

# NMZ-BULLETIN

uitgave van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten

JAARGANG 15 • NUMMER 24 • JUNI 2004

## Neuromusculaire ziekten en veroudering van het neuromusculaire systeem

*F.G.I. Jennekens, H.R. Scholte*

Tekenen van veroudering van het neuromusculaire systeem worden ongeveer vanaf het vijftigste jaar manifest. De spierkracht neemt af en de besturing van bewegingen wordt minder verfijnd en minder doelmatig; op de lange duur kan dat leiden tot belemmering van de mobiliteit hetgeen grote maatschappelijke consequenties heeft. De stem wordt dunner en hoger, mede waarschijnlijk als gevolg van veranderingen in de m. vocalis, het slikken gaat langzamer en de kans op verslikken en pneumonie neemt toe. Bevindingen bij onderzoek van het neuromusculaire systeem die bij jonge mensen wijzen op een ziekelijke verandering, kunnen bij oude mensen binnen de grenzen van het normale vallen. Omgekeerd kunnen structuurkenmerken van zenuwen of spieren die op oude leeftijd normaal zijn, op jonge leeftijd als afwijkend beoordeeld worden.

### Mechanismen

Van de mechanismen die een rol spelen bij veroudering trekt momenteel vooral disfunctie van mitochondriën aandacht. Mitochondriën zijn van belang bij de energieproductie, geprogrammeerde celdood en als belangrijke bron en doelwit van vrije radicalen. De vrije radicalen zijn reactieve metaboliëten die alle biomoleculen kunnen oxideren, waaronder mitochondriaal DNA. De hierdoor ontstane mutaties blijken toe te nemen met de leeftijd. Hierdoor gaan mitochondriën meer vrije radicalen produceren. Wanneer de beschermingsmechanismen tegen deze radicalen op den duur niet meer toereikend zijn, ontstaat een toestand die

oxidatieve stress wordt genoemd. Oxidatieve stress wordt gezien als een belangrijke oorzaak van veroudering en draagt bij aan de pathogenese van veel verouderingsziekten.

### Veroudering en neuromusculaire ziekten

Hier volgen een paar vuistregels met betrekking tot neuromusculaire ziekten.

(1) De meeste neuromusculaire ziekten zijn erfelijk en debuteren op jeugdige leeftijd. De belangrijkste uitzondering is de laat debuterende en minst ernstige vorm van myotone dystrofie. De meeste of alle verschijnselen daarvan treden op na het vijftigste jaar: staar, verhoogde slaapbehoefte, lichte spierzwakte in handen en/of gelaat en myotonie. Een andere laat debuterende aandoening is autosomaal dominante oculofaryngeale spierdystrofie. Slikstoornissen en ptosis zijn over het algemeen de eerste verschijnselen van deze ziekte; ze ontstaan doorgaans wel voor het vijftigste jaar, maar het kan ook daarna. Ook HMSN type 2 kan bij uitzondering laat debuteren.

(2) Veel op oude leeftijd verworven neuromusculaire ziekten hebben totaal niet met veroudering van het neuromusculaire systeem van doen, denk bijvoorbeeld aan toxische neuropathieën of myopathieën.

(3) Sommige verworven neuromusculaire aandoeningen zijn secundair aan veroudering van andere organen - bijvoorbeeld de wervelkolom - of aan afwijkingen of ziekten die op oude leeftijd veel voorkomen - bijvoorbeeld diabetes mellitus. De prevalentie van deze neuromusculaire aandoeningen is hoog.

(4) Myasthenia gravis is een voorbeeld van een verworven ziekte

## IN DIT NUMMER

Themanummer neuromusculaire ziekten en ouder worden	
Neuromusculaire ziekten en veroudering van het neuromusculaire systeem	1
De gevolgen van polio op oudere leeftijd	3
Late gevolgen van spinale spieratrofie	4
CIAP, een aandoening van de oudere mens en veroudering bij patiënten met CIAP	5
Auto-immuun myasthenie syndromen op oudere leeftijd	6
Langetermijnegevolgen van chronische beademing	8
Revalidatie bij oudere patiënt met neuromusculaire aandoening	9
En verder:	
Recent goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek Prinses Beatrix Fonds	2
Van de bestuursstafel	3
Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten 2004	7
Jaarprijswinnaressen aan het woord	10
Verslag symposium Een brede kijk op neuromusculaire ziekten	11
Samenvattingen van recent verschenen proefschriften	12
Boekbesprekingen	14
Nieuw: <a href="http://www.isno.nl">www.isno.nl</a>	15
Lopende en bijna gestarte trials in Nederlandse neuromusculaire centra	16

die zich op alle leeftijden kan voordoen maar die op oude leeftijd een andere presentatie heeft: even vaak bij mannen als bij vrouwen, bij mannen vaak alleen oculair. (Zie elders in dit bulletin de bijdrage van De Baets en Kuks.)

(5) Enkele ziekten zijn strikt neuromusculair, ze zijn voor zover bekend niet uitsluitend genetisch bepaald, ze zijn niet secundair aan andere ziekten en ze komen vooral of uitsluitend voor op middelbare of oude leeftijd. Dit geldt voor drie van de 172 aandoeningen of groepen van aandoeningen die in Neuromusculaire ziekten van De Visser M et al (Elsevier/Bunge 1999) worden genoemd: amyotrofe laterale sclerose (ALS) (incidentie  $2.10^5$  per jaar), de niet erfelijke vorm van inclusion body myositis (sIBM) (prevalentie  $0.5.10^5$ ) en chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP), (incidentie onbekend, niet zeer zeldzaam). Mannen zijn in de meerderheid bij deze ziekten.

Motorische neuronen in het ruggenmerg nemen af in aantal zowel bij normale veroudering als bij ALS. Mitochondriopathie zou daar in beide gevallen een rol bij kunnen spelen. Uit een recente publicatie over het Schotse Motor Neuron Disease Register blijkt dat elf procent van de patiënten tachtig jaar of ouder was, dat de gestandaardiseerde incidentie van ALS bij mannen  $10.2.10^5$  en bij vrouwen

$6.1.10^5$  bedroeg, dat het debuut in vijftig procent van de gevallen bulbair was (bij alle leeftijdscategorieën te samen 33%), en dat de overlevingsduur vanaf het begin van de ziekte (1.7 jaar) aanmerkelijk korter was dan bij ALS op alle leeftijden te samen. De zorg die aan zeer oude mensen met ALS werd geboden was minder dan bij jongeren met deze ziekte (Forbes et al 2004). Van de spierziekten die mensen op oude leeftijd kunnen verwerven heeft sIBM de reputatie de meest voorkomende te zijn. De histopathologie van deze ziekte toont opvallende, voor veroudering van spierweefsel ongewone kenmerken: expressie in spiervezels van eiwitten, bekend van de ziekte van Alzheimer. Of de symptomatologie van sIBM bij debuut op hoog bejaarde leeftijd anders is dan bij jong bejaarden is nog niet bekend. CIAP en de relatie met veroudering wordt elders in dit bulletin besproken. (Zie elders in dit bulletin de bijdrage van Vrancken.)

#### Samenvatting

Veroudering van het neuromusculaire systeem is van grote maatschappelijke betekenis, aandoeningen van het neuromusculaire systeem komen op oude leeftijd veel voor, ziekten die gerelateerd zijn aan veroudering van het neuromusculaire systeem zijn gering in aantal.

## 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@isno.nl](mailto:isno@isno.nl)  
[www.isno.nl](http://www.isno.nl)  
Postbank: 516464  
Rabobank: 39.48.00.125

Het NMZ-bulletin verschijnt  
2 keer per jaar.  
Oplage: 3300

#### Redactie:

Baziel van Engelen  
Haske van Veenendaal

#### Redactiesecretariaat:

Anne Marie Klerkx

#### Sponsors:

Stichting Prinses Beatrix Fonds  
Stichting Spieren voor Spieren

#### Grafische verzorging:

Hoonte Bosch & Keuning, Utrecht

## Goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek neuromusculaire ziekten Prinses Beatrix Fonds

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

#### Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

**D. Jaarsma en C. Hoogenraad**  
Onderzoek naar het dyneïne-transport in ALS

#### Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen

**M.J. Zwarts**

Een nieuwe techniek om een schatting te maken van het aantal motor units in ALS en HMSNIA



#### Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen

**A. van der Zwaag en H. van Bokhoven**  
Identification of chromosomal microdeletions in isolated Möbius syndrome patients using microarray CGH analysis

#### RIVM

**T.G. Kimman en A.M. Buisman**

The relationship between immune parameters and the emergence of OPV variants, esp. Antigenic escape mutants

#### Academisch Medisch Centrum

**R.J.A. Wanders**

Identification of the underlying defect in patients suffering from an unknown defect in peroxisomal - and/or -oxidation with particular emphasis on auxiliary enzymes and transporters involved in -oxidation

#### 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 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)).

# De gevolgen van polio op oudere leeftijd

F. Nollet, revalidatiearts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

**Aan ouderen met restverschijnselen van polio is nog weinig aandacht gegeven. De literatuur beperkt zich tot enkele case-reports. De belangstelling zal echter gaan toenemen omdat het aantal ouderen met restverschijnselen van polio de komende decennia zal stijgen. De grote epidemieën deden zich immers voor in de jaren veertig en vijftig van de vorige eeuw.**

Veel voormalige polioslachtoffers kampen inmiddels met het postpolio-syndroom, waarvan de symptomen op middelbare leeftijd debuten. Zo'n dertig tot veertig jaar na de acute polio ontstaan nieuwe neuromusculaire symptomen waaronder krachtsverlies, toegenomen spiervermoeibaarheid, spierpijn en soms spieratrofie. Door de afname van spierfunctie vermindert het fysiek functioneren en ontstaan toenemende beperkingen in dagelijkse activiteiten. Klachten zoals spier- en gewrichtspijn zijn veelal tekenen van chronische overbelasting, met name aan de bovenste extremiteiten.

De achteruitgang in spierfunctie wordt veroorzaakt door een geleidelijk verlies van spiervezels van sterk vergrote motor-units, die in de herstelfase na de acute polio werden gevormd. Verondersteld wordt dat vroegtijdige veroudering van motoneuronen hieraan ten grondslag ligt, als gevolg van metabole overbelasting gedurende vele jaren.

## Specifieke aspecten van het ouder worden met polio

**Spierfunctie.** Verwacht mag worden dat de achteruitgang in spierfunctie zal toenemen met het ouder worden. Hiervoor zijn verschillende redenen aan te voeren. Allereerst neemt, naast het verlies van geïsoleerde spiervezels, het aantal motorische voorhoorncellen geleidelijk af vanaf het zestigste levensjaar. Daarnaast neemt de fysieke activiteit bij het ouder worden af en dit zal bijdragen aan de afname van spiermassa. Mogelijk is dit effect na polio sterker, omdat adaptaties zoals spiervezelhypertrofie door inactiviteit zullen afnemen.

**Gewichtstoename.** Door vermindering van activiteiten neemt het calorieverbruik af hetgeen kan leiden tot een geleidelijke gewichtstoename. Dit kan het functioneren verder benadeln.

**Artrose.** Hoewel getallen ontbreken is het aannemelijk dat de prevalentie van artrose hoger is onder mensen met status na polio en verder toeneemt met het ouder worden. De gewrichten van paretische ledematen zijn vaak hypoplastisch ontwikkeld en onderhevig aan afwijkende belasting door

groei-afwijkingen, een afwijkend bewegingspatroon of status na operatie. Ook ledematen zonder restverschijnselen hebben vermoedelijk meer kans op artrose doordat zij ter compensatie intensiever of afwijkend worden belast. Dit beperkt zich niet slechts tot de onderste extremiteiten maar kan ook de bovenste extremiteiten betreffen, indien deze intensief gebruikt worden om te steunen en te lopen met hulpmiddelen. Bij het indiceren van gewrichtsvervangende prothesen, dient de omgevende spierkracht en de (afwijkende) functionele belasting met nadruk in ogenschouw genomen te worden.

