderzoek naar geïsoleerde complex-I-deficiënties. Op dit moment zijn een 25-tal nucleaire genen bekend die aanleiding kunnen geven tot mitochondriële ziekten. Een van de belangrijkste uitdagingen voor de toekomst is het ontwikkelen van high-throughput analyses om al deze verschillende mogelijke gendefecten snel, betrouwbaar en kostenefficiënt te kunnen detecteren.

## Behandeling van mitochondriële ziekten

Supportive care, bijvoorbeeld het adequaat bestrijden van epilepsie, is op dit moment de enige echte reële behandelingsoptie. In internationaal samenwerkingsverband, bijvoorbeeld via de EUMITOCOMBAT-organisatie, wordt gewerkt aan het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmogelijkheden. Een belangrijke voorwaarde voor het welslagen hiervan is het vergroten van kennis van de celbiologische veranderingen die optreden als gevolg van een mitochondriële enzymstoornis.

## Mitochondriële meetings

Van 30 juni tot en met 4 juli 2004 organiseert het NCMD de zesde "European based conference on mitochondrial pathology", te Nijmegen. Voor dit congres is het maximum aantal deelnemers vastgesteld op 350. Nadere informatie is te vinden op de EUROMIT VI website <http://www.euromit.org>.

## Referenties

1. Smeitink, J, van den Heuvel, LP, DiMauro, S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nature Review Genetics*, 2: 342-352, 2001.
2. Janssen, AJ, Smeitink, JA, van den Heuvel, LP. Some practical aspects of providing a diagnostic service for respiratory chain defects. *Ann. Clin. Biochem.*, 40: 3-8, 2003.
3. Wolf, NI, Smeitink, JA. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology*, 59:1402-1405, 2002.
4. Westhuizen, van der FH, Heuvel, van den, LP, Smeets, R, Veltman, JA, Pfundt, R, van Kessel, AG, Ursing, BM, Smeitink, JA. Human mitochondrial complex I deficiency: investigating transcriptional responses by microarray. *Neuropediatrics*, 34:14-22, 2003.

# Inspanningstolerantie bij juveniele dermatomyositis

T. Takken, inspanningsfysioloog, afdeling Kinderfysiotherapie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Juvenile dermatomyositis (JDM) is een zeldzame idiopathische inflammatoire myopathie op de kinderleeftijd, waarbij het immuunsysteem zich richt op de microvasculatuur van de skeletspier en huid. Dit leidt tot een myopathie en een typische huidrash (1). De pathofysiologie van JDM is nog onbekend. In het algemeen zijn er twee ontstaanspieken; tussen de leeftijd van vijf en negen jaar en tussen elf en veertien jaar. In alle leeftijdscategorieën zijn er meer meisjes dan jongens aangedaan. Sinds de introductie van nieuwe therapieën is de mortaliteit gedaald en is er meer interesse ontstaan voor morbiditeit, met name het fysiek functioneren. Dit heeft de ontwikkeling en validatie van nieuwe instrumenten sterk gestimuleerd. Voorbeelden hiervan zijn de Childhood Myositis Assessment Scale (2), Childhood Health Assessment Scale (3), het meten van de spierkracht (4) en het meten van de inspanningstolerantie (5, 6). Deze laatste verdient extra belangstelling. Een lage inspanningstolerantie is niet alleen indicatief voor een verminderd vermogen voor het uitvoeren van diverse activiteiten van het dagelijkse leven, maar is daarnaast een belangrijke risicofactor voor onder meer een verhoogde mortaliteit, een hoger risico voor een aantal vormen van kanker, obesitas en hypertensie (7).

## Inspanningstolerantie bij JDM

De gouden standaard voor de inspanningstolerantie is de maximale zuurstofopname (VO<sub>2</sub>peak) van een proefpersoon behaald tijdens een inspanningstest met een toenemende belasting tot uitputting (8). Recent onderzoek laat zien dat dermatomyositispatiënten een abnormale energiehuishouding bezitten in de spieren (9), waardoor een zelfde taak meer energie kost in vergelijking met gezonden. Daarnaast blijkt ook dat het maximale inspanningsvermogen bij volwassen dermatomyositis- en polymyositispatiënten sterk verminderd is (10, 11). Het afgelopen jaar zijn er twee onderzoeken verschenen naar inspanningstolerantie bij kinderen met JDM (5, 6). Hicks et al (5) onderzochten veertien JDM-patiënten door middel van een maximale inspanningstest op een fietsergometer en vonden gemiddeld een 34 procent VO<sub>2</sub>peak bij JDM-patiënten in vergelijking met gezonde controlekinderen.

