

NMZ-BULLETTIN

uitgave van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten

JAARGANG 15 • NUMMER 26 • NOVEMBER 2005

Aanzet tot discussie toekomst onderzoek neuromusculaire ziekten

M. de Visser, neuroloog, AMC Amsterdam

Wie het programma van het tiende internationale congres van de World Muscle Society (WMS) bekijkt, zal het opvallen dat de meeste voordrachten over erfelijke spierziekten gaan. Veel onderzoek naar nieuwe genmutaties in spierdystrofieën en zelfs de categorie 'New horizons in the therapy of neuromuscular disorders' is voornamelijk op Duchenne spierdystrofie gericht. Nu zal dat ongetwijfeld te maken hebben met de wetenschappelijke interesse van de organisatoren en van de president van de WMS, maar luidt diens missie niet: 'to provide a multidisciplinary scientific forum to advance and disseminate knowledge in the neuromuscular field for the benefit of patients'?

Prioriteren van onderzoek

De vraag die men zich dan zou kunnen stellen is: welke criteria moeten beleidsmakers, fondsenwerfers of *opinion leaders* eigenlijk gebruiken voor prioritering van onderzoek?

- Prevalentie? Wordt het dan niet tijd om (veel) meer aandacht te besteden aan een frequent voorkomende complicatie van diabetes mellitus, diabetische polyneuropathie? Een aandoening die de helft van de patiënten met deze ziekte, die epidemiische vormen gaat aannemen, treft en leidt tot forse beperkingen in het dagelijks functioneren door moeilijk te behandelen pijn, gevoelstoornissen en spierzwakte, maar ook door hinderlijke klachten als gevolg van aantasting van het autonome zenuwstelsel. Een afdoende behandeling van deze aandoening is nog niet in zicht.

- Ziektebelasting? In dat geval zijn het amyotrofische lateraalsclerose, infantiele spinale spieratrofie en de ziekte van Duchenne die hoge ogen gooien. Deze aandoeningen leiden door hun snel progressieve beloop tot ernstige motorische beperkingen en een vroegtijdige dood. Wereldwijd wordt veel onderzoek naar deze ziekten gesubsidieerd, er worden kleine stapjes gezet, maar de onderzoeksresultaten hebben tot nu toe weinig vruchten afgeworpen.

Indien al een antwoord te geven valt dringen zich de volgende vragen op: Moet het fundamentele onderzoek worden versterkt omdat men verwacht dat daar de basis van inzicht in de ziekte en uiteindelijk ook de remedie vandaan komt? Wordt het tijd om met vereende krachten

In dit themanummer: neuromusculaire ziekten in de toekomst

- | | | |
|---|---|---|
| 1 Aanzet tot discussie toekomst onderzoek neuromusculaire ziekten | 13 NMZ toekomstperspectieven in de genetica | En verder: |
| 3 Complexiteit houdt therapie op afstand en kan prioriteit schaden | 15 Ontwikkeling antisense exon skipping therapie in nieuw millennium | 2 Van de bestuursafdeling |
| 4 Hoe het zo gekomen is | 16 Chip-technologie en diagnostiek | 23 Stichting ISNO, nieuwe naam voor hetzelfde actieve netwerk |
| 5 Is er een toekomst bij ALS? | 17 Nieuwe ontwikkelingen binnen de klinische neurofysiologie | 24 Hoogleraar ALS |
| 6 Polio bijna uitgeroeid. Onderzoek nog steeds nodig! | 18 Neuromusculaire aandoeningen en robotica | 24 Ter herinnering aan Herman Busch |
| 7 Therapie immuungemedieerde neuromusculaire aandoeningen | 19 Toekomstige plaats neuromusculaire ziekten in opleiding tot neuroloog | 25 Samenvattingen recent verschenen proefschriften |
| 9 Toekomstbeeld onderzoek ziekten perifere zenuw | 20 Neuromusculaire zorg in Nederland; wat is de rol van de verpleegkundige? | 27 Goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek Prinses Beatrix Fonds |
| 10 Zenuw schade en herstel: recente ontwikkelingen en toekomst | 21 Neuromusculair onderwijs in de opleiding tot basisarts | 27 Boek- en websitesbesprekingen |
| 11 Nieuwe trials en therapieën voor myasthenie syndromen | 21 Prinses Beatrix Fonds in beweging | 28 Verslag symposium Nieuwe klinische en therapeutische inzichten |
| 12 Van mitochondriële myopathie naar mitochondriële geneeskunde: grensoverschrijdende gezondheidszorg | 22 Patiëntenbelang en onderzoek, van ontdekking tot verstrekking | 29 Leidse onderzoekers winnen Prinses Beatrix Fondsjaarprijs neuromusculaire ziekten 2004 |
| | | 30 Aankondiging symposium 'Diagnostische dilemma's en bewezen behandelingen', 13 januari 2006 |
| | | 32 Lopende en bijna gestarte trials in Nederlandse neuromusculaire centra |

aan behandeling te gaan werken, in overeenstemming met de wens die begrijpelijkerwijs door patiëntenverenigingen wordt geuit? Of zetten we in op beide, dat tegenwoordig translationeel onderzoek ('van bench to bedside') wordt genoemd?

Dit zijn moeilijke keuzes. Zo niet onmogelijke. In Nederland is die discussie in ieder geval tot nu toe niet gevoerd. Er zijn in ons land zeven neuromusculaire centra verbonden aan academische ziekenhuizen waar onderzoek plaatsvindt dat veelal strategisch van opzet is en voornamelijk door (kinder)neurologen/kinderartsen wordt verricht in samenspel met genetici, biochemici, celbiologen, immunologen en epidemiologen. In toenemende mate wordt toegepast onderzoek verricht door revalidatieartsen.

Het onderzoek is goed, maar doen we het goede onderzoek?

Een tenminste tien jaar geleden verrichte bibliometrische analyse volgens de Van Raan-methode toonde dat Nederland aardig zijn partijtje meeblaast in het onderzoek, vooral op genetisch gebied. Iets om trots op te zijn, al tekende de toenmalige moderator van ISNO, prof. dr. F.G.I. Jennekens, destijds wel aan dat onderzoek naar natuurlijk beloop en behandeling opvallend achterbleef. Dat blijkt ook wanneer men het prachtige boekje van Jennekens en Kater 'Wie zwak is moet sterk zijn. De recente geschiedenis van spierzieken' ter hand neemt. Daarin constateren de auteurs in hun slothoofdstuk getiteld 'De vooruitgang' dat de molecu-laair-genetische revolutie van de laatste decennia tot een aanzienlijke verbetering van de diagnostische mogelijkheden heeft geleid. Maar dat anderzijds op het gebied van curatieve behandeling de ontwikkelingen veel minder spectaculair zijn dan verwacht, toen de eerste genmutaties waren ontdekt. De enzymvervangings therapie die bij de ziekte van Pompe wordt gegeven, heeft nog steeds het predikaat 'veelbelovend'. Grote winst is wel geboekt bij de behandeling van beperkingen waardoor de patiënt in staat wordt gesteld onafhankelijk te functioneren.

Samenwerking, concentratie en excellentie

De oprichting van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten en het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek, tegenwoordig Stichting ISNO genaamd, heeft in Nederland in belangrijke mate bijgedragen tot samenwerking, waardoor versnippering en doublures van onderzoek worden tegengegaan. Dit heeft geleid tot een zekere mate van concentratie van aandachtsvelden en ook tot vruchtbare allianties. Om echt vooruitgang te boeken zal evenwel gekozen dienen te worden voor nog meer *focus en massa*. En samenwerking in Europees en liefst mondiaal verband. Dus een soort internationale ISNO. Maar is dat

Van de bestuurstafel

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

De Stichting ISNO heeft een nieuwe voorzitter. Prof. dr. P.A. van Doorn heeft de voorzittershamer overgenomen van prof. dr. J.H.J. Wokke, die voorzitter is geworden van de wetenschappelijke adviesraad van het Prinses Beatrix Fonds. Ook bij het ISNO-bureau zijn er personele veranderingen. Dr. R.R. de Jonge is de nieuwe beleidsmedewerker bij het ISNO sinds drs. H. van Veenendaal zijn functie bij het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO heeft uitgebreid. Daarnaast is De Jonge ook onderzoekscoördinator bij het Prinses Beatrix Fonds geworden. Nieuwe mensen, nieuwe ideeën.