**Fracturen.** Met het ouder worden neemt de kans op fracturen toe door vallen en osteoporose. Bij polio is aangetoond dat spierzwakte een risicofactor is voor vallen en dat met name femur- en humerusfracturen vaker voorkomen. Deze fracturen bleken samen te hangen met paresen aan de betreffende extremiteit maar niet met het voorkomen van gegeneraliseerde osteoporose. Paretische ledematen vertonen echter vaak focale osteopenie of osteoporose. Bij oudere personen na polio is de kans op fracturen daarom vermoedelijk verhoogd door frequenter vallen en een mindere lokale botkwaliteit.

## Behandeling

De behandeling van het postpolio-syndroom is symptomatisch en gericht op het verminderen van overbelasting in het dagelijks leven. Het blijkt dat de paretische musculatuur vaak op een relatief hoog percentage van de resterende capaciteit wordt gebruikt. Uitingen hiervan zijn spiervezelhypertrofie, type-I vezeldominantie en licht verhoogde CK-waarden in het bloed. Maatregelen bestaan uit het veranderen van leefwijze en hulpmiddelen. Om de fysieke conditie op peil te houden wordt een niet-vermoeiend op onderhoudsvermogen gericht individueel oefenprogramma voorgeschreven. In het algemeen geldt dat bij milde, lokale restverschijnselen ook (intensief) spierversterkend kan worden geoefend, in tegenstelling tot uitgebreide restparesen waarbij alle extremiteiten en/of romp en ademhalingsmusculatuur zijn betrokken en een oefenprogramma niet meer mogelijk is.

Om na een op kinderleeftijd doorgemaakte polio ook op oudere leeftijd goed te kunnen blijven functioneren is het van belang om 'preventief' de fysieke conditie zo goed mogelijk op peil te houden door passende lichamelijke inspanning te verrichten en overgewicht en overbelasting te vermijden. Aangenomen mag worden dat tenminste ten dele de (spier)conditie door

regelmatige lichamelijke inspanning kan worden behouden zoals dat ook is aangetoond voor gezonde (hoog-)bejaarden. Ter voorkoming van fracturen kan specifiek aandacht gegeven worden aan valpreventie en dienen botdichtheidmetingen te worden overwogen met name bij vrouwen.

## Wetenschappelijk onderzoek

Inmiddels is een door ZonMw gesubsidieerd prospectief onderzoek begonnen naar de invloed van leeftijd en co-morbiditeit op het functioneren van patiënten met doorgemaakte polio, M. Parkinson en artrose (acroniem CAR-PA-studie). De deelnemers aan dit onderzoek worden gedurende 5 jaar gevolgd en van de poliogroep was 30% bij aanvang ouder dan 65 jaar. Dit onderzoek zal meer kennis over het ouder worden met restverschijnselen van polio opleveren.

Literatuurlijst op aanvraag beschikbaar.

## Van de bestuurstafel

B.G.M. van Engelen,  
ISNO-wetenschapsmoderator

### Beste lezer,

Dit NMZ-bulletin staat in het teken van een nieuwe lente, een nieuw begin: nieuw goedgekeurd onderzoek, de lancering van de nieuwe ISNO-website ([www.isno.nl](http://www.isno.nl)) en het gereedkomen van de CBO-richtlijn over polyneuropathieën (onder leiding van Pieter van Doorn). Nieuw is ook met ingang van 1 januari 2004 de start van twee nieuwe ISNO-moderatoren Baziël van Engelen en George Padberg. Zij zijn verheugd meteen goed nieuws te mogen brengen: Het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie heeft het proefproject 'Speciale kwalificatie in de neuromyologie', dat financieel mogelijk gemaakt is door het Prinses Beatrix Fonds, als zeer succesvol gewaardeerd en zijn goedkeuring gegeven aan de continuering ervan.

Dit themanummer gaat juist over het tegenovergestelde seizoen, over de herfst, de levensavond van de patiënt met een neuromusculaire ziekte. Van voorhoorn tot spier wordt de invloed van de (leef)tijd op de neuromusculaire ziekte belicht. Ook therapeutische maatregelen komen daarbij aan bod.

## Late gevolgen van spinale spieratrofie

*I.J.M. de Groot, revalidatiearts, programmaleider chronische pijn*

*L.P. de Witte, arts, programmaleider eigen regie en continuïteit van zorg en dienstverlening*

*iRv, Kenniscentrum voor Revalidatie en Handicap, Hoensbroek*

4

**De gemiddelde levensduur van mensen neemt toe. Dat geldt ook voor mensen met spinale spieratrofie (SMA= spinal muscular atrophy). De vraag is of dit ook gepaard gaat met nieuwe, nog onbekende, problematiek. Dit is de grondslag geweest van een onderzoek dat door het iRv is verricht in opdracht van de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN), met subsidie van het Johanna Kinderfonds. De resultaten van deze studie zijn in een rapport verschenen (bij het iRv op te vragen).**

### Opzet

De studie bestond uit een literatuurverkenning, een schriftelijke enquête onder leden van de VSN met SMA en kwalitatieve diepte-interviews met een aantal geselecteerde respondenten.

De enquête is verzonden naar mensen bij wie de diagnose voor het 33e levensjaar en tenminste tien jaar geleden is gesteld. Op die manier werden vooral mensen in een gevorderd stadium van de ziekte benaderd. Er waren 187 personen die voldeden aan bovengenoemde criteria. Er werd gevraagd naar de volgende onderwerpen: sociaal demografische kenmerken, ziektekenmerken (symptomen), dagelijks functioneren, welbevinden en zorggebruik. De respons was 52 procent. Analyse van de gegevens van de responders in vergelijking met de non-responders liet geen verschillen zien.

De zelfgerapporteerde typen SMA waren 7% type 1, 22% type 2, 52% type 3 en 15% type onbekend. Uit de eerste analyses bleek dat zelfgerapporteerde type 1 en 2 dezelfde tendensen vertoonden, evenals de zelfgerapporteerde type 3 en onbekend. Derhalve zijn de verdere analyses gedaan met twee subgroepen: type 1 en 2 samen en type 3 en onbekend samen. Beide groepen zijn ingedeeld naar ziekteduur en ernst van de ervaren beperkingen in activiteiten. Omdat we vooral geïnteresseerd waren in late gevolgen, zijn voor de diepte-interviews personen geselecteerd met relatief de langste ziekteduur en relatief de meeste beperkingen. Aldus werden 23 personen geselecteerd voor deze interviews. Vier mensen gaven geen informed consent, 19 werkten wel mee. Zij werden geïnterviewd over de sociale gevolgen van de ziekte en over hun ervaringen met de zorg. Aanvullend werden ze uitgenodigd voor een (medisch) interview waarin doorgevraagd werd op de lichamelijke late gevolgen. Aan dit

tweede interview deden negen personen mee.

### Literatuurverkenning

In de literatuur worden meerdere fysieke gevolgen beschreven, waarbij echter niet wordt aangegeven in welk stadium van het ziekteproces deze optreden. Daardoor kan niet worden nagegaan of ze als late gevolgen kunnen worden aangemerkt. Er is zeer weinig bekend over de psychosociale gevolgen; deze worden vooral beschreven naar aanleiding van specifieke medische interventies, bijvoorbeeld de toegenomen kwaliteit van leven na een scolioseoperatie.

### Resultaten: lichamelijke gevolgen

De toptien van de schriftelijk gerapporteerde lichamelijke symptomen komt overeen met de literatuur. Hierin kan wel een verschil worden gezien tussen de groep type 1 en 2 en de groep type 3 en onbekend. In de eerste groep is er een significant hogere prevalentie van kyphoscoliose, moeite met hoesten, contracturen en spraak/stemproblemen. In de tweede groep wordt vermoeidheid significant vaker gemeld.

Als mogelijke late gevolgen is gekeken naar klachten die gemiddeld relatief kort geleden, dus laat in het ziekteproces zijn ontstaan, en waarvan de prevalentie in de onderzoeksgroep hoger is dan in de Nederlandse bevolking. Voor beide onderzochte groepen zijn op die manier de volgende mogelijke late gevolgen gevonden: concentratiestoornissen, slaperigheid overdag, maagdarmproblemen, slikproblemen en gewrichtspijn. Hierbij moet worden opgemerkt dat de spreiding erg groot is, met uitzondering van concentratiestoornissen en slaperigheid overdag.

De gestructureerde medische diepte-interviews lieten de volgende nieuwe/onbekende problematiek zien: alle 9 personen hadden slikklachten (blijven hangen van voedsel in de keel), alle 9 personen hadden doorslaapproblemen, 8 personen hadden klachten van vertraagde maagpassage, 7 personen meldden hartkloppingen, 5 personen hadden tranende ogen en 1 persoon brandende ogen en 5 jeuk aan benen en hoofd.

### Resultaten: psychosociale gevolgen

De ernst van de aandoening blijkt geen bepalende factor voor de kwaliteit van leven. De ervaren kwaliteit

van leven wordt vooral bepaald door de sociale gevolgen van de aandoening, die toenemen met de ziekteduur. Bij toenemende ziekteduur is er een afnemend vermogen tot zelfzorg en een toenemend gebruik van zorg, zowel mantelzorg als professionele zorg en hulpmiddelen. De problemen in de dagelijkse zorg, met name ten aanzien van de regie hierover, lijken een negatieve invloed te hebben op de ervaren kwaliteit van leven. Ten aanzien van zorg worden suggesties en aanbevelingen gedaan in het onderzoeksrapport.

### Conclusies

Zowel op fysiek als op sociaal gebied zijn er late gevolgen aan te wijzen voor mensen met SMA. De fysieke problemen behoeven nader onderzoek naar samenhang, pathofysiologie en behandelingsmogelijkheden. De (psycho)sociale gevolgen vragen om een gerichte aanpak in de praktijk van de zorg.

### 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 verbreding van kennis hierover aan te moedigen.

### Bestuursleden

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

# CIAP, een aandoening van de oudere mens en veroudering bij patiënten met CIAP

A.F.J.E. Vrancken, AGIO neurologie, UMC Utrecht

5

Bij ongeveer vijftien procent van de patiënten met een polyneuropathie kan ondanks uitgebreide diagnostiek geen oorzaak worden gevonden.<sup>1,2</sup> De meeste van deze patiënten hebben een sensorische of sensomotorische axonale polyneuropathie met een weinig progressief beloop. Deze ziekte begint rond het zestigste jaar: chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP).<sup>3</sup> Ook bij normale veroudering kunnen, zonder dat er symptomen zijn, neurologische afwijkingen gevonden worden zoals bij polyneuropathie en treedt er achteruitgang op van de zenuwgeleiding bij het elektrofysiologisch onderzoek.<sup>4-6</sup> Omdat CIAP voornamelijk bij ouderen voorkomt, rijst de vraag of leeftijdsafhankelijke klinische en elektrofysiologische verschijnselen het beloop en de prognose van CIAP beïnvloeden.

## CIAP en veroudering

Om nader te onderzoeken of CIAP wordt beïnvloed door normale verouderingsprocessen, werden de bevindingen bij 127 patiënten met CIAP vergeleken met 108 gezonde controlepersonen met dezelfde leeftijdsverdeling.<sup>7</sup> CIAP werd gedefinieerd op basis van symmetrische distale sensorische of sensomotorische symptomen en afwijkingen met een langzame progressie over tenminste zes maanden, exclusie van een onderliggende oorzaak, en elektrofysiologische afwijkingen passend bij axonale polyneuropathie zonder tekenen van demyelinisatie.