Onze onderzoeksgroep onderzocht vijftien patiënten met JDM in de leeftijd tussen vijf en veertien jaar, waarbij naast de functionele uitkomstmaten zoals voorgesteld door de International Myositis Outcome

Assessment Collaborative Study Group ook een maximale inspanningstolerantietest op een loopband is uitgevoerd volgens het Bruceprotocol. Met behulp van oxyconmetrie werden uitademgassen geanalyseerd tijdens de inspanningstest (6). Tien van de vijftien patiënten waren in staat een maximale test te volbrengen (hartslag boven 180, of RER > 1.0). De andere vijf patiënten moesten voortijdig stoppen vanwege vermoeidheid in de beenspieren. Zowel de patiënten die tot een maximale inspanning konden komen, als de patiënten die voortijdig moesten stoppen, lieten een significante vermindering (40%) zien in hun VO<sub>2</sub>peak in vergelijking met voor leeftijd en geslacht gematchte referentiewaarden. Ook bestond er een negatief verband tussen de ziekteactiviteit en de inspanningstolerantie, wat laat zien dat inspanningstolerantie een potentie bezit om spierfunctie en ziekteactiviteit te kunnen vervolgen bij deze patiënten.

## Conclusie

Het testen van de inspanningstolerantie op de loopband bij patiënten met JDM is mogelijk en laat zien dat deze patiënten een sterk verminderde inspanningstolerantie bezitten. Recent vervolgonderzoek laat zien dat zelfs jongvolwassen JDM-patiënten die al enige jaren in remissie verkeren, nog steeds een sterk verminderde inspanningstolerantie bezitten. Op dit mo-

ment wordt er gekeken of interventies nodig en nuttig zijn om het inspanningsvermogen van JDM patiënten te verbeteren.

## Referenties

1. L. M. Pachman, *Pediatr Clin North Am* 42, 1071-98 (1995).
2. D. J. Lovell et al., *Arthritis Rheum* 42, 2213-9 (1999).
3. A. M. Huber et al., *J Rheumatol* 28, 1106-11 (2001).
4. J. S. Resnick, M. Mammel, M. O. Mundale, F. J. Kottke, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 62, 12-9 (1981).
5. J. E. Hicks, B. Drinkard, R. M. Summers, L. G. Rider, *Arthritis Rheum* 47, 118-23 (2002).
6. T. Takken, N. Spermon, P. J. Helders, A. B. Prakken, J. Van Der Net, *J Rheumatol* 30, 1075-80 (2003).
7. US Department of Health and Human Services., *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General.* (Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion., Atlanta, GA: U.S., 1996).
8. R. J. Shephard et al., *Bull World Health Organ* 38, 757-64. (1968).
9. J. H. Park et al., *Arthritis Rheum* 43, 2359-67 (2000).
10. G. F. Wiesinger et al., *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 81, 1-5 (2000).
11. C. A. Hebert, T. J. Byrnes, B. A. Baethge, R. E. Wolf, G. T. Kinasewitz, *Chest* 98, 352-7 (1990).

## Donateurskaart

Ondergetekende meldt zich aan als donateur van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten.

Naam   m/  v

Adres

Postcode/plaats

Hij/zij wil de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten financieel ondersteunen met een bijdrage van (s.v.p. aankruisen wat van toepassing is:)

€ 10,-  € 25,-  € 35,-  €  per jaar.

Datum

Handtekening

Door donateur van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten te worden, draagt u bij aan

- het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, preventie, behandeling/genezing van neuromusculaire aandoeningen;
- het stimuleren van de verbreiding van kennis hierover.

Als donateur ontvangt u het NMZ-bulletin, aankondigingen van symposia en andere activiteiten van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten.

## Actuele zaken

### Yes voor ISNO

Het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek bestaat 10 jaar

*J.H.J. Wokke, afdeling Neuromusculaire Ziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht*

10



*Prof. Frans Jennekens*

#### De prehistorie

Wie zegt dat de tijd vliegt, is oud. Deze maand realiseerde ik me alweer tien jaar hoogleraar in Utrecht te zijn en nu bestaat ISNO ook al tien jaar. Waar is de tijd gebleven dat mijn illustere voorganger Frans Jennekens en ik bij een kopje koffie en de microscoop op maandagochtend met uitzicht op het druilerige rangeeremplacement van het Utrechtse station spraken over de situatie van de neuromyologie in Utrecht, Nederland en de wereld? Het

ging wel goed, maar kon veel beter. Onderzoeksgroepen bestonden er nauwelijks, wel geleerden die zich staande moesten houden in universiteiten waar bezuinigende rekenmeesters de scepter zwaaiden. En dat terwijl de onderzoeksmethoden steeds moeilijker en gecompliceerder werden. En het Prinses Beatrix Fonds (PBF), de belangrijkste subsidiegever van neuromusculair onderzoek in Nederland had altijd geld tekort. En de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) voerde de druk maar op om successen te boeken. Neen, academische neuromusculaire specialisten hadden het in die tijd tussen 1984 en 1993 niet gemakkelijk, werden bedreigd. Er was behoefte aan iets nieuws, aan ISNO.