De veranderingen bieden kansen en mogelijkheden voor de toekomst. We zijn de auteurs van het NMZ-bulletin geweldig dankbaar dat ze over de toekomst op alle gebieden van de neuromusculaire ziekten zo creatief hebben meegedacht en geschreven. Van patiëntenvereniging, subsidieverlener, opleider tot onderzoeker, alle geleidingen hebben zich uitgelaten over de toekomst. Vanaf de bestuurstafel wil ik u hierbij hartelijk danken en u uitnodigen de discussie met ons verder te voeren, hetzij bij de ronde langs de centra, hetzij via ingezonden brieven voor het volgende NMZ-bulletin. Het ISNO is er voor en door de leden. Nogmaals hartelijk dank voor uw bijdragen.

dan niet het European Neuromuscular Centre (ENMC), zou men kunnen opwerpen. Inderdaad zijn focus en massa de sleutelwoorden voor het succes van het ENMC. Onderzoekers van heinde en ver, de beste op hun gebied, vliegen op een vrijdagmiddag in en brainstormen een heel weekend over kansen om een doorbraak te bewerkstelligen. Eerst uitsluitend op genidentificatie gericht, maar sinds een paar jaar heeft het ENMC zijn aandacht toegespitst op onderzoek naar natuurlijk beloop en behandeling. Toch blijven de doorbraken uit.

Misschien moeten we realistisch zijn en constateren dat er na een grote revolutie ook een tijd van relatieve stilstand is. Wie de ontwikkelingen in de farmaceutische industrie in oenschouw neemt, ziet ook dat er nieuwe richtingen moeten worden ingeslagen, nu er een enkele uitzondering daargelaten voornamelijk 'me too' medicijnen op de markt verschijnen.

Succesfactoren?

Wat zouden randvoorwaarden kunnen zijn om het onderzoek naar neuromusculaire ziekten een sterke impuls te geven?

- Grotere concentratie en streven naar excellentie in Nederland. Dus: minder onderzoekscentra, maar vooral keuzes in onderzoeks-aandachtsgebieden.
- Versterken van de infrastructuur van ENMC, omdat de 'toverformule' van de brainstormweekends zo productief en succesvol is gebleken.
- Allianties vormen tussen onderzoekers en industrie.
- Keuzes maken in samenstelling van de wetenschappelijke staf. Een clinicus die de zorg voor patiënten draagt, onderwistaken heeft, managementactiviteiten moet ontplooiën en

ook nog onderzoek doet zal nooit een Nobelprijswinnaar worden.

- Jong talent 'spotten' en stimuleren. In de huidige medische curricula biedt het kleinschalig onderzoek volop mogelijkheden om studenten te enthousiasmeren. Wetenschappelijke stages kunnen een vruchtbare bodem vormen voor een carrière waarin neuromusculair onderzoek centraal staat.

Colofon

Het NMZ-bulletin is een uitgave van:

Stichting ISNO

Lt. gen. Van Heutszlaan 6

3743 JN Baarn

tel.: 035-5480485

fax: 035-5480499

e-mail: isno@isno.nl

www.isno.nl

Postbank: 516464

Rabobank: 39.48.00.125

Het NMZ-bulletin verschijnt twee keer per jaar, maar in 2005 één keer met een dubbeldik nummer.

Oplage: 3300

Redactie:

Baziel van Engelen
Roos de Jonge

Redactiesecretariaat:

Anne Marie Klerkx

Sponsors:

Stichting Prinses Beatrix Fonds
Stichting Spieren voor Spieren

Grafische verzorging:

Hoonte Bosch & Keuning

Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek

Om onderzoek naar en zorg voor mensen met een neuromusculaire ziekte op een hoger plan te tillen is in 1986 de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten opgericht, een samenwerkingsverband tussen patiënten, artsen/onderzoekers en het Prinses Beatrix Fonds.

In 1993 is het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) geformeerd dat zorgdraagt voor de voorbereiding en de uitvoer van het beleid van de stichting. Bovendien ziet ISNO het als een van zijn voornaamste taken een bindend element tussen de neuromusculaire onderzoeksgroepen te vormen.

In september 2004 heeft het bestuur de twee genoemde gremia formeel samengevoegd door de naam van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten statutair te wijzigen in Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek, afgekort Stichting ISNO. 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. P.A. van Doorn, 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. F. Nollet
 Dr. N.C. Notermans
 Dhr. E.J.F. Roovers bc
 Prof. dr. J.A.M. Smeitink

Dit alles staat en valt met het hebben van voldoende financiële armslag. We mogen ons gelukkig prijzen met het Prinses Beatrix Fonds dat neuromusculair onderzoek financieel ondersteunt. Toch maakt een dergelijke monopoliepositie het onderzoek kwetsbaar. Mede daarom is het van groot belang om met patiëntenorganisaties samen te werken. Ziektebeeld gebonden *fund raising* is in de Verenigde Staten een uiterst succesvolle manier gebleken om veel geld voor gefocust onderzoek binnen te halen.

De redactie had mij gevraagd een overall visie over de toekomst van het onderzoek naar neuromusculaire ziekten te geven. Die wijsheid heb ik, naar mijn bescheiden mening, niet in pacht. Wel heb ik gepoogd in het bovenstaande enkele elementen aan te leveren tot een te voeren discussie over de Nederlandse toekomstplannen. Wil het neuromusculaire onderzoek werkelijk voor doorbraken zorgen, dan is leiderschap nodig. Op diverse fronten: de *opinion leaders* van de onderzoekswereld, de subsidiegevers en de patiëntenorganisaties. Dit is een uitdaging die we met elkaar toch moeten aangaan!

Complexiteit houdt therapie op afstand en kan prioriteit schaden

G.W.A.M. Padberg, neuroloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

In 1999 schreef ik in het NMZ-bulletin over wat ik dacht dat het neuromusculaire veld in de volgende eeuw zou mogen verwachten. In grote lijnen schetste ik dat er op het individu toegesneden therapieën zouden komen die ziekten vroeger in hun ontwikkeling kunnen bevriezen. Mijn visie is sindsdien niet wezenlijk veranderd, maar mijn toen uitgesproken verwachting moet ik nu formuleren als een hoop. De reden daarvoor wil ik graag toelichten.

Genetica

Aan het eind van de vorige eeuw was er de wat simpele verwachting dat we zodra het humane genoom in kaart was gebracht en de toen geschatte 100.000 humane genen bekend zouden zijn, die bij spierziekten betrokken eiwitten zouden kennen en hun functies in structuren, signaalpaden en metabole netwerken zouden kunnen beschrijven. We zouden ook per individu de relatieve contributies van deze eiwitten kunnen schetsen en zo therapeutisch maatwerk kunnen leveren. Hoe die therapieën eruit zouden gaan zien werd open gelaten, omdat het voorheen onderzoekers nooit aan creatieve fantasieën had ontbro-

ken om bij ieder nieuw biologisch inzicht een corrigerende tegenmaatregel te bedenken. Er circuleerden toen ook een reeds potentiële behandelstrategieën.