De frequenties van symptomen en neurologische afwijkingen bij patiënten met CIAP en gezonde controles zijn weergegeven in onderstaande figuren. Er waren geen verschillen qua neurologische of elektrofysiologische bevindingen tussen patiënten met een debuut van CIAP op jongere leeftijd (< 65 jaar) en een debuut op oudere leeftijd (≥ 65 jaar). Patiënten met een debuut van CIAP op jongere leeftijd en korte ziekteduur (< 10 jaar) hadden vaker matige 'disability' (gemodificeerde Rankin score 3/5) dan patiënten met een debuut van CIAP op oudere leeftijd en vergelijkbare ziekteduur. Na meer dan tien jaar ziekteduur was er geen patiënt met ernstige 'disability' (gemodificeerde Rankin score 4/5) en waren alle patiënten ambulante. Oudere controles (≥ 65 jaar) hadden vaker symptomen, afwijkende tast- of vibratiezin aan de voeten, en afwezige achillespeesreflexen dan jongere controles (< 65 jaar). Een niet opwekbare n. suralis SNAP of de aanwezigheid van spontane spiervezelactiviteit in de m. tibialis anterior kwamen vaak voor in patiënten met CIAP (respectievelijk 51% en 60%), maar was uitzonderlijk (beide 2%) in gezonde controles.

## Conclusie

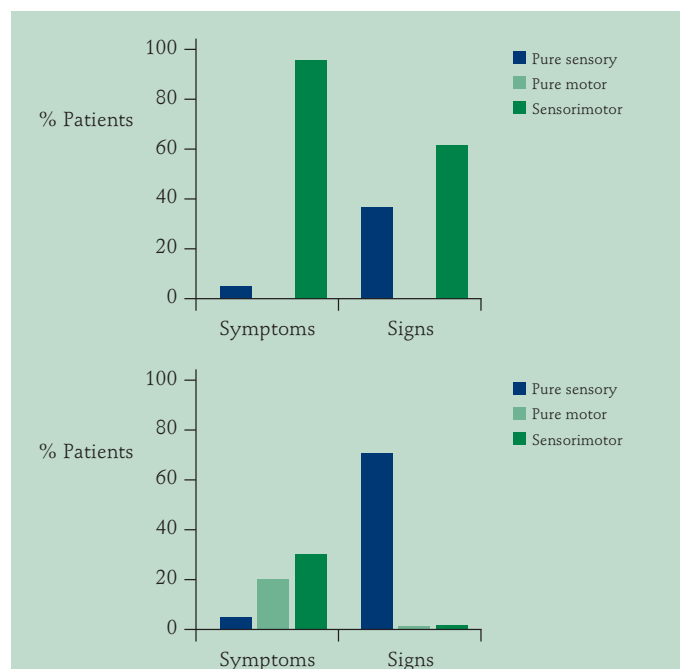
Er kon worden geconcludeerd dat normale veroudering en ziekteduur geen belangrijk effect heeft op het beloop en de prognose van CIAP, maar dat CIAP wel een grotere invloed heeft op

het dagelijks leven en functioneren van nog werkzame patiënten (d.w.z. een debuut van CIAP voor 65 jaar). Een afwezige n. suralis SNAP of de aanwezigheid van spontane spiervezelactiviteit vormt waarschijnlijk de beste ondersteuning voor de diagnose 'axonale polyneuropathie'. De bevindingen benadrukken tevens het belang van het ontwikkelen van klinische criteria ter differentiatie tussen normale veroudering en polyneuropathie.

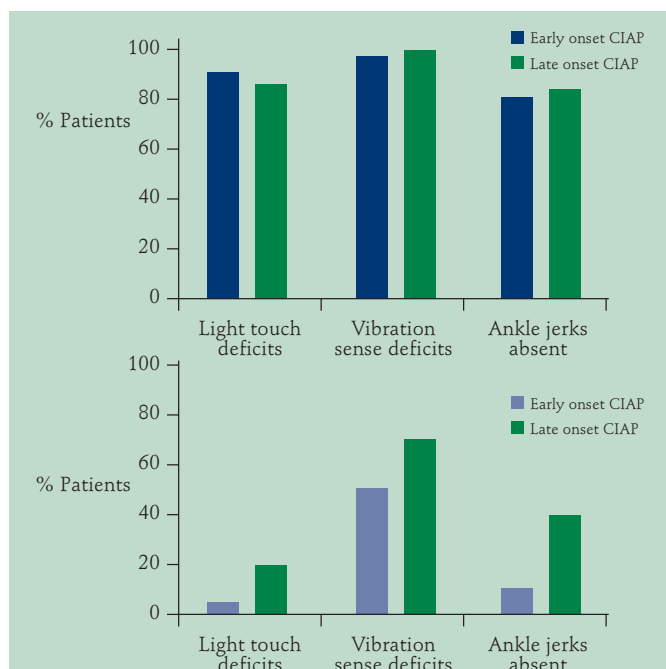
## Referenties

1. Dyck PJ et al. *Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis.* Ann Neurol. 1981;10:222-26.
2. McLeod JG et al. *Chronic polyneuropathy of undetermined cause.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984; 47:530-535.
3. Notermans NC et al. *Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a five year follow up.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57:1525-27.
4. Thomson FJ et al. *The clinical diagnosis of sensory neuropathy in elderly people.* Diabet Med. 1993;10:843-46.
5. Dyck PJ et al. *Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects.* Neurology. 1995;45:1115-21.
6. Rivner MH et al. *Influence of age and height on nerve conduction.* Muscle Nerve. 2001;24:1134-41.
7. Vrancken AFJE et al. *Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and successful aging of the peripheral nervous system in elderly people.* Arch Neurol. 2002;59:533-40.

Symptomen en neurologische afwijkingen bij CIAP-patiënten en bij gezonde controles



Effect van leeftijd op neurologische verschijnselen bij CIAP-patiënten en bij gezonde controles



# Auto-immuun myasthene syndromen op oudere leeftijd

M.H. De Baets<sup>1</sup>, J.B.M. Kuks<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht

<sup>2</sup>Afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis Groningen

6

Er zijn twee belangrijke auto-immuun myasthene syndromen: myasthenia gravis (MG) en het Lambert Eaton myasthen syndroom (LEMS).

Van LEMS zijn nog weinig gegevens bekend met betrekking tot het verloop op oudere leeftijd. De aandoening kan bij jong en oud ontstaan. Bij een belangrijk deel van deze patiënten is de levensverwachting ook sterk beperkt vanwege de associatie met een kleincellig longcarcinoom. Over MG op oudere leeftijd valt daarentegen meer te zeggen.

## Myasthenia Gravis

Myasthenia gravis is een auto-immuunziekte veroorzaakt door antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR) ter hoogte van de postsynaptische membraan van de neuromusculaire overgang. Door een tekort aan functionerende receptoren treedt bij herhaald gebruik van bepaalde spiergroepen spierzwakte op. Bij een deel van de patiënten die seronegatief zijn voor a-AChR antilichamen, worden anti-MuSK antilichamen gevonden, die waarschijnlijk verhinderen dat AChR adequaat rond de neuromusculaire overgang clusteren en zo door 'verdunning' MG veroorzaken. Voorts worden bij MG-patiënten antilichamen tegen andere bestanddelen van skeletspierweefsel gevonden (anti-dwarsgestreept spierweefsel, anti-titine), vooral wanneer er sprake is van een thymoom.

Bij het begin van de ziekte zijn vaak alleen de oogspieren verzwakt waardoor diplopie en ptosis ontstaat. Een deel van de patiënten blijft alleen oculaire symptomen vertonen. In een latere fase kan de ziekte generaliseren en zijn ook andere spiergroepen zoals bulbaire spieren (dysartrie en dysfagie) proximale armspieren en beenspieren aangedaan. Bij zeer ernstige vormen van de ziekte raken ook rompspieren en ademhalingspieren verzwakt.

De behandeling van myasthenia gravis bestaat in eerste instantie uit *acetylcholinesteraseremmers*. Bij een aantal patiënten wordt *thymectomie* verricht. Indien deze maatregelen onvoldoende krachtig zijn, hetgeen bij ongeveer de helft van de patiënten het geval is, wordt behandeld met *immunomodulerende middelen*, meestal een combinatie van prednisolon en azathioprine. Bij een (dreigende) crisis worden voor een snelle verbetering plasmafereze en intraveneuze toediening van immunoglobulinen ingezet.

## Epidemiologie van myasthenia gravis

De prevalentie van MG wordt wisselend opgegeven tussen de 50-100 \* 10<sup>6</sup> met hogere cijfers in meer recente studies. Mogelijk weerspiegelt deze 'stijging' een verbetering van de diagnostische methodieken.

MG kan op iedere leeftijd optreden en de diagnose mag dus nooit op grond van de leeftijd verworpen worden. Er is een piek in de incidentie bij vrouwen tussen de 20-30 jaar en bij mannen tussen de 40-60 jaar. Thymomen komen zeer zelden voor bij patiënten die voor het twintigste jaar klachten krijgen en juist vaak bij zowel mannen als vrouwen die rond het 45e jaar hun eerste symptomen bemerken (zie figuur<sup>13</sup>). Ten onrechte wordt MG soms als een paraneoplastische aandoening bij andere tumoren beschouwd.

Andere auto-immuunziekten zoals reuma, SLE, psoriasis en dysthyreoidieën komen bij MG vaker voor dan op grond van het toeval verwacht mag worden<sup>3</sup>. Dit geldt vooral voor de patiënten die MG na het veertigste levensjaar kregen.

Het verloop van myasthenia gravis is niet goed voorspelbaar maar in de regel geldt dat de ziekte in de eerste vijf tot zeven jaren het meest grillig verloopt. De meeste myasthene crises treden op in de eerste drie jaar van de ziekte<sup>12, 13</sup>. Nadien stabiliseert de aandoening zich veelal, hoewel bij sommige patiënten laat in het verloop van de ziekte exacerbaties kunnen optreden. Spontane remissies komen voor maar de meeste patiënten blijven - onbehandeld - tientallen jaren klachten houden.

Dankzij immunomodulerende in-

terventiemogelijkheden is de prognose in de laatste decennia sterk verbeterd zodat de mortaliteit van dertig procent in de eerste helft van de twintigste eeuw is teruggebracht tot vrijwel nihil.

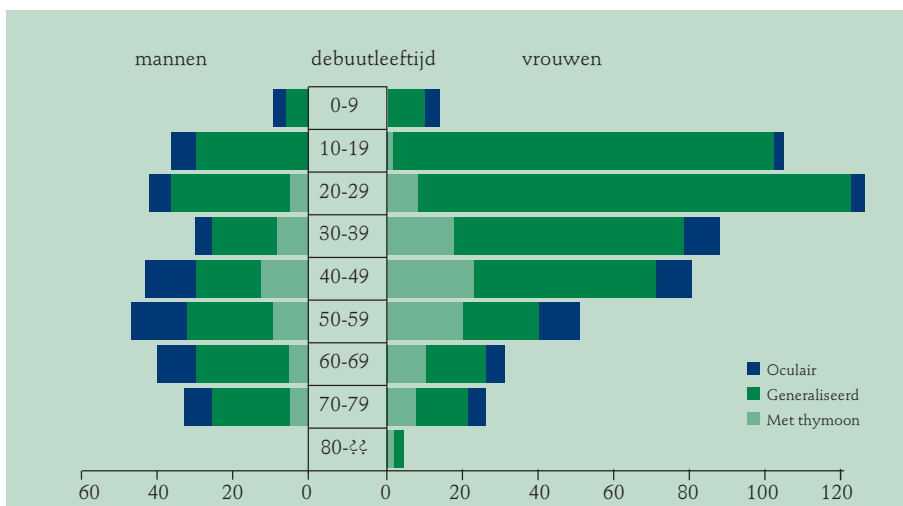
Redenen waarom een patiënt met MG een verkorte levensverwachting zou kunnen hebben zijn:

- ventilatoire insufficiëntie buiten de intensive care
- complicaties tijdens behandeling op een intensive care
- bijkomende auto-immuunaandoeningen, geassocieerd met MG
- complicaties van immunomodulerende therapie
- doorgroei of metastasen van een thymoom, complicaties van de behandeling in zo'n geval (bestraling, cytostatica)
- andere paraneoplastische syndromen bij een thymoom (aplastische anaemie, hypogammaglobulinaemie, myocarditis)

Sterfte door een crisis hetzij thuis dan wel op een intensive care afdeling is met de huidige mogelijkheden vrijwel uitgesloten. De oversterfte bij MG zonder thymoom is waarschijnlijk verwaarloosbaar klein.