#### De huidige tijd

En ziet hoe die situatie twintig jaar later ten goede is gekeerd. Wat is er in Nederland niet ontdekt sinds de jaren zeventig? Denkt u aan ALS, aan SMA, aan postpolio, aan het Guillain-Barrésyndroom en varianten, aan HMSN, aan MGUSE, aan CIAP, aan MMN, aan congenitale myasthenie, aan myasthenia gravis en het Lambert-Eatonsyndroom, aan Becker-Duchenne, aan limbicdystrofieën,



*Michael Rutgers, M.Sc.*

aan Pompe, aan mitochondriële cytopathieën, aan myositis. Maar denkt u ook aan klinisch onderzoek, aan histopathologisch, immunologisch en biochemisch onderzoek, aan de genetische revolutie, aan klinimetrie, aan epidemiologisch onderzoek en aan trials. Het sleutelwoord voor dat succes is samenwerking. De bepalende factoren voor samenwerking zijn vertrouwen en ISNO. De instellingen, het PBF en andere fondsen faciliteren en bepalen de kaders.

#### De begintijd van ISNO

Het is verbazingwekkend dat een organisatie met zo'n onmogelijke naam als ISNO (Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek) zo succesvol is geweest. Persoonlijk vind ik dat je beter uit de buurt van steunpunten kunt blijven. Het succes in grotendeels te danken aan de eerste moderator professor Frans Jennekens en de toenmalige beleidsmedewerker Michael Rutgers, M.Sc. De een erudiet, scherp en inhoudelijk gedreven, de ander doortastend, praktisch en oplossingen zoekend; beiden zeer vasthoudend. Als Frans en Michael op bezoek kwamen, wist je dat het nooit goed genoeg was en dat je wel van goeden huize moest komen om een andere mening te hebben. Zij hadden het laatste woord. Dat was toentertijd natuurlijk de enige manier om het dilemma op te lossen hoe samenwerking op gang te brengen tussen creatieve en dus per definitie grillige talentjes in het veld. (De term talentjes is van professor Van Gijn en leen ik graag.) De laatste bijdrage van dit duo was het overzicht van de onderzoeksprestaties van Nederlandse neuromusculaire onderzoekers in de verschillende onderzoeksvelden.

## Donateurskaart

**Stichting Onderzoek NMZ**  
**Lt.Gen. van Heutszlaan 6**  
**3743 JN Baarn**



*Vlnr dr. Nicolette Notermans, drs. Haske van Veenendaal, Anne Marie Klerkx, prof. John Wokke*

Geweldig, het overzicht bood de opvolgers, professor Marianne de Visser en drs. Haske van Veenendaal, voldoende munitie voor een volgende periode van drie jaar ISNO. Het was duidelijk waar de tekorten lagen en waar gestimuleerd moest worden. Er werden retraites gehouden waarbij onderzoekers elkaar diep in de ogen konden kijken en waar vertrouwen schuifelend kon komen en blijven. Het belangrijkste wapenfeit van deze periode is toch wel de ontwikkeling van het aandachtsgebied neuromyologie geweest. Jonge neurologen kunnen nu met steun van het PBF opgeleid worden tot volwaardige neuromyologen. Het tijdperk van de autodidacten is daarmee afgesloten.

### **ISNO volwassen**

Het eenvoudige centrale paradigma blijft dat de kritische massa van



*Prof. Marianne de Visser*

onderzoek door gebrek aan middelen en veelheid aan onderzoeksmethoden in de afzonderlijke instellingen te klein is om je bezig te houden met veel neuromusculaire ziekten. Keuzes maken leidt tot betere inzet van beschikbare personen, middelen en methoden. Daarmee worden verdieping en uiteindelijk betere onderzoeksresultaten bereikt. De gestage output van publicaties van Nederlandse onderzoekers in internationale toptijdschriften getuigt dat het zo goed gaat. Marianne de Visser zorgde met Michael Rutgers voor een sterke verankering in het European Neuromuscular Center (ENMC). Daardoor nemen Nederlandse onderzoekers vaak deel aan workshops en kunnen internationale netwerken worden opgebouwd en versterkt.

Na Marianne werd dr. Nicolette Notermans wetenschapsmoderator. Nieuwe successen waren het internationale congres van de World Muscle Society in 2003 in Rotterdam met tientallen jonge Nederlandse onderzoekers als deelnemer en de geleidelijke invoering van het neuromusculaire registratiesysteem (CRAMP). Verder wordt er hard gewerkt aan een landelijke website neuromusculaire ziekten, waaraan alle academische centra deelnemen.