We zijn nu zes jaar verder en hebben ondertussen een schil van onze onwetendheid weggepeeld. Wat aangetroffen wordt, lijkt echter van een complexiteit die ons even stil doet zijn. Nu wij weten dat we "slechts" 25.000 genen hebben wordt de vraag des te dringender hoe dit aantal de complexiteit van de humane biologie kan dragen. Alternatieve splicing van genen biedt wel de verklaring voor het grote aantal eiwitten dat nodig is voor de temporale (ontwikkeling en groei) en positionele (organen en celgroepen) adaptatie en onderhoud, maar roept onmiddellijk vragen op hoe het transcriptiefactoren, reguletoelementen en chromatine-eiwitten transcriptie kunnen laten variëren op een in tijd en plaats gewenste manier. Bij deze zoektocht is ook gebleken dat niet-coderende stukken DNA en kleine RNA-moleculen allerlei genregulerende functies hebben die een nieuwe en voorlopig niet te peilen dimensie hebben toegevoegd aan de vraag naar de werkwijze van de cel-lulaire machinerie.

Biologie

Nu de genetische basis van de biologie meer verankerd raakt, schuift vanzelf het punt van aandacht meer naar eiwitten, de regelende structuren ervan en de driedimensionale configuratie van eiwitten, organellen en cellen, waarmee dit veld ook zijn nieuwe naam gecreëerd heeft. De aantallen eiwitten en de denkbare variaties zijn echter zo groot dat het niet waarschijnlijk is dat enig computermodel alle mogelijkheden kan overzien. Het is daarom een discussie of de biologie alleen voorspelbaar zal zijn in onderdelen of metabole paden of in tijd en plaats beperkte celpopulaties.

De aarzelingen van de moleculaire bioloog of hij ooit in staat zal zijn om de complexiteit van moleculen en hun interacties kan overstijgen in een samenhangende visie over hoe de cel werkt, worden ook gedeeld door zijn collega's die organen en orgaansystemen bestuderen. En ook klinici zijn anders gaan kijken naar het spierstelsel. Spieren worden in toenemende mate gezien als onderling verschillend in plaats, bouw, functie en kwetsbaarheid. Natuurlijk is al meer dan 100 jaar gebruik gemaakt van deze verschillen om ziektebeelden te herkennen en te classificeren, dat

wil zeggen om ze van elkaar te onderscheiden.

Toch is pas sinds het bekend worden van de acetylcholine-receptoren-antilichamen bij myasthenia gravis, de vraag zo dringend gesteld waarom specifieke spieren zo vroeg verschijnselen vertonen, terwijl we bij deze ziekte ook al wisten dat behandelingen sommige spieren konden verbeteren en andere konden verslechteren.

Als dan de normale biologie van een spiercel en een spier al zeer complex zal

blijken te zijn is het nog maar de vraag of de pathobiologie hier eenvoudig uit valt te verklaren. Zo'n verklaring zal dan altijd gehouden moeten worden tegen de achtergrond van de kenmerken van de individuele spieren. Afhankelijk van de fase en duur van het ziekteproces zal de biologie van de individuele spieren ook verschillend zijn. Een therapie zal dan ziektespecifiek, progressieafhankelijk en spierspecifiek moeten zijn voor een specifieke patiënt in zijn eigen biologische omgeving.

Prioriteit

Bovenstaande overwegingen hebben mij de laatste tijd beziggehouden. Een stevig geloof dat wetenschappelijke obstakels in principe te overwinnen moeten zijn, wordt echter dwarsgezeten door andere vragen of we voldoende tijd en mankracht kunnen vinden om de oplossing van bovenstaande problemen een prioriteit te laten blijven.

Hoe het zo gekomen is

F.G.I. Jennekens, emeritus hoogleraar

Neuromusculaire ziekten worden anno 2005 doorgaans zonder veel vertraging correct gediagnosticeerd. Patiënten worden zo exact mogelijk geïnformeerd over de uitslag van het onderzoek, over de prognose en de behandeling, en zodanig wordt erfelijkheidsadvies aangeboden. De arts die de diagnose heeft gesteld, neemt verantwoordelijkheid voor de therapie, hij schakelt op indicatie de revalidatiearts in en deze kan een beroep doen op paramedische hulpverleners en instanties die sociale opvang van chronisch zieken regelen. Daarmee zijn niet alle door neuromusculaire ziekten veroorzaakte problemen de wereld uit, verre van dien, maar het mogelijke wordt veelal gedaan en onderzoek over het nog niet mogelijke is in gang.

Waarom

Voor nieuwelingen in de hulpverlening van mensen met neuromusculaire ziekten zal dat allemaal vanzelfsprekend lijken. Zij zullen misschien moeite hebben zich te realiseren dat veertig jaar geleden veel van deze ziekten niet bekend waren, dat over de overerving van deze aandoeningen grote onzekerheid heerste, dat klinisch genetische centra niet bestonden, net zo min als het specialisme klinische genetica, dat uitspraken over prognoses niet gedaan werden of slagen in de lucht waren, dat behandelingsvormen vrijwel ontbraken, dat revalidatieartsen nauwelijks over hulpmiddelen beschikten, dat sociale opvang niet of slecht geregeld was. Ook zullen zij niet weten dat spierziekten sedert 1966 tot de doelgroep van het Prinses Beatrix Fonds horen, dat de Vereniging Spierziekten Nederland van 1967 dateert en de Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub van 1972, dat de Stichting



De Heer Theo M. heeft een dystrofinopathie. In de afgelopen achttien jaren heeft hij van zijn keuze voor mechanische beademing nooit spijt gehad. Binnen de grenzen van zijn fysieke mogelijkheden¹ en vooral dank zij een reeks van computertechnieken leidt hij een onafhankelijk leven. Hij heeft regelmatig contact met vrienden en familieleden, hij houdt van lezen en van 'buiten' zijn en hij volgt ieder jaar een of meerdere cursussen. Met de duim van de rechterhand bedient hij de computer en met het stokje in zijn linkerhand kan hij door kleine rolstoelverplaatsingen bladzijden in een boek omslaan.

1. Zie 'Wie zwak is moet sterk zijn' door FGI Jennekens en L Kater, Baarn, Tirion, 2004, pagina's 63-68

Onderzoek Neuromusculaire Ziekten werd opgericht in 1986 en het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) in 1993 en dat ISNO zoveel succes had dat de naam van de Stichting Onderzoek werd omgezet in die van Stichting ISNO. Waarom, zo zullen de nieuwelingen

zich afvragen, was veertig jaar geleden zo weinig bekend, waarom was de opvang zo slecht geregeld, waarom heeft het zo lang geduurd?

Daarvoor zijn tenminste drie verklaringen. Lang heeft bij artsen en onderzoekers de deprimerende overtuiging geheerst dat aan 'spierziekten' niets kon worden verholpen. Die gedachte stimuleerde niet tot onderzoek en is inmiddels totaal veranderd. Bij mensen met spierziekten is in de jaren zestig een attitudeverandering ontstaan. Ze hebben een belangenorganisatie opgericht en ze zijn pressie gaan uitoefenen op artsen en maatschappelijke instellingen om tot verbetering van hun lot te komen. De derde verklaring heeft met technische hulpmiddelen van doen. Goed onderzoek is mogelijk geworden door de introductie van de doorvoor benodigde technieken in de tweede helft van de vorige eeuw: denk aan de klinische epidemiologie, de statistiek, de beeldanalyse, de elektromyografie, de elektronenmicroscopie, de moleculaire biologie, DNA-technologie, neurofarmacologie en zo verder.