## Myasthenia gravis en leeftijd van de patiënt

Daar MG op alle leeftijden kan beginnen en de prognose op lange termijn goed is, kan men wel het een en ander zeggen over MG op oudere leeftijd. Voor de op jonge leeftijd begonnen MG geldt dat de ziekte na lange tijd vaak op een of andere manier verbetert, waarbij er op oude leeftijd in de gunstigste gevallen geen maar in vele gevallen nog milde klachten zijn die niet tot een belangrijke handicap leiden.



Wanneer MG begint op oudere leeftijd dan zijn er vaker oculaire symptomen dan in de early onset groep (74% versus 51%). Parese van de beenspieren komt weer frequenter voor bij jongere patiënten met MG (25% versus 8%). Daar staat tegenover dat bij ouderen de bulbair spieren frequenter zijn aangedaan<sup>1-7</sup>. In onze eigen praktijk zien wij onder de oudere populatie bij een belangrijk deel alleen oculaire of oculobulbair klachten. Er zijn dus verschillen in verdeling van de myasthene zwakte tussen oudere en jongere patiënten. Ook is er een trend dat bij oudere mensen de ziekte ernstiger progressief verloopt<sup>7</sup>.

De behandeling van MG op oudere leeftijd verschilt op twee punten van deze op jonge leeftijd. Er wordt bij ouderen (> 50 jaar) doorgaans geen thymectomie verricht, omdat de thymus bij ouderen grotendeels atrofisch is. In sommige centra gebeurt dit wel maar er zijn onzes inziens onvoldoende gegevens beschikbaar om de ingreep op oudere leeftijd te rechtvaardigen. Wel werd begin 1990 een Europese gerandomiseerde trial gestart met het doel

het effect van thymectomie op oudere leeftijd te evalueren, maar deze trial werd na enkele jaren gestaakt wegens een te lage instroom aan patiënten.

De bijwerkingen van immunosuppressieve middelen, met name corticosteroiden, zijn ernstiger bij ouderen. Anderzijds is het uit een aantal studies bekend dat oudere MG-patiënten beter reageren op een lage dosis prednisolon (30 mg d d. als startdosis af te bouwen tot de minimaal noodzakelijke dosering)<sup>1,5</sup>.

Thymomen komen vaker op oudere leeftijd voor. Los daarvan komen bij oudere patiënten ook veel vaker dan bij jongeren antiskeletspierantilichamen voor. De betekenis hiervan is onduidelijk, mogelijk ontstaan ze in de loop van het ziekte proces als een soort nevenreactie<sup>11</sup>.

### Experimentele auto-immuun MG (EAMG) en leeftijd

Om enig inzicht te krijgen in verschil in pathofysiologie bij MG op oudere en jongere leeftijd zijn dierproeven verricht. Het blijkt dat oudere proefdieren resistent zijn tegen het

opwekken van zowel chronische (middels immunisatie met acetylcholinereceptoren) als acute (injectie van a-AChR antilichamen) EAMG terwijl ze wel evenveel a-AChR antilichamen produceren<sup>8,9</sup>. Het blijkt dat bij oudere dieren die resistentie te maken heeft met een verhoogde hoeveelheid eiwitten die receptoren op de postsynaptische membraan clusteren en verankeren<sup>10</sup>. Deze observaties zouden nuttige informatie kunnen opleveren over nieuwe therapeutische strategieën. Inderdaad blijkt het bij proefdieren al mogelijk om middels verhoging van de concentratie van ankereiwitten door elektroporatie (een methode waarbij DNA, coderend voor ankereiwitten middels elektroshock in het kern-DNA van spiercellen wordt gejaagd) de gevoeligheid voor EAMG drastisch te verminderen<sup>6</sup>.

Voor referenties zie [www.isno.nl](http://www.isno.nl)

## Actuele zaken

# Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten 2004

Door het Prinses Beatrix Fonds, het nationaal fonds ter bestrijding van onder meer neuromusculaire ziekten, is de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten ingesteld. Deze prijs, een initiatief van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten, wordt jaarlijks toegekend aan een jonge onderzoeker die in Nederland excellent onderzoek heeft verricht op het gebied van neuromusculaire ziekten. Toekenning geschiedt op basis van het, door de jury geselecteerde, beste wetenschappelijk artikel op dit terrein. Voor beoordeling komen wetenschappelijke artikelen (uitsluitend research over neuromusculaire ziekten) in aanmerking die in de periode van 1 oktober 2003 tot 1 oktober 2004 zijn gepubliceerd in, dan wel geaccepteerd door een internationaal erkend wetenschappelijk tijdschrift. De auteur mag niet ouder dan veertig jaar zijn en hij/zij kan slechts met één artikel meedingen.

### Prijs

De prijs, ter beschikking gesteld door het Prinses Beatrix Fonds, bestaat uit een geldbedrag van vijfduizend euro. Hiervan is de helft bestemd voor een activiteit met betrekking tot neuromusculair onderzoek. De andere helft is vrij te besteden.

### Inzendingen

Inzendingen worden gaarne in zesvoud ingewacht vóór 15 oktober 2004 door de: Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten, Lt.Gen. van Heutszlaan 6, 3743 JN Baarn

### Uitreiking

De uitreiking van de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculai-

re ziekten zal plaatsvinden tijdens het jaarlijkse symposium van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten. Dit symposium zal volgend jaar worden gehouden op vrijdag 14 januari 2005. De winnaar wordt in de gelegenheid gesteld een korte voordracht over het bekroonde onderzoek te houden.



# Langetermijnevolgen van chronische beademing

R.G. van Kesteren, M.J. Kampelmacher

Centrum voor Thuisbeademing, Universitair Medisch Centrum Utrecht

8

**Chronisch (intermitterende) beademing wordt vooral bij patiënten met een neuromusculaire aandoening toegepast. Het doel is levensverlenging en afname morbiditeit met een acceptabele kwaliteit van leven. De grootste groep van de genoemde patiëntencategorie zijn jongeren met een spierdystrofie type Duchenne.**

Door het ouder worden als gevolg van chronische beademing kunnen de hieronder beschreven problemen worden gesignaleerd:

## **Noodzaak om van non-invasieve beademing over te gaan op invasieve beademing**

De laatste jaren wordt primair begonnen met non-invasieve beademing tenzij de beademing meer dan 16-18 uur per 24 uur dient te worden toegepast, er ernstige slikstoornissen bestaan of indien sprake is van de onmogelijkheid om voldoende bronchiaal secreet op te hoesten. Om het aanleggen van een tracheostoma uit te stellen of te vermijden worden momenteel nieuwere technieken toegepast, zoals mondbeademing overdag en/of het aanleren van het zogenaamde airstacken. Deze airstack-techniek is bedoeld om de hoestkracht te verbeteren. De klinische effectiviteit is overigens nog onduidelijk. Ook wordt nagegaan of er voor het verbeteren van de hoestkracht specifiek effectieve apparatuur bestaat.

Een probleem van geheel andere orde kan zich voordoen tijdens de slaap. Er wordt altijd gestreefd naar een zogenaamde ongefuffte 'lek'beademing om het spreken mogelijk te houden. Echter bij een verdere achteruitgang van de spiertonus blijkt dat tijdens de slaap beademing niet meer efficiënt kan worden uitgevoerd door een toename van luchtlekkage, niet alleen langs de tracheacanule naar buiten, maar ook via de mond en/of neus. Wanneer dit probleem niet kan worden verholpen met een beademings toestel dat in staat is om deze lekkage te compenseren, dan is nachtelijke gefuffte beademing niet te vermijden. Het roepen om hulp wordt dan onmogelijk, hetgeen uiteraard een ernstig verlies van kwaliteit van leven betekent.

## **Door de levensverlening kunnen ouders de verzorging niet altijd meer fysiek opbrengen, waardoor psychosociale en zorgtechnische problemen ontstaan**

Uit onderzoek is gebleken, dat er bij patiënten, die (vrijwel) continu via een tracheostoma worden beademd in toenemende mate behoefte is aan psychosociale begeleiding. Familieleden, die 24 uur per dag beschikbaar moeten zijn voor de verzorging en voor het op de meest onverwachte momenten verrichten van bronchiaal toilet, blijken behoefte te hebben aan psychosociale ondersteuning, professionele thuiszorghulp of assistentie van vrijwilligers. Uit hetzelfde onderzoek blijkt dat veel patiënten deze problemen niet (h)erkennen dan wel ontkennen. Zo ook blijken er jongeren te zijn, die liever thuis blijven wonen bij hun ouders of verzorgenden en dientengevolge geen behoefte hebben aan zelfstandigheid. Dit wordt door een aantal ouders wel degelijk als een probleem gezien. Immers, met het ouder worden is men, hoe graag men dit ook wil, niet altijd in staat om de fysieke ondersteuning te geven.

## **Het optreden van verschijnselen, die samenhangen met progressie van een cardiomyopathie**

De levensverwachting bij patiënten met een spierdystrofie type Duchenne wordt in principe bepaald door ademhalingsproblemen en/of de problematiek die de cardiomyopathie met zich mee brengt. Aangezien de ingestelde beademing de eerst genoemde problemen grotendeels kan ondervangen is het te verwachten dat de cardiomyopathie bij het ouder worden steeds vaker problemen geeft. Daarom is het belangrijk, dat een cardioloog deze groep patiënten controleert en zo nodig behandelt bij (dreigend) hartfalen.

## **Een verslechterende voedings-toestand als gevolg van kauwen slikstoornissen**

Bij de meest voorkomende spierziekten blijken er al in een vroeg stadium kauw- en slikstoornissen te ontstaan met als gevolg een slechte voedingsstatus en sterke vermagering. Deze problemen doen zich in toenemende mate voor naarmate de betrokkene langer leeft door de ingestelde beademing. Om een sufficiënte situatie te bereiken is het aanbrengen van een PEG-catheter onafwendbaar. De plaatsing hiervan dient vanwege de follow-up te geschieden in een ziekenhuis in de buurt van de woon- of ver-

blijfplaats van de patiënt. Uiteraard is een advies van een diëtiste hierbij onontbeerlijk. Ook dit kan geschieden via de huisarts of het in de buurt aanwezige gezondheidscentrum.

## **In toenemende mate verstoring van een normaal defaecatiepatroon, voornamelijk als gevolg van het ontbreken van een buikpers**

Obstipatie is een van de eerst optredende problemen, zelfs wanneer nog geen beademing is ingesteld. Naarmate men ouder wordt kan deze problematiek verder op de voorgrond treden. Obstipatie kan ademhalingsproblemen opleveren vanwege een afname van de beweeglijkheid van het diafragma. Daarom is het belangrijk om er op toe te zien dat er een regelmatige stoelgang wordt bewerkstelligd. Moderne laxantia zoals Movicolon en Transipeg hebben een positieve uitwerking en verdienen de voorkeur boven laxeremiddelen zoals lactulose vanwege de gisting die door dat middel in het colon wordt teweeg gebracht.