### **De toekomst van ISNO**

De stille kracht achter ISNO is de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten. In de bestuursvergaderingen van de stichting zetten professionals, PBF en de VSN de grote lijnen uit en worden de werkzaamheden van ISNO getoetst aan de missie en concrete doelstellingen. Veel kan er nog verbeterd worden. Voorbeelden zijn de neuromusculaire patiëntenzorg en onderzoek voor kinderen en de academie-

miesering van de revalidatiegeneeskunde. De vooraanstaande positie van Nederland op het gebied van wetenschappelijk onderzoek moet behouden en versterkt worden. Jonge academische onderzoekers en specialisten moeten een goed carrièreperspectief hebben. Communicatie, vertrouwen en ideeën waren sleutelwoorden voor het succes van de afgelopen tien jaar. De afgelopen tien jaar lukte het steeds ISNO te financieren met bijdragen van het PBF en enkele grote subsidiegevers. Daardoor kon een kleine maar slagvaardige organisatie van een beleidsmedewerker, een secretaresse (Anne Marie Klerkx) en een wetenschapsmoderator zoveel interessant, belangrijk en leuk werk verrichten. Dat moet de komende tien jaar ook haalbaar zijn. Zo blijft er meer over voor onderzoek. Laat ISNO dus alsjeblieft klein blijven!

Professor dr. J.H.J. Wokke is voorzitter van het bestuur van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten en lid van de Medische Adviesraad van het Prinses Beatrix Fonds.

## Fietsen voor ISNO

Om geld in te zamelen voor het onderzoek naar neuromusculaire ziekten fietste Dick van Rossum in een maand de 2594 kilometer lange pelgrimsroute naar Santiago de Compostela in Spanje. Op 10 augustus 2003 vertrok hij vanuit zijn woonplaats Leiderdorp. Van Rossum liet zich sponsoren vanaf een halve eurocent per gereden kilometer. De opbrengst was voor het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO). Van Rossum wilde zijn tocht ten goede te laten komen aan het onderzoek naar oorzaken, preventie en behandeling van neuromusculaire ziekten. Het ISNO stelt zich ten doel dat onderzoek te bevorderen en de verbreiding van kennis over neuromusculaire ziekten te stimuleren. ISNO-wetenschapsmoderator Nicolette Notermans, neuroloog, is enthousiast over het initiatief van Van Rossum: 'Het ISNO is afhankelijk van subsidies en particuliere financiers. Voor ons is het een extra stimulans te weten dat er mensen zijn die ons werk



*Dick van Rossum bij zijn vertrek naar Santiago de Compostela.*

op deze bijzondere manier willen steunen'. Als u Van Rossum wilt sponsoren, kunt u uw bijdrage overmaken op Postbankrekening 516464 of Rabobankrekening 39.48.00.125 t.b.v.

Stichting Onderzoek NMZ in Baarn onder vermelding van 'Santiago'. Op de website <http://www.dickvanrossum.tk/> is meer te lezen over de sponsorfietstocht.

## Goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek neuromusculaire ziekten Prinses Beatrix Fonds

*Door de Medische Advies Raad en het bestuur van het Prinses Beatrix Fonds goedgekeurde aanvragen, voorjaar 2003*

### Leids Universitair Medisch Centrum P. 't Hoen en J. van Deutekom

Evaluation of the specificity and safety of therapeutic antisense oligonucleotides for Duchenne muscular dystrophy by microarray expression profiling

### Nijmegen Center for Molecular Life Sciences

#### D.G. Wansink en B. Wieringa

Disease manifestation in Myotonic Dystrophy type 1 (DM1) is coupled to the mitochondrial- and endoplasmic reticulum-related role of Myotonic Dystrophy Protein Kinase

### Universiteit van Maastricht

#### M.H. de Baets

Rapsyn gene therapy in experimental autoimmune myasthenia gravis using in vivo electroporation

### Samenvatting in lekentaal op PBF-site

Patiënten vergaren in toenemende mate zelf informatie over hun eigen ziektebeeld. Het biedt een handvat om met hun ziekte om te gaan. Hieraan komen de patiëntenverenigingen tegemoet door tezamen met artsen folders met informatie in lekentaal over ziekten beschikbaar te stellen. Ook internet wordt steeds vaker door patiënten geraadpleegd. Juist bij chronische aandoeningen die niet te genezen zijn, is



# Prinses Beatrix Fonds

hun belangstelling voor wetenschappelijke ontwikkelingen groot. Om op die behoefte in te spelen publiceert het Prinses Beatrix Fonds (PBF) samenvattingen in lekentaal van gefinancierde onderzoeken op zijn website ([www.beatrix.nl](http://www.beatrix.nl)).