Nederland

Wij hebben het onvoorstelbare voorrecht te leven in een goed georganiseerd, welvarend land. Dat biedt patiënten, artsen en onderzoekers de kans met zelfvertrouwen en kritische zin bij te dragen aan de ontwikkeling van betere methoden van zorg en aan verschuiving van grenzen van kennis. Wie rondkijkt bij internationale congressen zal zich realiseren dat het aantal landen met vergelijkbaar gunstige omstandigheden zeer beperkt is.

**ISNO als platform:
mail ons**

Actie is reactie

Wilt u uw mening over dit artikel delen met de achterban? Uw reactie plaatsen wij op de website, waar de discussie wordt voortgezet. Stuur een e-mail naar isno@isno.nl

Is er een toekomst bij ALS?

J.H. Veldink, neuroloog i.o., L.H. van den Berg, neuroloog, UMC Utrecht

Bij een ongeneeslijke en fatale ziekte zoals amyotrofische laterale sclerose (ALS) staat hoop centraal. De huidige wetenschappelijke ontwikkelingen rechtvaardigen dit gevoel van hoop bij ALS. Hieronder zullen wij enkele van deze ontwikkelingen toelichten.

Vissen naar eiwitten

Het is inmiddels bekend dat er binnen de aandoeningen van motorische neuronen een grote variatie bestaat in klinische kenmerken, zoals de uitgebreidheid van de aandoening en ook de snelheid van achteruitgang. De figuur geeft aan wat er binnen het spectrum van 'motor neuron disease' aan variatie bestaat, en hoe dat verandert in de loop van de tijd.

Door deze variatie in klinische kenmerken te combineren met de moderne technieken die passen bij het genomics/proteomics-onderzoek zal er veel inzicht ontstaan in eiwitten die direct of indirect betrokken zijn bij een snel en langzaam beloop van ALS en bij het ontstaan van de ziekte. In feite betreft het hier 'hypothese' onderzoek, waarbij 'gevestigd' wordt naar belangrijke determinanten voor het ontstaan en beloop van ALS, bijvoorbeeld met behulp van microarrays. Indien eiwitten worden geïdentificeerd als mogelijk betrokken bij een langzaam beloop van de ziekte, dan biedt dit aanknopingspunten voor een nieuwe behandeling. Voorwaarde voor dit soort onderzoek is een zorgvuldige beschrijving en vastlegging

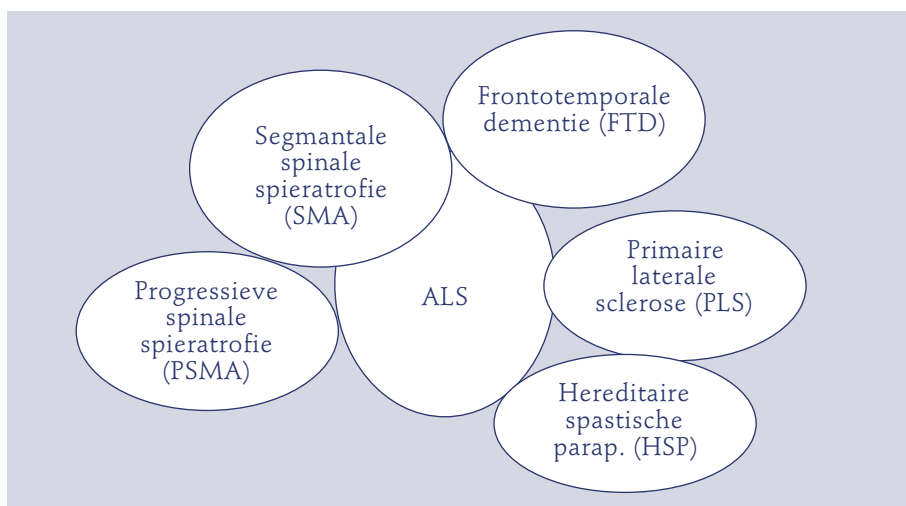
van de klinische kenmerken. Om deze reden start binnenkort een landelijke 'population-based' study naar ALS in Nederland.

Medicijnen

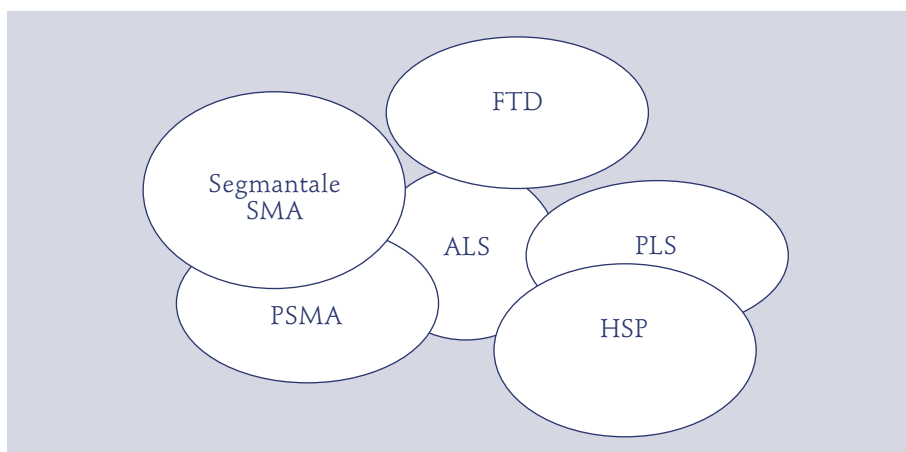
Op dit moment zijn er wereldwijd tientallen trials gaande, onder meer ook in Nederland. Deze trials betreffen grotendeels medicijnen die reeds geregistreerd zijn voor andere aandoeningen, zoals Tamoxifen, Indinavir en Natriumvalproaat. Het testen van reeds bestaande medicijnen is een relatief nieuwe ontwikkeling in het ALS-onderzoek. Het is gebaseerd op enkele grootschalige screeningsprojecten, waarbij 'blind' en tegelijkertijd in verschillende in-vivo- en in-vitro-modellen van ALS bestaande (en ook niet bestaande) medicijnen worden getest. Vervolgens worden die stoffen geselecteerd voor een humane trial, die in meerdere modellen een gunstige werking lieten zien. Het nadeel is dat de huidige modellen van ALS feitelijk alleen een klein deel van de erfelijke - SOD1 gemuteerde - ALS vertegenwoordigen. Maar aan de andere kant is Riluzole, het enige geregistreerde medicijn bij ALS op dit moment, ook in deze modellen gunstig getest. Het voordeel is uiteraard dat het proces van medicijnontwikkeling op deze manier ingekort kan worden, aangezien het bijwerkingenprofiel en de veiligheid van de stoffen grotendeels bekend zijn.

Neurotrofe factoren

Een recente hoopvolle ontwikkeling bij de behandeling van ALS betreft het via retrovirussen aanbrengen van neurotrofe factoren zoals insulin-like growth factor-1 (IGF-1) en vascular endothelial growth factor (VEGF). Er zijn vele aanwijzingen dat IGF-1 effectief zou kunnen zijn bij patiënten met ALS, maar het systemisch aanbieden van IGF-1, zoals gebeurd in twee grote trials, leidt er vermoedelijk toe dat IGF-1 door bindende eiwitten geïnactiveerd wordt. Er zijn inmiddels ook vele aanwijzingen dat VEGF zeer effectief zou kunnen zijn bij het afremmen van de ziekte. Vermoedelijk zal het systemisch aanbieden van VEGF op dezelfde problemen stuiten als bij IGF-1. Recent is het gelukt om bij het muis- en ratmodel van ALS een succesvolle transfectie te bewerkstelligen van motorneuronen met IGF-1 en VEGF. Hierbij werden lentivirussen en verzwakte adenovirussen gebruikt die werden ingespoten in verschillende spieren. Het effect was ongeveer driemaal zo sterk als het effect van Riluzole (hoewel in deze experimenten die vergelijking niet rechtstreeks is gemaakt). De belangrijkste volgende stap is de veiligheid en effectiviteit hiervan te bepalen in humane trials.