## **Conclusie**

Chronische beademing houdt in dat het leven wordt verlengd. Als gevolg van deze levensverlenging ontstaan niet alleen problemen met de beademing, maar ook problemen als gevolg van het onderliggend lijden. Deze problemen kunnen van zeer uiteenlopende aard zijn en behoeven een multidisciplinaire aanpak, waarbij samenwerking tussen de verschillende disciplines onontbeerlijk is.

# Revalidatie bij oudere patiënt met neuromusculaire aandoening

J.G. Broeks, revalidatiearts, Universitair Medisch Centrum Utrecht

In de revalidatiebehandeling bij neuromusculaire aandoeningen is het voorkomen of beperken van verlies van onafhankelijkheid ten aanzien van wonen en leven en van de kwaliteit van leven van groot belang. In de revalidatiegeneeskunde wordt uitgegaan van de International Classification of Functioning, Disability and Health. Deze maakt onderscheid in behandeling van stoornissen (b.v. spierzwakte), beperkingen (b.v. in het lopen) en participatieproblemen (b.v. niet kunnen werken).

## Veroudering

Belangrijk voor het behoud van onafhankelijkheid ten aanzien van wonen en leven is het zo goed mogelijk behouden van *spiermassa en -functie*. Bij patiënten met een neuromusculaire aandoening nemen beide meer of minder snel af door progressie van de ziekte. Tijdens het normale verouderingsproces, ook zonder dat er sprake is van een spierziekte, nemen spiermassa en -functie eveneens af.

De factoren die bij fysiologische veroudering de afname in spiermassa en spierkracht beïnvloeden zijn o.a.:

- (a) *Inactiviteitsatrofie*
- (b) *Innervatiestoornissen* waardoor afname van het aantal functionerende motorunits
- (c) *Chronische ziekten en ondervoeding*
- (d) *Bijwerkingen van geneesmiddelen*: corticosteroiden kunnen spieratrofie veroorzaken, door cytostatica kunnen misselijkheid en ondervoeding optreden met als gevolg spieratrofie.
- (e) *Hormonale veranderingen*: het spiervolume vermindert secundair aan afname van hormonen (androgenen, groeihormoon), daarnaast neemt de maximale kracht van het weefsel per oppervlak van dwarsdoorsnede door hormonale en cytologische veranderingen af.

## Revalidatie bij oudere NMA-patiënt

De behandeling van patiënten met spierziekten vindt bij voorkeur plaats in een multidisciplinair team. Medische, fysieke en psychosociale problemen veranderen in het verloop van de aandoening en vereisen wisselende interventies. De belangrijkste algemene revalidatiedoelen (ook bij de oudere NMA-patiënt) zijn: (a) het behoud van zelfstandige ambulante, (b) het zo lang mogelijk behouden van zelfstandigheid in ADL-functies, werk, vrijetijdsbesteding en sociale activiteiten, (c) het bieden van ondersteunende voorlichting aan patiënt en familie.

De beperkingen die ontstaan kunnen grotendeels worden toegeschreven aan vermindering van spierkracht, contracturen in gewrichten en een beperkte algehele conditie. Voor de oudere patiënt met een neuromusculaire aandoening bestaat tot dusverre geen specifiek behandelprogramma. Toch zijn er dienaangaande enkele opmerkingen te maken:

1. Ten aanzien van training van *spierkracht en uithoudingsvermogen*: het is aannemelijk dat er bij de oudere NMA-patiënt sprake is van disuse. Enerzijds blijkt uit diverse onderzoeken dat vermindering in spierkracht en uithoudingsvermogen bij de oudere mens positief te beïnvloeden is door spiertraining. Anderzijds blijkt uit onderzoek dat oefentherapie bij neuromusculaire aandoeningen van positieve waarde kan zijn bij het op peil houden van zowel kracht als uithoudingsvermogen
  - a. bij neuromusculaire aandoeningen met langzame progressie,
  - b. als de opbouw in intensiteit geleidelijk plaatsvindt met goede monitoring
  - c. de training per dag is gelimiteerd en past in het dagelijkse activiteitschema
  - d. er ook een relatie is met functionele bewegingen als lopen, traplopen, opstaan etc. Het is echter nog zeker niet duidelijk welke frequentie, duur en type training het meest optimaal is.
 Nog relatief sterke spieren zouden door training meer kunnen verbeteren dan musculatuur die reeds ernstig is verzwakt.
2. Hoe langer de neuromusculaire aandoening bestaat, des te groter is de kans op het ontstaan van contracturen in gewrichten. Deze ontstaan door disbalans in de musculatuur rondom de gewrichten en secundaire vervanging van spiercellen door bindweefsel. Ook daardoor kan met name bij de oudere patiënt onnodig vroeg verlies van loopfunctie ontstaan, het uitvoeren van ADL-activiteiten meer energie kosten dan normaal. Is eenmaal rolstoelafhankelijkheid aanwezig, dan ontstaat daardoor snel verlies in cardiovasculair vermogen en neemt de 'disuse-atrofie' nog meer toe. Het is dus erg belangrijk om in de vroege fase van contractuurontwikkeling een goed beleid af te spreken ten aanzien van fysiotherapie (passief en actief) in combinatie met de verrekking van orthesen of orthopedisch schoeisel.
3. Bij het voorschrijven en verstrekken van lichaamsgebonden hulpmiddelen dient men rekening te houden met het gewicht, dit geldt in het bij-

zonder bij oudere patiënten. Te zware orthesen worden niet gedragen of beïnvloeden de functionaliteit negatief. Het is voorstelbaar dat het leren omgaan met dergelijke voorzieningen via oefentherapie vooral voor oudere patiënten van belang kan zijn omdat stabalans en loopvaardigheid daardoor essentieel kunnen veranderen en fysieke compensatiemogelijkheden zijn verminderd.

4. Vooral bij oudere NMA-patiënten ligt dikwijls (te) veel nadruk op het voorschrijven van voorzieningen en woningaanpassingen. In plaats van het actief, creatief omgaan (training en improvisatie) met de ontstane beperkingen ontstaat ongewenste passiviteit. Voorlichting aan patiënt en familie met betrekking tot de gevolgen van inactiviteit en hoe dit te voorkomen zou vaker de voorkeur moeten genieten.
  5. Ernstige comorbiditeit bij de oudere NMA-patiënt is geen uitzondering (o.a. CVA, decompensatio cordis, artrose, dementie, gehoor- en visusproblemen). Het doen van een inschatting t.a.v. belasting en belastbaarheid is daardoor complexer. Cognitieve stoornissen met verminderde leerbaarheid, ontstaan door de neuromusculaire aandoening zelf (myotone dystrofie), of door comorbiditeit, zijn van belang bij het stellen van (haalbare) revalidatiedoelen.
  6. In het revalidatieprogramma bij de oudere NMA-patiënt moet er aandacht zijn voor ondervoeding (waarvoor spieratrofie).
  7. Praktisch gezien is het voor de oudere NMA-patiënt vanwege vervoers- of vermoeidheidsproblemen vaak problematischer om voor revalidatiebehandeling door een multidisciplinair team wekelijks naar revalidatiecentrum of ziekenhuis te komen.
- Doelstelling en uitgebreidheid van het programma worden daardoor beïnvloed.

## Conclusie

In het algemeen kan gesteld worden dat de wetenschappelijke onderbouwing ten aanzien van training en bewegingstherapie bij patiënten met spierziekten (dus ook bij ouderen) beperkt is. Verder onderzoek dienaangaande is noodzakelijk. De revalidatie van de oudere patiënt met een neuromusculaire aandoening kent specifieke problemen, die extra wegging verdienen bij het bepalen van doelen in de behandeling. Het samenstellen van een behandelplan blijft individueel bepaald, waarbij voldoende aandacht geschonken moet worden aan randvoorwaarden als cognitie, voedingstoestand, comorbiditeit en de praktische haalbaarheid.

## Jaarprijswinnaressen aan het woord

10

De Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten 2003 is gewonnen door mw. drs. I.M. Bronner en mw. dr. M.F.G. van der Meulen. Zij kregen deze prijs voor hun onderzoek op het gebied van myositis. Zij hebben aangetoond dat de diagnostiek bij myositis gebaseerd is op verouderde criteria. Dit leidt tot misdiagnoses. Patiënten dreigen daardoor niet adequaat te worden ingelicht over de gevolgen van de ziekte die ze in werkelijkheid onder de leden hebben. De prijs werd uitgereikt tijdens het jaarlijkse symposium van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten op vrijdag 9 januari 2004 in Leiden door prof. dr. M.F. Kramer, emeritus hoogleraar celbiologie en oud-decaan van de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht. Voor het NMZ-bulletin beschreven de winnaressen hun bekroonde onderzoek.

### Polymyositis; een te vaak gestelde diagnose

*I.M. Bronner, afdeling Neurologie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam  
M.F.G. van der Meulen, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht*

Het onderzoek betrof patiënten waarbij tussen 1977 en 1998 de diagnose myositis of mogelijke myositis werd gesteld in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam, het Universitair Medisch Centrum Utrecht, het VU Medisch Centrum Amsterdam en het

**Prof. dr. M.F. Kramer (rechts) overhandigt de helft van de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten 2003 aan dr. M.F.G. van der Meulen. De andere helft is voor drs. I.M. Bronner (niet op de foto).**



Jan van Breemen instituut Amsterdam. Van alle patiënten werden de statussen systematisch doorgenomen en werden HE-gekleurde spiercoupes opnieuw beoordeeld. Voor inclusie in onze studie moesten de patiënten subacuut ontstane, symmetrische proximale spierzwakte of proximaal gelokaliseerde spierpijn hebben. Geëxcludeerd werden patiënten met klinische of histopathologische kenmerken van een IBM. Ook patiënten met verschijnselen passend bij spierdystrofie of rhabdomyolyse werden geëxcludeerd. Tevens werden patiënten geëxcludeerd waarvan onvoldoende klinische gegevens aanwezig waren of het biopst ontbrak of geheel normaal was. Patiënten werden vervolgens ingedeeld in vijf diagnosegroepen. De van tevoren gedefinieerde klinische en histopathologische criteria voor de diagnose bij presentatie waren als volgt:

- 1) PM werd gediagnosticeerd bij een 2x verhoogd sCK én een rondkernig celfintraat rond niet-necrotische spiervezels in het spierbiopst;
  - 2) DM werd gediagnosticeerd als er huidafwijkingen typisch voor DM waren óf als er perifasciculaire atrofie aanwezig was in het spierbiopst;
  - 3) Patiënten met een perimysiaal of perivascuair infiltraat in het spierbiopst, maar geen endomysiaal infiltraat passend bij PM en ook geen huidafwijkingen of perifasciculaire atrofie passend bij DM, classificeerden wij als 'niet-gespecificeerde myositis';
  - 4) Van 'mogelijke myositis' spraken wij indien een zich presenteerde met een 2x verhoogd sCK, maar het biopst naast myopathische veranderingen geen of zeer weinig infiltratieve afwijkingen toonde. Per diagnosegroep werd nog een verdere onderverdeling gemaakt in:
    - a) Geïsoleerd;
    - b) Geassocieerd met een bindweefsel-aandoening (zoals mixed connective tissue disease, sclerodermie e.a.); en
    - c) Geassocieerd met een maligniteit.
- Honderdelf patiënten (67 %) konden na een gemiddelde duur van 6,5 jaar na presentatie (spreiding 1-23 jaar) worden teruggezien voor follow-up onderzoek.