**Boek- en websitebesprekingen****Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence, A Clinician's Approach  
Edited by H.R. Jones et al.**

*Boekbespreking door A. Verrips, Kinderneurologisch Centrum, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen / Sylvia Toth Centrum, WKZ, Utrecht*

**13**

Wat een prachtig boek! De editors beogen met dit boek een allesomvattend tekstboek over neuromusculaire aandoeningen (NMA) op de kindertijd te presenteren. Zij zijn daar ruim in geslaagd. Met dit boek wordt duidelijk dat de kennis van NMA bij kinderen en bij volwassenen twee verschillende vakgebieden zijn. Specifieke kinderneurologische problematiek zoals obstetrisch plexusletsel, arthrogryposis en specifieke vormen van spierdystrofie worden in Nederland zelden door de met volwassenen werkende neuroloog gezien. Dankzij dit standaardwerk kan het zoeken naar specifieke literatuur over deze aandoeningen voorlopig achterwege blijven.

Wat maakt dit boek zo bijzonder? De naar de anatomie - van voorhoorn cel tot en met de spier - ingedeelde 65 hoofdstukken (1323 bladzijden) zijn grotendeels geschreven door autoriteiten op het gebied van NMA bij kinderen. Veel recente literatuur is verwerkt in alle hoofdstukken hetgeen blijkt uit de vele recente referenties (inclusief 2002). Het boek blinkt uit in overzicht-

telijkheid en is geschreven vanuit een klinische invalshoek. Niet alleen de vele, deels fraai in kleur uitgevoerde afbeeldingen van symptomatologie en histologie, maar ook de vele *case examples* zijn illustratief. Vele stroomschema's kunnen behulpzaam zijn bij de keuzes waarvoor de clinicus kan komen te staan.

De genetische aspecten van de diverse aandoeningen komen in de afzonderlijke hoofdstukken ruimschoots aan bod. Daarnaast biedt hoofdstuk 2 een compacte cursus genetica. Een bijzonder fraai hoofdstuk behandelt de pediatrische elektromyografie inclusief vijftien bladzijden met referentiewaarden. Plexopathieën, arthrogryposis, afwijkingen van hersenzenuwen en oogspieren, neurogene dysfagie, Friedreichse en spinocerebellaire ataxie, pijn en ethische aspecten van diagnostiek, onderzoek en therapie worden in afzonderlijke hoofdstukken beschreven. De informatie over de afzonderlijke aandoeningen is erg uitgebreid, met behoud van de overzichtelijkheid. Zo zijn bijvoorbeeld de neuropathieën, na een hoofdstuk met een to-

taal overzicht, per hoofdstuk ingedeeld afhankelijk van etiologie. Daarnaast zijn er ruim 80 bladzijden (zes hoofdstukken) gereserveerd voor therapie, waaronder een apart hoofdstuk over corticosteroiden en anabolica behandeling van Duchenne spierdystrofie. Een Nederlandse CBO-richtlijn is in de maak en zal binnenkort gereed zijn. Een puntje van kritiek? De vele illustraties van Netter (Ciba atlas) hadden wellicht vervangen kunnen worden door echte foto's van patiënten.

Voor allen die werken met kinderen met NMA (neurologen, kinderartsen, revalidatieartsen, klinisch neurofysiologen en arts-assistenten): wat een prachtig boek!

Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence, A Clinician's Approach. Editors: H.R. Jones, D.C. De Vivo and B.T. Darras  
New York, October 2002  
£ 205.00  
Butterworth Heinemann  
ISBN 0750671904

**Mononeuropathies: examination, diagnosis and treatment  
Staal et al.**

*Boekbespreking door M. Vermeulen, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam*

Mij is gevraagd dit boek te bespreken. Dat is nogal laat, maar dat heeft als voordeel dat bij de bespreking het gebruik van het boek in de praktijk kan worden meegenomen. Het boek is geschreven door prof. Staal, emeritus hoogleraar neurologie te Rotterdam, Van Gijn deed de redactie, Spaans zorgde ervoor dat de klinisch neurofysiologische opmerkingen correct waren en Hasan maakte de tekeningen, wat hij goed kan, waarbij helpt dat hij ook neuroloog is.

Staal heeft generaties assistenten in opleiding enthousiast gemaakt voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met mononeuropathieën. Hij onderzocht deze patiënten zorgvuldig, liet duidelijk zien hoe de kracht

van de diverse spieren behoort te worden onderzocht, dacht vervolgens hardop na in bijzijn van de assistent over de differentiaaldiagnose, waarbij hij vaak het boek 'Aids to the examination of the peripheral nervous system', het bekende Britse boekje raadpleegde. Wat hij toen tijdens de opleiding liet zien, wordt nu in het boek getoond en beschreven. De vele tekeningen laten zien hoe de kracht van de spieren moet worden onderzocht, het beloop van de zenuwen is overzichtelijk weergegeven met de innervatie van de diverse spieren, waaruit snel kan worden afgeleid waar mogelijk de compressie is gelegen. Kort worden de belangrijkste gegevens van de diverse mononeuropathieën besproken, fraai

geïllustreerd met vele patiëntenvoorbeelden.