Groep patiënten op eerder tijdstip



Groep patiënten op later tijdstip

De bollen staat voor de relatieve frequentie van de aandoeningen binnen het spectrum. Het spectrum is dynamisch, aangezien er in de loop van de tijd patiënten sterven (vooral in de ALS-groep) en sommige patiënten met alleen perifeer-motorisch-neuronafwijkingen ook afwijkingen van het centraal motorisch neuron krijgen en vice versa. Tevens zal in de loop van de tijd blijken dat bepaalde PLS-patiënten mutaties dragen die bij HSP passen of dat patiënten met het fenotype van HSP een beeld ontwikkelen dat past bij ALS. Zo kunnen patiënten met FTD een ALS-beeld ontwikkelen of vice versa.

RNA-interferentie

De grootste effectiviteit tot nu toe van een behandeling bij ALS-muizen is geobserveerd in een experiment waarbij men gebruik maakt van 'RNAi' (RNA-interferentie). RNAi is gebaseerd op het biologische principe dat een stuk dubbelstrengs-RNA dat een cel wordt ingebracht, door een in die cel aanwezig enzym wordt geknipt tot korte stukjes (siRNA). Dit siRNA bindt specifiek met complementair RNA dat al aanwezig is in de cel. Na deze binding wordt het RNA door een ander enzymstelsel afgebroken. Door initieel een specifiek RNA te kiezen, en dit ook via lentivirussen in spieren aan te brengen, is het mogelijk om motoneuronen te transflecteren met tegen SOD1 gericht RNAi. Recent onderzoek toonde aan dat de ziekteduur hiermee met honderd pro-

cent werd verlengd (dit in vergelijking met de tien procent van Riluzole). RNAi lijkt dus veelbelovend, maar lijkt eigenlijk op termijn alleen van toepassing op de SOD1 gemuteerde familiale ALS-patiënten (ongeveer een tot twee procent van alle ALS-patiënten).

Stamcellen

Tot slot wordt een belangrijke ontwikkeling gevormd door het onderzoek naar stamcellen bij ALS. Eigenlijk zijn er twee doelen die nagestreefd worden hiermee: 1) vervanging van motoneuronen en de rest van het motorische systeem, en 2) bescherming van zieke motoneuronen. Het eerste doel is op dit moment verre van mogelijk, maar het tweede lijkt dichterbij te komen. Het is gebaseerd op waarnemingen dat motoneuronsterfte een zogenaamd 'non-

cell autonomous'-proces is. Hoewel het mechanisme van celdood nog niet is opgehelderd, is in ieder geval duidelijk gebleken dat de interactie met cellen rond motoneuronen bepalend is voor het tempo van celdood. Indien zieke motoneuronen omgeven worden door gezonde cellen, dan gaat het celdoodproces beduidend langzamer. Dit zou een eerste en op relatief korte termijn haalbare toepassing voor stamcellen kunnen zijn bij ALS. Desalniettemin is nog onduidelijk welke stamcellen gebruikt moeten worden en hoe deze vervolgens moeten worden ingebracht.

Bovenstaande illustreert dat er vele redenen zijn om te denken dat er hoop is bij ALS en dus een toekomst.

Polio bijna uitgeroeid. Onderzoek nog steeds nodig!

F. Nollet, hoofd afdeling Revalidatie AMC Amsterdam

'Kinderverlamming' wie zegt het nog iets? Er wordt immers al bijna 50 jaar tegen gevaccineerd en de ziekte is vrijwel uitgeroeid dankzij de gezamenlijke inspanning van Rotary International en de WHO. Dit vaccinatieprogramma is van een welhaast onvoorstelbare omvang. Het omvat meer dan 200 landen, de inzet van 20 miljoen vrijwilligers en kostte tot nu al 4 miljard dollar. De campagne loopt enigszins achter op het streven, getuige de beperkte maar hardnekkige uitbraken in verre en arme landen zoals Nigeria en Indonesië. Maar daar wordt adequaat op gereageerd met hernieuwde en omvangrijke vaccinatiecampagnes. Zo werden recent 24 miljoen kinderen in Indonesië gevaccineerd.(1) Polio zal dus uiteindelijk gaan verdwijnen.

Vergeten

Het collectief geheugen is kort en wij zijn vergeten hoe het ooit was. Polio was een angstaanjagende aandoening met een hoge mortaliteit die vooral jonge kinderen trof en leidde tot ernstige en blijvende verlammingverschijnselen. Alleen al in de Verenigde Staten werden tussen 1945 en 1955 meer dan 200.000 personen, overwegend kinderen, door polio getroffen. In Nederland zijn ruim 15.000 polio-infecties geregistreerd.

Met het verdwijnen van polio zijn de mensen die polio hebben doorgemaakt niet verdwenen maar de aandacht voor hen helaas wel.(2) Hiermee zijn zij paradoxaal genoeg de slachtoffers van het succes van de bestrijding van polio geworden. Ook blijkt dit het

verwerven van onderzoekssubsidies voor onderzoek naar de late gevolgen van polio te bemoeilijken. Beoordelingen vinden het vaak niet relevant meer, omdat polio 'bijna de wereld uit is'. Sommigen merken zelfs op dat dit dus binnenkort ook wel het geval zal zijn voor mensen die last hebben van de late gevolgen: het postpoliosyndroom!

Niet uitsterven

In 1988 bij het starten van de poliocampagne bedroeg de incidentie van acute polio 1000 meldingen per dag voornamelijk bij kinderen onder de vijf jaar. Tot op heden worden nog steeds (een beperkt aantal) kinderen door polio getroffen, die nog een heel leven voor zich hebben. Het aantal kinderen en jong volwassenen met restverschijnselen van polio is mondiaal dus nog steeds zeer groot, ook in Westerse landen onder asielzoekers en alloctonen. Zo kwam polio in Turkije en Marokko tot ver in de jaren 90 voor. Overigens is ook Europa pas in 2002 door de WHO polio-vrij verklaard. Op het spreekuur worden dus nog steeds kinderen, adolescenten, jong volwassenen, zwangere vrouwen en jonge moeders met de gevolgen van polio gezien. De grootste groep wordt echter gevormd door de slachtoffers van de polio-epidemieën uit de jaren 50. Deze zijn anno 2005 van middelbare leeftijd. Zo is de gemiddelde leeftijd van de 2200 slachtoffers van de epidemie van 1956 nu 52 jaar en zal het uitsterven dus nog wel even op zich laten wachten!

Postpoliosyndroom

Verwacht mag worden dat de prevalentie van mensen met restver-

schijnselen van polio de komende decennia naar de derdewereldlanden zal verschuiven waar onderzoek en adequate behandeling helaas ontbreken. Bij de grote inspanning om polio uit te roeien hoort ook een grote inspanning geleverd te worden om mensen met de gevolgen van polio goed te blijven behandelen. Temeer daar sinds halverwege de jaren 80 blijkt dat velen zo'n 30 tot 40 jaar na de acute polio te maken krijgen met verschijnselen van het postpoliosyndroom dat gekenmerkt wordt door een langzame afname van spierfunctie en toenemende functionele beperkingen.(3)

In veel landen bestaat een gebrek aan kennis over het postpoliosyndroom. Ook in Nederland zijn leemtes in de zorg geconstateerd.(4) Meer onderzoek naar het postpoliosyndroom en de internationale verspreiding van kennis is dringend nodig. Gezien de huidige leeftijd van de Westerse populatie oud-poliopatiënten, bestaat nu nog de mogelijkheid onderzoek te doen in landen met goede onderzoeksfaciliteiten, maar over enkele decennia niet meer.