In de archieven vonden wij 268 patiënten met de diagnose 'myositis' of 'mogelijke myositis'. 103 patiënten werden geëxcludeerd (bij 73 ging het om een andere ziekte, dit betrof voornamelijk IBM). De verdeling van de 165 overgebleven patiënten was als volgt: Negen patiënten (5%) voldeden aan de klinische en histopathologische diagnose PM, 59 patiënten (36 %) hadden DM, 65 patiënten (39 %) 'niet-gespecificeerde myositis' en 32 patiënten (19 %) 'mogelijke myositis'. Hieruit blijkt dat in meer dan de helft van de patiënten geen DM of PM kon worden gediagnosticeerd. De 'niet-gespecificeerde myositis'patiënten zouden volgens de Bohan-en-Petercriteria als zekere PM worden gediagnosticeerd en

de 'mogelijke myositis'patiënten als waarschijnlijke PM. De groep patiënten die volgens de Bohan-en-Petercriteria als waarschijnlijke en zekere PM worden gediagnosticeerd bestaat uit vier verschillende diagnoses: 'Echte PM', 'niet-gespecificeerde myositis', 'mogelijke myositis' en IBM. Het gaat hier niet alleen om een semantische kwestie, immers al deze vier groepen hebben een andere histopathologie en waarschijnlijk ook een andere pathogenese. Dit is van groot belang voor toekomstige, meer specifieke, behandelstrategieën.

Bij follow-up hadden van de negen PM-patiënten vijf klinische verschijnselen van IBM: In het beloop van de ziekte vertoonden zij, ondanks adequate prednisontherapie, progressieve zwakte, follow-uponderzoek bleek te bestaan uit zwakte van vingerflexoren of zwakte van de onderbenen, passend bij IBM. Bij twee van deze patiënten is het spierbiopst enkele jaren na debuut herhaald met ook hier het typische beeld van IBM, namelijk rimmed vacuoles.

In de DM-groep hadden drie patiënten bij debuut een bindweefsel-aandoening en twee een maligniteit. Bij follow-up bleek bij vijf andere patiënten een maligniteit te zijn vastgesteld bij één patiënt SLE. In de 'niet-gespecificeerde myositis'groep had bij debuut al een groot aantal patiënten een bindweefsel-aandoening, namelijk 26 (40 %). Bij follow-up waren daar nog eens tien patiënten bij gekomen. Verder kregen twee patiënten in deze groep een maligniteit. In de 'mogelijke myositis'groep hadden drie van de 29 patiënten bij debuut een geassocieerde bindweefselziekte; twee patiënten kregen in het beloop een maligniteit.

Samenvattend is het meest verrassende resultaat van onze studie dat de diagnose PM met behulp van de uit de literatuur goed omschreven klinische en histopathologische criteria zeer zelden gesteld kan worden. De enkele patiënt die dit beeld bij presentatie vertoont, heeft veel kans later als IBM te worden gediagnosticeerd. Dit is van belang voor het te verwachten effect van behandeling en de prognose. Verder kan bij bijna de helft van de myositispatiënten op grond van de huidige klinische en histopathologische criteria geen definitieve diagnose gesteld worden. Door middel van de Bohan-en-Petercriteria zou PM worden overgediagnosticeerd. Een derde bevinding is dat bij een groot deel van de patiënten met 'niet-gespecificeerde myositis' in de loop van de tijd een (andere) auto-immuunbindweefsel-aandoening wordt gediagnosticeerd, waarop de clinicus bedacht moet blijven. Tenslotte lijkt de ontwikkeling van een maligniteit niet beperkt tot patiënten met DM.

Voor referenties zie [www.isno.nl](http://www.isno.nl)

## Na- en bijscholing

# Een brede kijk op neuromusculaire ziekten

S.S. Weinreich, beleidsmedewerker onderzoek, Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn

11

Het is muisstil in de verduisterde collegezaal, waar het videoscherm een licht trillend bovenbeen vertoont. De docent vraagt het publiek of dit beeld myokimie, myotonie, fasciculatie, of gewoon het normaal aanspannen van de spieren voorstelt. De klok tikt door. Binnen tien seconden moet u antwoord geven op deze moeilijke vraag door de juiste knop in te drukken van uw stemkastje (een draadloos apparaatje van playstation formaat). Even overleggen met de buurman, of toch maar gokken? En voordat je het weet is het stemmen voorbij. Op het beeldscherm verschijnt een staaftogram met de stemverdeling. De docent legt zorgvuldig uit welk antwoord het juiste was. Behoort u tot de slimmeriken die het goed hadden? Mooi. Maar misschien wist u het deze keer niet, en dan bent u stiekem blij als andere mensen er ook ingetuind zijn. Effectief is deze onderwijsmethode in ieder geval wel.

### Symposium 2004

Met het beproefde formaat van interactief onderwijs hield op 9 januari 2004 de Stichting Onderzoek NMZ haar jaarlijkse symposium neuromusculaire ziekten, in samenwerking met de Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde met sponsoring van het Prinses Beatrix Fonds. Zoals de naam al zegt is dit symposium bedoeld om artsen te informeren over nieuwe ontwikkelingen in diagnostiek, medicamenteuze behandeling en classificatie

*Prof. Frans Jennekens*



van neuromusculaire ziekten. Hoewel dit het dagelijkse werkterrein is van neuromusculaire specialisten, zijn er veel anderen voor wie het ook relevant is. De doelgroep van dit symposium bestaat dan ook uit (kinder)neurologen, revalidatieartsen, genetici en kinderartsen.

### Richtlijnen

Het symposium had dit jaar de titel 'Een brede kijk op neuromusculaire ziekten', en het programma was zoals altijd gevarieerd zowel in vorm als inhoud. Een vijftal interactieve lezingen werden afgewisseld met een gastcollege, een prijsuitreiking, en een plenaire quiz. Na de opening door Nicolette Notermans hebben John Wokke en Berry Kremer voordrachten gehouden over erfelijke atactische neuropathie en autosomaal dominante cerebellaire ataxieën. Over de ataxie van Friedreich is gemeld dat een revalidatierichtlijn in 2003 verschenen is, en dat patiënten regelmatig gecontroleerd moeten worden op diabetes en cardiomyopathie. In het geval van cardiomyopathie moet behandeling met idebeone overwogen worden. De tweede duopresentatie, van Jan Verschuuren en Marc de Baets, ging over myasthenia gravis met anti-MuSK antistoffen. Er wordt steeds meer bekend over de kenmerken van dit ziektebeeld en de effecten van verschillende therapieën. Pyridostigmine is nauwelijks effectief, maar immuunsuppressieve therapie wel. Pieter van Doorn en Hessel Franssen presenteerden een conceptrichtlijn voor de diagnostiek van poly-

neuropathie en de behandeling van pijn. Aan de hand van een flowchart zijn verschillende patiënten gepresenteerd. De hoop is dat deze richtlijn straks gebruikt zal worden, en daartoe is het publiek uitgenodigd om suggesties bij te dragen. Een conceptrichtlijn voor diagnostiek en behandeling van myositis is besproken door Jessica Hoogendijk en Baziel van de Engelen. Deze groep ziektes is zeldzaam, de behandeling versnipperd onder diverse medische specialismen, en er is nog altijd behoefte aan vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit.

### Vocale interpretatie

Het programma ging 's middags verder onder voorzitterschap van Ivo van Schaik. Peter van den Bergh, buitenlandse gastspreker namens de Katholieke Universiteit Leuven, gaf een uitgebreid overzicht van de CMT neuropathieën (HMSN). De ontwikkelingen in de moleculaire genetica van de afgelopen 15 jaar hebben hun stempel gedrukt op het huidige classificatie. Het volgende programmaonderdeel was de uitreiking van de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten, dit jaar ingeleid door prof. dr. M.F. Kramer, emeritus hoogleraar celbiologie en oud-decaan van de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht. De voordracht namens de prijswinnaars wordt uitgebreid besproken elders in dit blad. De laatste voordracht, van Anneke van der Kooi en Yigal Pinto, maakte duidelijk wanneer neurologen en cardiologen een beroep moeten doen op elkaars expertise. Bij verschillende neuromusculaire ziekten is regelmatige cardiologische controle nodig, en bestaan er mogelijkheden tot behandeling van hartziekte. Anderzijds is een dilaterende cardiomyopathie zonder goede verklaring aanleiding voor neurologisch onderzoek. Goed nieuws voor neuromusculaire patiënten is dat er recent een netwerk van cardiologen is opgericht, die speciale aandacht hebben voor dit overlappend gebied. Zoals in andere jaren werd de cursus afgesloten met een spier-zenuw-quiz, nu onder leiding van Karin Faber en Marianne de Visser. Dit was alweer een uitgelezen mogelijkheid om de eigen kennis op te vijzelen. In dit programmaonderdeel kregen individuele cursisten een kans om te schitteren, door het goede antwoord uit te leggen aan de rest van de zaal. Onvergetelijk blijft Hessel Franssen, met zijn vocale interpretatie van verschillende EMG-patronen.

## Samenvattingen van recent verschenen proefschriften

### G.J. Groeneveld: **Behandelstrategieën voor amyotrofische lateraal sclerose**

Utrecht, 23 maart 2004

In dit proefschrift worden verschillende strategieën onderzocht om de ziekteprogressie van patiënten met amyotrofische lateraal sclerose (ALS) te vertragen.

Het eerste deel behandelt een reeks studies die als uiteindelijke doel hebben de behandeling met riluzole individueel te optimaliseren. Riluzole is het enige medicijn met bewezen effect bij ALS en verlengt het leven met gemiddeld drie maanden. Alle patiënten krijgen dezelfde dosis, 2dd50mg, terwijl de interindividuele variabiliteit van de serumconcentraties zeer groot is.

Het tweede deel van het proefschrift handelt over de gerandomiseerde, placebogecontroleerde, klinische trial met creatinemonohydraat bij patiënten met ALS die tussen 2000 en 2002 in het UMCU en het AMC werd uitgevoerd. De uitkomst van de trial was negatief: creatine verlengt het leven van ALS-patiënten niet. Wel werd gebruik gemaakt van een methode, de sequentiële trial, die grote voordelen biedt, juist bij ALS-onderzoek.

Het laatste deel van het proefschrift betreft onderzoek naar de invloed van de apoptose-remmer CGP 3466B (=TCH346), van zinksulfaat en van oestradiol op het muismodel voor ALS, de G93A-SOD1-muis. Wij tonen aan dat CGP3466B, dat enkele jaren geleden door een ALS-patiënt werd opgeëist in een rechtszaak, niet effectief is en dat zinksulfaat zelfs schadelijk is. Oestradiol bood bescherming aan ALS-muizen die geen eigen oestradiol-productie meer hadden, en zal daarom nader worden onderzocht.

### Drie proefschriften ziekte van Pompe

Hieronder volgt een korte samenvatting van drie recent verschenen proefschriften rond de ziekte van Pompe. Dr. Johannes Cassianus Pompe promoveerde in 1936 op een proefschrift getiteld 'Cardiomegalia glyco-genica'. Hierin toonde hij aan dat het overlijden van een zeven maanden oude baby werd veroorzaakt door glycogeenstapeling in het hart. Pas in 1963 kwam vast te staan dat een tekort aan een lysosomaal enzym 'zure alfa-glucosidase' aan de basis lag van wat vervolgens 'de ziekte van Pompe' werd genoemd. In Nederland verschenen in ongeveer dertig jaar tijd zestien proefschriften rond dit onderwerp. Het klinisch beeld van de ziekte van

Pompe is variabel met spierzwakte als hoofdkenmerk. De 'infantiele' vorm van de ziekte veroorzaakt kort na geboorte ernstige, progressieve spierzwakte, waaraan patiënten nog voor het eerste levensjaar overlijden. Wanneer de ziekte zich op latere leeftijd openbaart, heeft deze een milder beloop. Patiënten worden rolstoelafhankelijk en hebben uiteindelijk ademhalingsondersteuning nodig. In 1998 werd via genetische modificatie een muismodel van de ziekte gemaakt en werd, in samenwerking met het Leidse biotechnologiebedrijf Pharming, een methode ontwikkeld om recombinant humaan zure alfa-glucosidase te produceren in de melk van transgene dieren (proefschrift A.G.A. Bijvoet: Enzymtherapie voor glycogeen stapelingsziekte type II, Rotterdam, 16 juni 1999). Dit vormde de basis voor de verdere ontwikkeling van enzymtherapie en leidde uiteindelijk tot de start van de eerste klinische studie naar het effect van enzymtherapie bij de ziekte van Pompe in het Erasmus MC.