Dit boek behoort iedere neuroloog op de polikliniek bij de hand te hebben. Als een patiënt met een mononeuropathie is gezien, kan met behulp van dit boek in korte tijd belangrijke informatie worden verkregen. Voor het verschijnen van dit boek gebruikte ik het boek van Mumenthaler en Schliack, waar ik veel aan gehad heb, maar wat ik zocht was meestal moeilijker te vinden dan nu het geval is met het boek van Staal et al. Ook het boek van Stewart is minder goed bruikbaar om naar aanleiding van een patiënt snel iets in op te zoeken.

Dit boek is ook uitstekend geschikt voor onderwijs aan assistenten. Volgens mij is veruit de beste onderwijsvorm voor assistenten en ook voor nascholing van neurologen het bespreken van hoofdstukken uit goede monografieën in een zogenaamde boekenclub. De assistenten of neurologen bestuderen een hoofdstuk en bespreken vervolgens dit hoofdstuk met collegae, bij voorkeur onder leiding van een in het onderwerp gespecialiseerde collega en in een kleine groep. Daar kan geen teachingcourse

tegenop en zeker niet een door de industrie gesponsord symposium. Met een serie monografieën kan het hele veld van de neurologie worden bestreken. In deze serie mag het boek van Staal et al. niet ontbreken. Wij kunnen niet meer zonder.

In de praktijk heeft het boek zijn waarde reeds bewezen. In de kamer op de polikliniek van het AMC, waar de poliklinische patiënten worden besproken, ligt het boek altijd op tafel en wordt het dagelijks geraadpleegd.

Mononeuropathies: examination, diagnosis and treatment  
A. Staal, J. van Gijn, F. Spaans  
Drawings by D. Hasan  
London 1999  
\$70.00  
W. B. Saunders Company  
ISBN: 0702017795

## Na- en bijscholing

# Symposium Een brede kijk op neuromusculaire ziekten vrijdag 9 januari 2004, Leiden

Jaarlijks symposium Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten/Boerhaave Commissie



Symposium 'Van voorhoorncel tot spier: richtlijnen voor de praktijk', 10 januari 2003

Het aandachtsgebied van de neuromusculaire ziekten is flink in beweging. Zorgvuldig, klinisch observationeel onderzoek enerzijds en het gebruik van nieuwe, meer verfijnde, genetische en andere laboratoriumtechnieken anderzijds hebben geleid tot een forse toename van onze kennis over deze ziekten. De verschillende vormen van polyneuropathie en myopathie blijken steeds beter gedefinieerd te kunnen worden. Het aantal genetisch bepaalde spierziekten waarvan het gen bekend is, heeft de honderd ruimschoots overschreden. Ook bij de verworven aandoeningen die niet direct genetisch bepaald zijn, nemen de inzichten toe. Een ziekte als 'polymyositis' blijkt bij nader inzien als aparte entiteit nauwelijks voor te komen, maar is verder op te delen in verschillende vormen van spierontstekingen. Zelfs een zeldzame aandoening als myasthenia gravis blijkt niet langer één ziekte, maar kan op grond van kliniek en aanvullend

onderzoek verder worden onderverdeeld.

Om u op de hoogte te brengen van de nieuwe inzichten en enige orde aan te brengen in de toegenomen kennis betreffende deze ziektebeelden komt weer een breed scala van onderwerpen aan bod. De dag begint op het randgebied van centraal en perifeer zenuwstelsel met neuromusculaire aandoeningen in het kader van de erfelijke ataxiën. Na de neuromusculaire overgang komen polyneuropathie en polymyositis aan bod. Van de laatste twee worden de CBO-richtlijnen voor diagnostiek besproken. Deze zullen voor u hopelijk een bruikbare handleiding vormen voor de dagelijkse praktijk. De middag begint met de speciale gastspreker, prof. dr. P.Y.K. van den Bergh (België), die u bij zal praten over de erfelijke neuropathieën, gevolgd door de uitreiking van de Prinses Beatrix Fondsjaarprijs neuromusculaire ziekten 2003. Hierna is er aandacht voor de cardiomy-

opathie als complicatie van een neuromusculaire ziekte. Wanneer moet een patiënt met een spierziekte nu naar de cardioloog? De traditionele spier-zenuwquiz heeft dit jaar het lichamelijke onderzoek van de neuromusculaire patiënt als onderwerp. Twee klinisch zeer ervaren neuromusculaire deskundigen zullen uw vaardigheden op dit gebied aanscherpen. Alle voordrachten zullen weer interactief worden gepresenteerd, zodat u steeds uw eigen mening kunt toetsen. De symposiumcommissie heeft ernaar gestreefd u een gevarieerd programma aan te bieden en hoopt dat u aan het eind van de dag inderdaad een bredere kijk hebt verkregen op de neuromusculaire aandoeningen.

Doelgroepen voor dit symposium zijn: neurologen, kinderneurologen, revalidatieartsen, genetici, kinderartsen en arts-assistenten in opleiding.