Er is behoefte aan onderzoek naar het beloop niet alleen van spierkracht, maar juist ook van de functionele vaardigheden en naar factoren die de prognose bepalen.(5) Gezien de langzame progressie vergt dit langdurige, prospectieve studies van grote groepen.(6,7) De late achteruitgang in spierfunctie na polio berust primair op het geleidelijk verlies van terminale zenuwtakjes van sterk vergrote motor-units die ontstonden na de acute polio. Daarnaast spelen veroudering, co-morbiditeit en 'slijtage' van het bewegingsapparaat een rol. De precieze pathofysiologie

is nog steeds niet opgehelderd. Recent is gesuggereerd dat immunologische factoren mede van betekenis zijn.⁽⁸⁾ Nader onderzoek naar de pathofysiologie is noodzakelijk en dient bij voorkeur gekoppeld te worden aan de prospectieve beloopstudies. Tot slot is onderzoek naar therapeutische interventies die het beloop gunstig kunnen beïnvloeden gewenst. Dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken met diverse medicamenten zijn tot dusverre negatief^(9,10), terwijl goede gecontroleerde studies naar de effecten van revalidatiebehandeling ontbreken.

Lobby

Samenvattend ziet de toekomst voor onderzoek naar de late gevolgen van polio er niet al te positief uit. Subsidiegevers beschouwen polio als een voorbijziekte en de voostellen als weinig origineel. Toch is het voor de betrokkenen van groot belang. Er zijn nog veel vragen onbeantwoord en de patiëntenaantallen zijn wereldwijd immens. Bovendien valt er veel te leren over de langetermijnprognose

van compensatoire spieradaptatie voor (nieuwe) behandelmogelijkheden bij andere aandoeningen zoals zenuwreconstructies.⁽¹¹⁾ Continuïteit van polio-onderzoek is absoluut nodig. Een krachtige lobby lijkt echter noodzakelijk.

Referenties

- 1 <http://www.polioeradication.org>
- 2 Nollet F, de Visser M. Post-polio syndrome. Arch Neurol 2004;61:1142-4.
- 3 Nollet F. Post-polio syndrome. Orphanet Encyclopedia 2003, updated 2004: www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PP.pdf
- 4 Overgaag A, Oudenampsen D. Knelpunten in de zorg voor mensen met het postpoliosyndroom. Utrecht: Verwey-Jonker Instituut, 2001.
- 5 Stolwijk-Swuste JM, Beelen A, Lankhorst GJ, Nollet F. The course of functional status and muscle strength in patients with late onset sequelae of poliomyelitis: a systematic review. Arch Phys Med 2005; 86:1693-701.
- 6 Nollet F, Beelen A, Twisk JW, Lankhorst GJ, de Visser M. Perceived health and physical functioning in postpoliomyelitis syndrome: a six-year prospective follow-up study. Arch Phys Med Rehabil 2003;84:1048-56.
- 7 Sorenson EJ, Daube JR, Windebank AJ. A 15-year follow-up of neuromuscular function in patients with prior poliomyelitis. Neurology 2005;64:1070-2.
- 8 Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, Piehl F, Wallstrom E, Borg K, Olsson T. Prior poliomyelitis-IVIg treatment reduces proinflammatory cytokine production. J Neuroimmunol. 2004;150:139-44.
- 9 Trojan DA, Collet JP, Shapiro S, Jubelt B, Miller RG, Agre JC et al. A multicenter, randomized, double-blinded trial of pyridostigmine in postpolio syndrome. Neurology 1999; 53(6):1225-1233.
- 10 Horemans HLD, Nollet F, Beelen A, Drost G, Stegeman DE, Zwarts MJ, Bussmann JBJ, de Visser M, Lankhorst GJ. Pyridostigmine in postpolio syndrome: no decline in fatigue and limited functional improvement. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1655-61.
- 11 Nollet F, Oudenampsen DG, Bröcking B, Horemans A. De onderschatte gevolgen van polio; bundeling van kennis noodzakelijk. Medisch Contact 2003;58:605-7.

Therapie immuungemedieerde neuromusculaire aandoeningen

P.A. van Doorn, Erasmus MC, Rotterdam

Inleiding

Immuungemedieerde neuromusculaire aandoeningen (NMA) geven spierzwakte, soms ook gevoelsstoornissen en zijn meestal behandelbaar. De behandelingsmogelijkheden zijn de afgelopen jaren duidelijk toegenomen, onder meer door multicentre-onderzoek wat zich voor een belangrijk gedeelte door goede samenwerking in Nederland heeft afgespeeld. Ook nu loopt er een groot aantal trials. Het is zeker te verwachten dat er de komende jaren nieuwe behandelingsmogelijkheden bij zullen komen.

Om welke aandoeningen gaat het?

De belangrijkste aandoeningen waar het om gaat zijn het Guillain-Barré syndroom (GBS), chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), multifocaal motore neuropathie (MMN), polyneuropathie geassocieerd met een monoclonale gammopathie zonder bekende significantie (MGUS), polymyositis/dermatomyositis, myasthenia gravis en het Lambert-Eaton myasthen syndroom (LEMS).

Nederlands onderzoek naar een mogelijk effectieve therapie

Er wordt momenteel een trial uitgevoerd bij dermatomyositis en polymyositis waarbij onderzocht wordt of pul-

se-therapie met dexamethason beter is dan standaard behandeling met corticosteroiden. Bij myasthenia gravis wordt onderzocht of Mycofenolaat (CellCept) een toegevoegde waarde heeft. Bij patiënten met een MGUS-polyneuropathie wordt er een trial gedaan waarbij onderzocht wordt of cyclofosfamide en prednison veilig en effectiever is dan placebo. Geheel nieuw is een trial naar het effect van corticosteroiden op de vermindering van pijn bij neuralgische amyotrofie.

Bij welke ziekten is de behandeling er de afgelopen jaren aantoonbaar verbeterd?

De afgelopen jaren is aangetoond dat behandeling met intraveneus immunoglobuline (IVIg) effectief is bij GBS en CIDP^{1,2}. De eerste trials naar het effect van IVIg bij deze aandoeningen werden in Nederland uitgevoerd³. Inmiddels is IVIg de standaard therapie bij GBS^{4,5}. Mogelijk is het herstel van GBS door de gecombineerde behandeling van IVIg met methylprednisolon net iets sneller, maar hierover zijn de boeken nog niet gesloten⁶. Bij CIDP wordt momenteel onderzocht of pulse therapie met dexamethason beter is dan standaardbehandeling met corticosteroiden. Het is helaas nog onvoldoende bekend of IVIg bij CIDP beter is dan behandeling met corticosteroiden. MMN is een ver-

haal apart, omdat ten eerste het ziektebeeld nieuw is (aanvankelijk werd gedacht dat het om een voorhoornziekte ging) en ten tweede omdat werd aangetoond dat IVIg zeer effectief kan zijn⁷⁻⁹. Onlangs werd aangetoond dat conditietraining de ernstige vermoeidheid na GBS en CIDP zeer gunstig kan beïnvloeden¹⁰.

Welke kant gaat het op wat de therapie betreft?