### J.M.P. Van den Hout: **Enzymtherapie voor de infantiele vorm van de ziekte van Pompe**

Rotterdam, 24 september 2003

De resultaten van de eerste behandeling wereldwijd van patiënten met de ziekte van Pompe vormen de kern van dit proefschrift. Alvorens het effect van alfa-glucosidase te beoordelen, werden in een onderzoek naar het natuurlijk beloop de volgende kenmerken van de infantiele vorm van de ziekte van Pompe gevonden: 1) patiënten overlijden typisch in het eerste levensjaar, 2) zij hebben een progressieve hypertrofie van het hart, 3) hun motorische ontwikkeling is ernstig vertraagd en belangrijke motorische mijlpalen als zitten en staan worden nooit bereikt of snel verloren, 4) hun gewichtsgroei loopt significant achter en 5) ASAT, ALAT, LDH, CK en CK-MB zijn verhoogd. Tevens is er een volledige deficiëntie van alfa-glucosidase ten gevolge van ernstige genmutaties. Naar aanleiding van deze resultaten zetten wij de studie naar het effect van enzymtherapie op. Vier patiënten kregen wekelijks 15 of 20 mg/kg en later 40 mg/kg alfa-glucosidase intraveneus toegediend. De behandeling werd goed verdragen. De alfa-glucosidaseactiviteit in de spierbiopsie werd normaal en de morfologie verbeterde. Alle patiënten toonden klinische verbetering en bereikten de leeftijd van vier jaar. Twee patiënten bereikten belangrijke motorische mijlpalen. De hypertrofie van

het hart van alle patiënten verminderde als een van de eerste tekenen van therapie. Het effect van de behandeling varieerde. De ernst van symptomen en leeftijd bij start van therapie lijken predictieve parameters voor het effect van therapie.

### R.P. Hesselink: **Mechanismen van skeletspierdisfunctie in lysosomale glycogeenstapelingsziekte**

Maastricht, 29 januari 2004

Dit proefschrift richtte zich op het identificeren van de cellulaire mechanismen waardoor de lysosomale stapeling van glycogeen leidt tot disfunctie van spierweefsel. In diverse stadia van het ziekteproces is de spierfunctie van aangedane muizen vergeleken met morfologische en biochemische parameters. Aangezien de ontwikkeling van spierdisfunctie in de tijd achterliep op de glycogeenstapeling, is geconcludeerd dat het waarschijnlijk is dat effecten secundair aan de glycogeenstapeling verantwoordelijk zijn voor de verminderde spierfunctie. Het ophopen van cellulair afval, en de daarmee gepaard gaande verstoring van de organisatie van het cytoskelet, leidt mogelijk tot een verminderde krachtdoorleiding in de spiercellen. Deze effecten zijn aanzienlijk groter bij verkortende contracties dan bij isometrische. Modelmatige berekeningen hebben laten zien dat de bijdrage van de met glycogeen gevulde lysosomen aan de verminderde krachtdoorleiding slechts een klein deel van het krachtsverlies kunnen verklaren. De verhoogde activiteit van het proteasoom systeem bij gelijkblijvende spiermassa in vroege stadia van de ziekte wijst op een hoge eiwit turnover in de muis. De lagere activiteit van dit eiwitafbrekend systeem in latere fases van de pathofysiologie kan duiden op een verlaagde regeneratieve capaciteit waarna ook de proteolytische activiteit verlaagd wordt om een te snelle afname van contractiele massa tegen te gaan. De progressie van spiercelschade kan dusdanig zijn dat geen herstel van het weefsel meer mogelijk is.

R.Hesselink@fontys.nl

### J.H.J. Kamphoven: **De ziekte van Pompe de ontwikkeling van enzymtherapie: de muis als model**

Rotterdam, 18 februari 2004

Diverse studies in het muismodel van de ziekte van Pompe hebben enerzijds geleid tot een verdieping van inzicht in het ziektebeeld bij de mens en anderzijds bijgedragen aan de ontwikkeling van enzymtherapie. Een illus-

tratief voorbeeld van de eerste toepassing is het onderzoek naar de oorzaak van gehoorverlies bij baby's met de ziekte van Pompe. De gehoorproblematiek werd voor het eerst opgemerkt toen baby's bij inclusie in de klinische studie naar het effect van enzymtherapie onderworpen werden aan een gehoorstest (ABR) als een van de indicatoren voor CNS-functie. Aanvullend onderzoek wees uit dat de gehoorze-

nuw en de hersenstam normaal functioneerden. Studies in het muismodel laten zien dat er glycogeenstapeling optreedt in zowel de binnenste- als de buitenste haarcellen en de steuncellen van de cochlea. Bij de mens gebeurt mogelijk hetzelfde. Het gehoorverlies komt alleen voor bij patiënten met de infantiele vorm van de ziekte van Pompe. Bij behandeling dient aan dit probleem aandacht gegeven te

worden. Als tweede toepassing van het muismodel werd onderzocht welke moleculaire eigenschappen het recombinant humaan alfa-glycosidase moet hebben om optimaal te werken en in welke dosis en met welke regelmaat het enzym het beste toegediend kan worden. De resultaten van dit fundamentele onderzoek hebben mede richting gegeven aan het klinisch handelen.

## Bijdragen 77<sup>e</sup> vergadering Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub, 8 oktober 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 111 leden en staat onder leiding van voorzitter prof. dr. Peter van den Bergh (Leuven) en secretaris dr. Jessica Hoogendijk (Utrecht).**

### Criteria voor geleidingsblokkade: simulatie met humane data

**J.T.H. van Asseldonk et al., Utrecht**

Een criterium voor geleidingsblokkade (GB) kan gebaseerd worden op de reductie van de compound muscle action potential (CMAP) na proximale ten opzichte van distale stimulatie (CMAP-reductie-P/D) die groter is dan de CMAP-reductie-P/D, veroorzaakt door mechanismen anders dan GB: (1) latentieverschil tussen motor unit action potentials (MUP's) die bijdragen aan CMAP, resulterend in desynchronisatie van nerve action potentials ten gevolge van demyelinisatie, (2) phase cancellation tussen normale MUP's ten gevolge van toegenomen latentieverschil (3) phase cancellation tussen polyfasische MUP's ten gevolge van collaterale sprouting. Aangezien GB en mechanismen anders dan GB in een demyeliniserende neuropathie allemaal in dezelfde zenuw aanwezig kunnen zijn, kan de maximale CMAP-reductie-P/D, veroorzaakt door mechanismen anders dan GB, uitsluitend bepaald worden door middel van simulatie.

**Doel:** Formulering van een criterium voor geleidingsblokkade op basis van simulatie met humane polyfasische MUP's, geregistreerd met oppervlakte-elektroden. Bepalen of minder strenge criteria mogelijk zijn als het latentieverschil van MUP's beperkt is.

**Methode:** Het onderarmsegment van de nervus medianus werd onderzocht en MUP's en CMAP's geregistreerd aan de m. abductor pollicis brevis. Polyfasische MUP's werden geregi-

streerd met oppervlakte-elektroden aan twaalf spieren van zeven patiënten met progressieve spinale spieratrofie. Per spier werden de geregistreerde MUP's vermenigvuldigd tot MUP-summatie resulteerde in een CMAP met een amplitude, gelijk aan de amplitude van de geregistreerde CMAP. Zodoende ontstonden twaalf MUP-sets. CMAP-reductie-P/D werd gesimuleerd voor elke set MUP's door het latentieverschil tussen MUP's te variëren van 0 tot 25 ms. De geleidingsafstand was 30 cm. De CMAP-reductie-P/D werd bepaald voor area en amplitude van de negatieve fase en van de totale CMAP.

**Resultaten:** Voor elke set MUP's nam de maximale CMAP-reductie-P/D toe bij toename van het latentieverschil. Voor elk latentieverschil was de CMAP-reductie-P/D kleiner voor de area dan voor de amplitude en kleiner voor de totale CMAP dan voor de negatieve fase. Omdat de totale CMAP-area-reductie-P/D het minst werd beïnvloed door het latentieverschil, werd deze variabele gebruikt voor verdere simulaties. Omdat het latentieverschil lineair gecorreleerd was met de totale CMAP-duurtoename-P/D, was het mogelijk minder strenge criteria te formuleren indien de CMAP-duurtoename-P/D beperkt was.

**Conclusie:** De totale CMAP-area-reductie-P/D is de beste parameter om geleidingsblokkade te detecteren. Minder strenge criteria zijn mogelijk als CMAP-duurtoename-P/D beperkt is.

### Patiënt homozygoot voor een recessieve POLG-mutatie presenteert met klinische kenmerken van MERRF

**G. van Goethem et al., Antwerpen**

Recent werden zowel dominante als recessieve missensemutaties aangetoond in het POLG-gen bij patiënten met progressieve externe oftalmoplegia (PEO). Het POLG-gen codeert voor DNA-polymerasegamma, het eiwit dat verantwoordelijk is voor de replicatie van mitochondriaal DNA. We stellen hier een patiënt voor die homozygoot is voor een gekende recessieve missensemutatie (A467T) in POLG. Het betreft een adolescent met het klinisch beeld van een systeemandoening zonder PEO. De meest opvallende kenmerken zijn myoclonus, een secundair gegenera-

liseerd epileptisch insult en een sensorische ataxie op basis van een axonale voornamelijk sensorische polyneuropathie. Hierdoor overlapt het ziektebeeld gedeeltelijk met het syndroom van Myoclonus, Epilepsy en Ragged Red Fibers (MERRF). Onze bevindingen breiden het phenotypische spectrum van POLG-mutaties uit tot patiënten met mitochondriale aandoeningen zonder PEO.

### Neuromusculaire aandoeningen en zwangerschap

**C.G. Faber et al., Maastricht**

Vrouwen met een neuromusculaire aandoening komen voor preconceptioneel advies, enerzijds omdat ze vragen hebben over de gevolgen van een zwangerschap voor henzelf en hun ziekte, anderzijds omdat ze geïnformeerd willen worden over de risico's voor hun kind.

De mogelijkheden voor prenatale diagnostiek en pre-implantatie-genetische diagnostiek zijn de afgelopen jaren sterk toegenomen, en daarmee ook de informatie die we kunnen geven over de mogelijke gevolgen voor het kind. Van de meer frequente aandoeningen, zoals HMSN, myotone dystrofie en myasthenia gravis, zijn beperkte gegevens over problemen die kunnen optreden tijdens zwangerschap en/of bevalling. Van de meeste infrequente ziekten bestaan helemaal geen gegevens.

In het begin van de jaren negentig is in Duitsland een multicentre retrospectief onderzoek gestart naar het beloop van zwangerschap en bevalling bij vrouwen met een neuromusculaire ziekte. Dit onderzoek wordt gecoördineerd door dr. S. Rudnik-Schöneborn en prof. K. Zerres. In Nederland is de studie vanuit Maastricht opgezet. Door middel van dit project wordt getracht meer inzicht te krijgen in het verloop van zwangerschap en bevalling bij vrouwen met een neuromusculaire aandoening. Het onderzoek is in beginsel prospectief opgezet. Zwangere patiënten met een neuromusculaire ziekte uit heel Nederland kunnen deelnemen aan het onderzoek. Er zullen gestructureerde vragenlijsten worden ingevuld door de vrouwen zelf en degene die de zwangerschap begeleidt en/of de behandelaar(s).