### Symposiumcommissie:

dr. J.J.G.M. Verschuuren, neuroloog, voorzitter cursuscommissie  
dr. N.C. Notermans, neuroloog, ISNO-wetenschapsmoderator  
dr. I.N. van Schaik, neuroloog  
dr. A. Verrips, neuroloog

De kosten inclusief lunch bedragen 175,= (arts-assistenten 100,=)

Dit symposium wordt mede mogelijk gemaakt door het Prinses Beatrix Fonds.

### Informatie en aanmelden:

Bureau van de Boerhaave Commissie  
mevrouw P.T.C. Metz, cursusmanager  
Postbus 2084  
2301 CB Leiden  
tel. 071 - 527 52 90  
fax 071 - 527 52 62  
e-mail: P.T.C.Metz@LUMC.nl  
Zie ook [www.Boerhaavenet.nl](http://www.Boerhaavenet.nl)

## Onderzoek: Proefschriften en voordrachten

# Samenvattingen van recent verschenen proefschriften

### R.R. De Jonge: *Genetic profiling of the peripheral nervous system*

Amsterdam, 21 maart 2003

Het doel van dit promotieonderzoek was om genen te bestuderen die betrokken zijn bij de aanleg van het myeline, het onderhoud van het myeline en de interacties tussen het myeline en de axonen. Bovendien waren we geïnteresseerd in genen die betrokken zijn bij het ontstaan van demyeliniserende neuropathieën. Aan de hand van genetisch koppelingsonderzoek werd de oorzaak van de hereditaire motorische en sensorische neuropathie-Lom (HMSNL), een autosomaal recessief overervende neuropathie, gekarakteriseerd. Namelijk een mutatie die leidt tot een vroegtijdige stopcodon in het gen N-myc downregulated gene 1. De functie van dit gen is nog onduidelijk en zal verder worden onderzocht. Een expressieprofiel van de gezonde zenuw en gekweekte Schwanncellen, afkomstig van controles en patiënten gemaakt door middel van serial analysis of gene expression (SAGE) en microarrays, leidden tot de vondst dat in de zenuwen van patiënten met een neuropathie relatief veel genen actief waren die coderen voor het complement-systeem. Voor het eerst is aangetoond dat deze eiwitten ook in de perifere zenuwen worden geproduceerd. Na zenuwbeschadiging is het complement-systeem vermoedelijk betrokken bij het opruimen van de myelinelaag, waarna regeneratie van het axon kan optreden.

Dit onderzoek heeft meer inzicht verschaft in het genexpressiepatroon van de normale zenuw en van humane Schwanncellen van zowel gezonde controles als patiënten met een erfelijke neuropathie.

### M.F.G. van der Meulen: *Polymyositis: diagnostische dilemma's en therapeutische grenzen*

Utrecht, 20 mei 2003

Polymyositis (PM) behoort samen met dermatomyositis (DM) en inclusion-bodymyositis (IBM) tot de idiopathische inflammatoire myopathieën. Het onderscheid tussen PM en IBM is van belang, omdat IBM niet reageert op behandeling met immunosuppressiva. Het onderscheid tussen PM en DM is van belang omdat DM geassocieerd met maligniteiten voorkomt. PM heeft geen unieke onderscheidende klinische kenmerken, in tegenstelling tot DM (huidafwijkingen) en IBM (typische verdeling spierzwakte). Het spierbiopt is de kritische test voor de diagnose PM. Prednison is de standaardbehandeling voor PM en DM, alhoewel het effect nooit in placebogecontroleerde trials onderzocht is. De langdurige behandeling met prednison kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen. In dit proefschrift worden de diagnostische en therapeutische grenzen van PM verkend. De conclusies luiden:

- PM is een uiterst zeldzame ziekte. Bij nauwkeurige bestudering in een groep van 165 patiënten met een inf-

lammatoire myopathie, kon maar twee procent als PM gediagnosticeerd worden.

- Een gedeelte van de patiënten met PM blijkt bij nader inzien IBM te hebben.
- De term 'ongespecificeerde myositis' wordt geïntroduceerd voor patiënten bij wie geen onderscheidende verschijnselen voor de diagnose PM, DM of IBM aanwezig zijn.
- Bij patiënten met een 'limb-girdle'-verdeling van de spierzwakte, bij wie het spierbiopt naast ontsteking rond spiervezels ook enkele gerande vacuolen laat zien, kan een extra kleuring (SMI-31) worden verricht en indien dit geen aankleuring toont, moet de patiënt het voordeel van de twijfel krijgen en als PM behandeld worden.
- Immunohistochemisch onderzoek naar T-cel-subsets in spierbiopten van PM- en IBM- patiënten toont dat klonale expansie van cytotoxische T-cellen bij sommige patiënten wél, en bij anderen niet voorkomt. Waarschijnlijk is dit zo, omdat patiënten in verschillende fasen van de ziekte worden gebiopteerd.
- Bij lange-termijnfollow-up blijkt een derde van alle patiënten met idiopathische inflammatoire myopathieën (IBM uitgesloten) in remissie te zijn na adequate behandeling met prednison. Een kwart van de patiënten houdt ernstige beperkingen en handicap.
- Dexamethasonstootkuren lijken een goed en veilig alternatief voor dagelijkse prednison bij myositis (IBM).