Bij GBS ligt het voor de hand dat combinaties van therapie verder zullen worden uitgetest. Voorts zal er onderzoek moeten komen om na te gaan of mild aangedane GBS-patiënten ook behandeld moeten worden. Recent is er extra aandacht gekomen voor patiënten die aanvankelijk een acuut beloop hebben gehad (zoals voorkomt bij GBS) en later CIDP ontwikkelden¹¹. Nieuw onderzoek naar de oorzaak van de overgang van GBS naar CIDP, naar pijn, autonome stoornissen en de behandeling van ernstige vermoeidheid na een doorgemaakt GBS is in volle gang. Recent is aannemelijk gemaakt dat complementactivatie een belangrijke rol speelt bij GBS¹². Het is te verwachten dat dit de komende jaren zal leiden tot pilotstudies waarbij getracht wordt hierin te interveniëren. Anti-ganglioside antistoffen spelen bij sommige patiënten waarschijnlijk een belangrijke

rol in de pathogenese van de ziekte^{12,13}. Het is daarom een belangrijke stap voorwaarts als het mogelijk wordt deze antistoffen specifiek 'weg te vangen'. Voorbereidingen hiertoe zijn in volle gang. Deze benadering zou kunnen leiden tot een spectaculaire nieuwe therapie voor GBS, maar ook voor MMN of CIDP-patiënten die momenteel chronische therapie met IVIg of corticosteroiden behoeven.

Bij CIDP is een vergelijkend onderzoek naar het effect van standaarddosering corticosteroiden met pulse-dosering dexamethason in volle gang. Naar verwachting zal het accent de komende jaren liggen op een vergelijking tussen IVIg en corticosteroiden. Voorts start er binnenkort onderzoek naar het additionele effect van immunosuppressiva toegevoegd aan standaard behandeling met IVIg of corticosteroiden. Bij MMN is soortgelijk onderzoek al gestart. Dit onderzoek is van groot belang, omdat onderhoudsbehandeling met IVIg zeer kostbaar is en omdat sommige patiënten na verloop van tijd, waarschijnlijk door secundaire axonale schade, minder goed op standaardbehandeling gaan reageren.

Vermoeidheid na GBS of CIDP werd al even genoemd. Pas onlangs werd duidelijk dat deze vermoeidheid voor de patiënt zeer belangrijkste beperkingen oplevert. Het bleek dat conditietraining een duidelijke verbetering van de ernstige vermoeidheid kan geven¹⁰. Nieuw onderzoek naar de pathofysiologie en naar een zo effectief mogelijke therapie van vermoeidheid zal naar verwachting binnenkort worden gestart.

Conclusie

Er is de afgelopen jaren een aantal goede behandelingsmogelijkheden bijgekomen voor diverse immuungemedieerde NMA. Een belangrijk gedeelte van dit onderzoek heeft plaatsgevonden in Nederlandse centra. Deze goede samenwerking werd mede mogelijk gemaakt door de stimulerende rol van het ISNO. Vooral onderzoek naar de pathogenese van de genoemde aandoeningen werd in belangrijke mate gestimuleerd door het Prinses Beatrix Fonds.

Literatuur

1. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, and Doorn PA. (2004). Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* CD002063.
2. Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, and Vermeulen M. (2002). Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* CD001797.
3. Van der Meché FGA and Schmitz PIM (1992). A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med* 326, 1123-1129.
4. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R et al. (2003). Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 61, 736-740.

Lopend onderzoek bij immuungemedieerde NMA

Zenuw	
GBS	landelijk onderzoek naar beloop, heterogeniteit en pijn ('GRAPH' study). Erasmus MC
CIDP	RCT naar effect standaard therapie met corticosteroiden vs dexamethason ('PREDICT' study). AMC
MMN	IVIg + Cellcept. UMCU
MGUSP	RCT naar effect cyclofosfamide en prednison vs placebo. UMCU
Neuralgische amyotrofie	RCT naar effect steroiden vs placebo. UMC St Radboud
Neuromusculaire overgang	
Myasthenia gravis	RCT naar effect Mycophenolaat (CellCept) vs placebo. UMC Maastricht, LUMC, ErasmusMC
Spier	
Poly-/dermatomyositis	RCT naar effect dexamethason vs standaard therapie met corticosteroiden. UMCU, AMC

5. Van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barré syndrome and CIDP (2005). *J Peripher Nerv Syst* 10:113-27.
6. Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van der Meché FGA, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA for the Dutch Guillain-Barre study group (2004). Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 363, 192-196.
7. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, Jenekens FG, Wokke JH. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study (1995) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:248-52.
8. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment (2002). *Brain*;125:1875-86
9. Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy (2005). *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004429.
10. Garssen ME, Bussmann JB, Schmitz PIM, Zandbergen A, Welter TG, Merckies ISJ, Stam HJ, van Doorn PA (2004). Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. *Neurology* 63, 2393-2395.
11. Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA (2005). Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology* 65:138-40.
12. Willison HJ. The immunobiology of Guillain-Barré syndromes (2005). *J Peripher Nerv Syst*.10:94-112.
13. Ang CW, Jacobs BC, Laman JD (2004). The Guillain-Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol*. 25:61-6.

Bij de bijlage Stroomdiagrammen diagnostiek en therapie dermatomyositis, polymyositis, sporadische inclusion body-myositis bij volwassenen en kinderen

Dermatomyositis (DM) en polymyositis (PM) zijn aandoeningen die door ontsteking zijn gekenmerkt. Men veronderstelt dat ze berusten op een immunologische stoornis. Hun pathofysiologie is verder verschillend en ook verschillen ze waarschijnlijk in het samengaan met andere ziekten. Dat dwingt tot onderscheid. Ontsteking van spierweefsel is een van de kenmerken van de sporadisch voorkomende (niet familiale) 'inclusion body myositis' (sIBM), een ziekte zonder huidafwijkingen. PM en sIBM zijn in het verleden vaak met elkaar verward. PM is curatief behandelbaar, evenals DM, maar sIBM niet. Onderscheid tussen PM en sIBM is dus beslist noodzakelijk.

De richtlijn DM, PM en sIBM met de bijhorende stroomdiagrammen is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep waarin neurologen, reumatologen, dermatologen, kinderartsen, een kinderneuroloog, een immunoloog, een revalidatiearts, een patholoog, vertegenwoordigers van 2 patiëntenorganisaties en een CBO-deskundige in goede harmonie hebben samengewerkt. De richtlijn berust op het best beschikbare bewijs. Het stroomdiagram diagnostiek geeft aan hoe men zekerheid kan krijgen over de diagnose met zo min mogelijk invasief onderzoek. Het stroomdiagram therapie steunt maar ten dele op bewijskracht verkregen door interventiestudies. Najaar 2005 zullen de (oud)werkgroepleden samen met enkele andere deskundigen overleggen of de richtlijn de basis kan vormen voor prospectief onderzoek.

Toekomstbeeld onderzoek ziekten perifere zenuw

F. Baas, Neurogenetica laboratorium, AMC, Amsterdam

Erfelijke neuropathieën

Het laatste decennium is enorme vooruitgang geboekt bij het onderzoek naar ziekten van de perifere zenuw. Deze ziekten staan ook bekend als het syndroom van Charcot-Marie-Tooth (CMT) en zijn een klinisch en genetisch heterogene groep van erfelijke neuropathieën. In 1886 beschreven zowel Charcot en Marie in Frankrijk als Tooth in Engeland de klinische verschijnselen van een groep erfelijke motorische en sensorische neuropathieën, die wij nu CMT noemen, al wordt ook de term *Hereditaire Motorische en Sensorische Neuropathie (HMSN)* die is ingevoerd door de perifere zenuwspecialist uit de tweede helft van de twintigste eeuw, Peter Dyck, gebruikt. Het syndroom wordt klinisch gekarakteriseerd door distale spierzwakte, atrofie en gevoelsstoornissen, aan de benen meer dan de armen. Bovendien komen vaak afwijkingen aan de voeten (holvoeten) en handen (klauwhanden) voor. Elektrofysiologisch onderzoek ('EMG') is essentieel voor een correcte classificatie. CMT kan namelijk ingedeeld worden in demyeliniserende vormen (CMT1 en 3) en axonale vormen (CMT2 en 4). Bij demyelinisatie gaat iets mis met de isolatie van de zenuwvezels (het myeline van de Schwanncellen) terwijl bij een axonale vorm de afwijkingen een effect hebben op de functie van het axon. Op basis van de modus van overerving wordt CMT geclassificeerd als autosomaal dominant (CMT 1 en 2), autosomaal recessief (CMT 3 en 4) en X-gebonden (CMT-X)