## Boek- en websitebesprekingen

14

# Myotonic Dystrophy, present management, future therapy. Peter Harper, Baziel van Engelen, Bruno Eymard, Douglas E. Wilcox.

Boekbespreking door A.R. Wintzen, Leiden

Dit boek is gebaseerd op een ENMC-symposium in december 2001. Bijgevolg zijn er bijna dertig auteurs, allen voortrekkers op het gebied van hun onderwerp. Dat zegt iets over de breedte van het wetenschappelijke draagvlak, al brengt deze opzet nogal wat herhalingen met zich mee in de zin van steeds een soortgelijke algemene inleiding van elk hoofdstuk. Voor de praktijk is het hoofdstuk over het hanteren van het cardiale risico buitengewoon nuttig: de auteurs maken duidelijk dat wij er met een jaarlijks ECG niet zijn, maar óók dat hier nog veel te ontdekken valt. Ook het hoofdstuk over de anesthesie bij MD is erg nuttig. Het geeft zowel overzichtelijk als in detail aan hoe een noodzakelijke ingreep zo

veilig mogelijk kan worden gemaakt. Het hoofdstuk over de bij deze aandoening zo beruchte slaperigheid, 'apathie' (is hier nou geen beter woord voor te vinden?) en vermoeidheid (hoe dan ook gedefinieerd) krijgt genuanceerde aandacht. De slaperigheid krijgt overigens de meeste aandacht, waarbij duidelijk wordt dat hoewel slaperigheid lastig is te meten, Modafinil een belangrijke therapeutische optie is. De apathie en de vermoeidheid blijven als aandachtspunt op de achtergrond, maar die zijn waarschijnlijk nog veel lastiger te meten en/of te beïnvloeden.

Al lezend wordt weer eens duidelijk hoeveel onderzoek er naar deze niet zeldzame aandoening is gedaan, maar ook hoe weinig wij er nog van weten.

Daar komt nog eens bij dat de hele oude literatuur nog geen onderscheid maakte tussen MD type I en type II. Gelukkig is de laatste waarschijnlijk wel zeldzaam, zodat het effect van de verandering zal meevallen.

Het boek bevat veel bruikbare informatie en wordt daarom aanbevolen bij allen die bij de directe behandeling van deze patiënten zijn betrokken.

Myotonic Dystrophy, present management, future therapy  
Peter Harper, Baziel van Engelen, Bruno Eymard, Douglas E. Wilcox  
Oxford University Press 2004  
ISBN: 0 19 852782 9  
Pagina's: 250  
Prijs: £55.00

## Mitochondrial Disorders in Neurology 2 A.H.V. Schapira en S. DiMauro

Boekbespreking door I.F.M. de Coo, (kinder-)neuroloog, afdeling Neurologie, ErasmusMC, Rotterdam

Binnen deze serie van handige overzichtsboeken voor de neuroloog is dit de tweede maal dat er over mitochondriën een boek verschijnt. De enorme toename in kennis op het gebied van de mitochondriën sinds het verschijnen van deel 1 in 1994 is hieraan debet. Onder de hoede van dezelfde redactie zijn de oorspronkelijke twaalf hoofdstukken teruggebracht tot negen. Dit reflecteert dat de toename van kennis heeft geresulteerd in meer inzicht. Het heeft het boek voor de geïnteresseerde beter toegankelijk gemaakt. Per hoofdstuk wordt een aspect van de huidige kennis van het mitochondrion en zijn gerelateerde ziektebeelden belicht. De hoofdstukken staan min of meer op zichzelf, hetgeen het boek een naslagkarakter geeft. De afstemming tussen de hoofdstukken laat wel eens een steekje vallen, zoals in hoofdstuk drie, waar bij de bespreking over de mutaties in eiwitcoderende genen van het mitochondriële DNA bij de ziekte van Leber over vier en misschien zelfs vijf primair of werke-

lijk pathogene mutaties wordt gesproken, terwijl in hoofdstuk vier - dat geheel gewijd is aan Lebers hereditaire opticus neuropathie (LHON) - slechts van drie pathogene mutaties wordt gesproken die geassocieerd zijn met LHON. Daar de nadruk in het boek ligt op de mitochondriële encephalomyopathieën (ME) geassocieerd met de defecten in de oxidatieve phosphorylering is hoofdstuk I daar dan ook aan gewijd. Hierna wordt kliniek van de ME besproken. Helaas is dit meer een encyclopedische opsomming van feiten geworden dan dat het een handvat geeft voor wanneer en waarom aan dit type ziektebeeld gedacht moet worden. Een diagram of eenvoudige beslissboom met daarbij de afwegingen wanneer je welke vorm van hulp-onderzoeken gebruikt om tot een diagnose te komen zou het boek aanzienlijk in waarde hebben doen stijgen. In het hoofdstuk over de mutaties in het mitochondriële DNA staan naast een uitvoerige lijst met mitochondriële DNA-mutaties en daarmee

de geassocieerde fenotypen ook een lijst met de vaak meer recentere ontdekte mutaties in kerngenen die coderen voor de OXPHOS, en de OXPHOS assemblagegenen. De link tussen mitochondriën en neurodegeneratieve ziekten, kanker en veroudering wordt in twee hoofdstukken, onder meer ondersteund met dierexperimenteel werk, op meerdere manieren toegelicht. Voor de clinicus is het hoofdstuk over therapiemogelijkheden misschien wat teleurstellend. Dit ligt echter niet aan de schrijvers, die een eerlijke opsomming van de mogelijkheden en eventuele vooruitzichten in de toekomst geven, maar meer aan de complexiteit van de ME-ziektebeelden die zich nog niet door een therapie laten bedwingen. Voor een volgende editie zou een bijdrage van een klinisch geneticus over counseling van ME-patiënten en van een revalidatiearts voor ondersteunende therapie het therapiehoofdstuk completer maken. Verder wordt over de mitochondriële defecten in de pyruvaat dehydrogenase

en het intermediaire metabolisme geschreven en bevat het boek een heldere Nederlandse bijdrage over de mitochondriële vetzuur bètaoxidatie. Misschien niet het meest diepgaande of meest praktische boek (bijvoorbeeld: veel referenties maar geen aan-

wijzingen over het belang van een referentie), maar wel een boek dat de problematiek van een patiënt met de verdenking op (of reeds een bewezen) mitochondriële encephalomyopathie van vele kanten op een plezierig leesbare manier belicht.

*Mitochondrial Disorders in Neurology 2*, deel 26, 2002, in de serie: Blue books of practical neurology. Door A.H.V. Schapira en S. DiMauro. 304 pagina's £ 65.00. ISBN: 0750672889. Het boek is verkrijgbaar via de boekhandel of via Elsevier Customer Service Department, Linacre House, Jordan Hill, Oxford OX2 8DP, UK.

## Actuele zaken

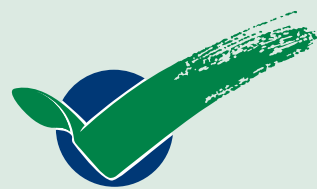
### Flowchart Polyneuropathie

Als apart ingevoegde bijlage vindt u een "harde kaart" waarop een flowchart voor de diagnostiek van polyneuropathie is weergegeven. Deze flowchart is de meest compacte samenvatting van de "Richtlijn Polyneuropathie", welke binnenkort in drukvorm verschijnt en ook op [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl) of [www.neurologie.nl](http://www.neurologie.nl) beschikbaar is. Gedurende 3 jaar werkte een werkgroep ondersteund door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO aan de richtlijn "Polyneuropathie". Dit gebeurde in opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVvN) en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie (NVKNF), in het kader van het programma 'Medisch Specialistische Richtlijnontwikkeling' van de Orde van Medisch Specialisten. De Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV) en de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) werkten mee aan de richtlijn. De werkgroep bestond uit:

- Prof. Dr. P.A. van Doorn, neuroloog (voorzitter)
- Prof. Dr. B.G.M. van Engelen, neuroloog,
- Dr. C.G. Faber, neuroloog
- Dr. H. Franssen, neuroloog / klinisch neurofysioloog
- Dr. A.M.C. Horemans, beleidsmedewerkster zorg Vereniging Spierziekten Nederland
- Dr. M.L. Jacobs, huisarts
- Dr. H. Kerkhoff, neuroloog
- Drs. E.J.W. Keuter, neuroloog
- Drs. P.C.L.A. Lambregts, neuroloog
- Dr. N.C. Notermans, neuroloog
- Dr. I.N. van Schaik, neuroloog
- Dr. N.C. Schaper, internist-endocrinoloog
- Drs. H. van Veenendaal, adviseur Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Dr. O.J.M. Vogels, neuroloog / klinisch neurofysioloog

### Vernieuwd: [www.isno.nl](http://www.isno.nl)

- [www.isno.nl](http://www.isno.nl) is **geheel vernieuwd** met ingang van 1 juni 2004
- Voor neurologen, kinder-, revalidatie- en andere artsen in Nederland en Europa
- Recente en praktische klinische informatie over **neuromusculaire ziekten**
- Om het **adres** te vinden van collega-experts voor informatie of doorverwijzen
- **Genetica** van neuromusculaire ziekten
- Alle **diagnostische tests** en adressen van de laboratoria
- Overzicht van al het Nederlandse **wetenschappelijk onderzoek** naar neuromusculaire ziekten
- Overzicht van **behandelingsmogelijkheden** van neuromusculaire ziekten
- Overzicht van **richtlijnen en protocollen** op neuromusculair gebied
- Overzicht van **fondsen** die interesse hebben in financiering van uw onderzoek
- **Zeven centra voor neuromusculaire ziekten** ontwikkelden samen met het ISNO [www.isno.nl](http://www.isno.nl)
- In ieder centrum houdt een redacteur [www.isno.nl](http://www.isno.nl) **up to date**
- **Snel** naar bruikbare informatie dankzij veel interne en externe links
- Het **Prinses Beatrix Fonds** maakte [www.isno.nl](http://www.isno.nl) financieel mogelijk



## Behandeling

16

Lopende en bijna gestarte trials in Nederlandse neuromusculaire centra				
ziekte	middel	academisch centrum	contactpersoon	opmerkingen
ALS	TCH 346	Utrecht/ Amsterdam (AMC)	Dr. W.L. van der Pol Prof. dr. J.M.B.V. de Jong	inclusie in AMC gesloten
ALS	vroege vs late PEG-sonde	Amsterdam (AMC) Nijmegen Utrecht	Drs. M.M. van der Graaff Drs. J. Schelhaas Dr. L.H. van den Berg	start april 2004
CIDP	dexamethason vs prednison	Amsterdam (AMC)	Dr. I.N. van Schaik	
diabetische polyneuropathie	vascular endothelial growth factor	Groningen	Dr. J.H. van der Hoeven	
myotone dystrofie	Modafinil vs placebo	Leiden	Prof. dr. A.R. Wintzen	
GBS	vIg + methylprednisolon + CellCept (open-label)	Rotterdam	Prof. dr. P.A. van Doorn Drs. M.P.J. Garssen	
MGUS	Cyclofosfamide + prednison vs. placebo	Utrecht	Dr. N.C. Notermans Drs. M. Eurelings	
Myasthenia Gravis	UVA-1 koudlichttherapie vs. placebo	Leiden	Drs. E.H. Niks Dr. S. Pavel Dr. J.J.G.M. Verschuuren	
Neuralgische amyotrofie	Prednison vs placebo	Nijmegen Rotterdam	Drs. R. Portier Drs. N. van Alfen Prof. dr. B.G.M. van Engelen Prof. dr. P.A. van Doorn	
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	Prof. dr. B.G.M. van Engelen Dr. F.H.J. van den Hoogen	
<b>Afgeronde trials / inclusie gestopt</b>				
ALS	ONO	Utrecht Amsterdam(AMC)	Dr. W.L. van der Pol Prof. dr. J.M.B.V. de Jong	inclusie gestopt

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