15

## Bijdragen 76<sup>e</sup> vergadering Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub, 16 april 2003

De Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub is opgericht door neuromusculair geïnteresseerden om gezamenlijk moeilijke diagnostische casus te bestuderen. Geleidelijk aan is de studieclub een forum geworden waar wetenschappelijk neuromusculair werk wordt gepresenteerd. Daarnaast blijft er ruimte om een interessante ziektegeschiedenis te presenteren. Er zijn twee vergaderingen per jaar. De studieclub telt 109 leden en staat onder leiding van voorzitter prof. dr. Peter van den Bergh (Leuven) en secretaris dr. Jessica Hoogendijk (Utrecht). Alleen Nederlandstalige abstracts worden gepubliceerd in het NMZ-bulletin. Voor de Engelstalige abstracts verwijzen wij u naar [www.isno.nl](http://www.isno.nl).

### Onderzoek naar primaire lateraal sclerose (PLS)

F. Brugman et al., Utrecht

PLS is een diagnose die bij uitsluiting wordt gesteld bij patiënten die een geleidelijk progressief spastisch syndroom vertonen. Meestal gaat het om de spinale vorm waarbij de verschijnselen langzaam optrekken. Bij enkele patiënten vindt het debuut plaats in de bulbair regio en breidt dit ziektebeeld zich naar spinaal uit. De oorzaak van PLS is onbekend. Sommige patiënten ontwikkelen in de loop van de ziekte het beeld van amyotrofische lateraal (ALS). Daarom kan PLS de uiterste kant van het klinisch spectrum van ALS innemen. Een andere verklaring is dat het bij PLS gaat om een sporadische vorm van de ziekte erfelijke spastische paraplegie.

De opzet van het recent gestarte landelijke onderzoek naar PLS in Nederland zal worden besproken en de stand van zaken zal worden gepresenteerd. De eerste doelstelling van dit onderzoek is een goede klinische beschrijving van het ziektebeeld. Het tweede doel is om te beoordelen of behandeling met Riluzole (Rilutek) achteruitgang bij PLS enigszins tegengaat.

## Behandeling

16

Lopende en bijna gestarte trials in Nederlandse neuromusculaire centra				
ziekte	middel	academisch centrum	contactpersoon	opmerkingen
ALS	ONO	Utrecht/ Amsterdam (AMC)	Dr. W.L. van der Pol Prof. dr. J.M.B.V. de Jong	inclusie Utrecht gestopt
CIDP	dexamethason vs prednison	Amsterdam (AMC)	Dr. I.N. van Schaik	
diabetische polyneuropathie	vascular endothelial growth factor	Groningen	Dr. J.H. van der Hoeven	
Dystrofia myotonica	Modafinil vs placebo	Leiden	Prof. dr. A.R. Wintzen	
GBS	ivIg + methylprednisolon + CellCept (open-label)	Rotterdam Drs. M.P.J. Garssen	Prof. dr. P.A. van Doorn	
MGUS	Cyclofosfamide + prednison vs. placebo	Utrecht	Dr. N.C. Notermans Drs. M. Eurelings	
Neuralgische amyotrofie	prednison	Nijmegen	Drs. N. van Alfen Dr. B.G.M. van Engelen	
PM/DM	dexamethason stootkuren vs prednison	Utrecht/ Amsterdam (AMC)	Drs. J. van de Vlekkert Dr. J.E. Hoogendijk Prof. dr. M. de Visser	
PM/DM	Infliximab	Nijmegen	Dr. B.G.M. van Engelen Dr. F.H.J. van den Hoogen	
<b>Afgeronde trials / inclusie gestopt</b>				
Duchenne	prednison vs placebo	Groningen	Drs. E.A.C. Beenakker Drs. J.M. Fock	
FSHD	Salbutamol	Nijmegen	Drs. E. van der Kooi	
GBS & CIDP	trainingsinterventie bij GBS	Rotterdam	Prof. dr. P.A. van Doorn Drs M.P.J. Garssen	
IBM	MTX vs placebo	Leiden	Drs. U. Badrising Prof. dr. A.R. Wintzen Dr. J.J.G.M. Verschuuren	
LEMS	3,4-DAP vs pyridostigmine	Leiden	Drs. P. Wirtz Dr. J.J.G.M. Verschuuren	
Pompe	a-glucosidase (open label)	Rotterdam	Dr. A.T. van der Ploeg	

Wilt u nieuwe behandelings trials a.u.b. laten weten aan [isno@vsn.nl](mailto:isno@vsn.nl)?