DNA-diagnostiek

In 1991 werd het eerste gen voor CMT geïdentificeerd. Een kleine duplicatie van de korte arm van chromosoom 17 werd bij CMT1 beschreven. Het werd duidelijk dat CMT 1 ook een heterogene ziekte was. Die leidde tot een verdere classificatie van de CMT's. Een jaar later werd het PMP22 gen als oorzaak van CMT1a geïdentificeerd. Nu kennen wij de genetische basis van meer dan 20 vormen. Voor meer dan de helft van deze genen is nu DNA-diagnostiek mogelijk. Dit aantal zal alleen maar uitgebreid worden. Er wordt al tien jaar DNA-diagnostiek gedaan voor PMP22, MPZ (CMT1b) en GJB1 (CMT-X), welke coderen voor respectievelijk het perifeer myeline-eiwit PMP22, het P-0 eiwit en het connexine 32. Mutaties in deze drie genen zijn verantwoordelijk voor meer dan de helft van de erfelijke neuropathieën. PMP22 mutaties

zijn de meest frequente oorzaak van demyeliniserende neuropathie. Voor de axonale vormen van erfelijke neuropathieën was tot recent weinig DNA-diagnostiek mogelijk. Slechts een handvol patiënten met een mutatie in MPZ of GJB1 worden geclassificeerd als axonale neuropathieën, terwijl de meeste MPZ mutaties tot een demyeliniserend beeld leiden. Dit laat zien dat het onderscheid tussen een demyeliniserende en axonale neuropathie niet alleen op basis van de genetica gedaan kan worden. Recent zijn genen voor CMT2 en 4 aan het diagnostiekpakket toegevoegd. Het MFN2 gen, wat codeert voor het mitofusine 2 eiwit, lijkt een belangrijke oorzaak van axonale CMT.

Diagnostiek zonder direct uitzicht op een behandeling is niet zinloos. Ten eerste wordt inzicht verkregen in de variabiliteit van het ziektebeeld. Een vergelijking van de genetische afwijkingen met het klinisch beeld laat zien dat bij de meeste vormen van CMT de ernst van het ziektebeeld kan wisselen. Dit is belangrijk voor de patiënt en ook het kunnen uitsluiten van dragerschap is een grote winst. De DNA-diagnostiek kan ook helpen bij het identificeren van patiënten die in de toekomst in aanmerking komen voor therapieën

Modelsystemen

Zoals gewoonlijk verwachtte iedereen dat na de identificatie van PMP22 snel meer inzicht en therapieën voor CMT beschikbaar zouden komen. Zo snel ging het niet. Het bleek eenvoudiger om nieuwe CMT-genen te vinden. Omdat het tot nu toe niet mogelijk was een perifere zenuw in een laboratoriumkweekschachtje te bestuderen, was het noodzakelijk diermodellen te ontwikkelen. Verschillende transgene dieren met wisselende ernst van ziekte zijn nu beschikbaar. Deze diermodellen zijn van onschatbare waarde geweest om meer van het onderliggende mechanisme te begrijpen. Het werd duidelijk dat in het geval van de demyeliniserende neuropathieën de ernst van het ziektebeeld vooral bepaald wordt door de secundaire axonale schade die optreedt. Deze bevinding biedt een ingang voor een heel nieuwe benadering voor behandeling, namelijk het voorkomen van de axonale schade. Een andere belangrijke bevinding is dat bij de diermodellen de ernst van het ziektebeeld constant is. Er is weinig variatie tussen de aangedane dieren van een stam. Dit betekent dat de variabiliteit die

bij de patiënten met dezelfde mutatie gezien wordt veroorzaakt moet worden door andere factoren. Deze factoren kunnen uit de omgeving komen, maar ook erfelijk zijn. Identificatie van deze modifierende factoren is erg belangrijk omdat zij het ziekteproces positief of negatief kunnen beïnvloeden.

Ook zijn de diermodellen essentieel voor het verkrijgen van meer inzicht in de onderliggende mechanismen. De functies van veel CMT-genen is onduidelijk en nog lastiger is het te verklaren waarom mutaties in deze genen tot CMT leiden. Dankzij de beschikbaarheid van diermodellen kan de voortgang van het ziekteproces in detail bestudeerd worden. Deze studies zullen meer inzicht geven in de pathogenese en nieuwe ingangen geven waarop therapieën kunnen ingrijpen. De diermodellen zijn ook essentieel om experimentele therapieën uit te testen. Er zijn positieve berichten over behandeling van CMT1-muizen met vitamine C en ook in een rattenmodel voor CMT1 lijkt een progesteronantagonist effect te hebben. Vitamine-C-behandeling wordt nu in klinische trials getest.

De toekomst

Leidt deze toename in kennis nu tot betere diagnostiek, behandeling en misschien zelfs preventie. Het antwoord hier op is "ja". We hebben veel inzicht gekregen in het ziekteproces, ook al is er nu nog geen therapie voor patiënten met CMT voorhanden. De diagnostiek voor CMT is sterk uitgebreid en er zijn klinische trials gestart. De uitdaging voor de toekomst ligt niet alleen in het begrijpen wat er mis gaat. Het ontwikkelen van therapieën om axonale schade te voorkomen is zeker zo belangrijk. Dit is namelijk een belangrijke reden voor progressie van het ziektebeeld. Zodra we dit kunnen beïnvloeden, is er grote winst voor de patiënt te behalen.

**ISNO als platform:
mail ons**

Actie is reactie

Wilt u uw mening over dit artikel delen met de achterban? Uw reactie plaatsens wij op de website, waar de discussie wordt voortgezet. Stuur een e-mail naar isno@isno.nl

Zenuw schade en herstel: recente ontwikkelingen en toekomst

J. Verhaagen, Laboratorium voor Neuroregeneratie, Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, Amsterdam

10

Een dwarslaesie van het ruggenmerg leidt tot permanente onderbreking van onder meer de sensorische en motorische spinale zenuwbanen. Op de plaats van de laesie zwelt het weefsel op en vormt zich binnen enige weken een litteken. Hierdoor sterven niet alleen lokaal zenuwcellen af, maar het litteken vormt ook een barrière voor de onderbroken zenuwvezels. Onze kennis van de biologische processen die ten grondslag liggen aan het geringe vermogen van het volwassen centrale zenuwstelsel spontaan te regenereren is enorm toegenomen. Vanuit verschillende invalshoeken wordt gewerkt aan mogelijke behandelingen voor traumatische zenuwbeschadiging. Dit onderzoek richt zich op neuroprotectie, stimulatie van zenuwvezeluitgroei, het neutraliseren van uitgroeiremmende moleculen en het verbeteren van de impulsgeleiding door nog intacte zenuwbanen. Verder wordt vooruitgang geboekt met verschillende vormen van training ter reactivatie van nog intacte circuits.

Neuroprotectie

Het verminderen van de zwelling op de plaats van de laesie met methylprednison (MP) direct na het ongeval leek een gunstig effect te hebben op het tegengaan van secundaire schade. Recent hebben verschillende grote klinische studies deze resultaten echter niet kunnen reproduceren. Een klinische trial met gangliosiden (GM-1) liet een gunstig effect op de het initiële herstelproces zien, maar uiteindelijk hadden gangliosiden geen blijvend effect. Neurotrofe factoren (waaronder NGF, BDNF, GDNF en NT-3) hebben in proefdierstudies ontegenzeggelijk een protectief of reacterend effect op beschadigde neuronen. Systemische of intrathecale toediening van neurotrofe factoren leidt echter tot onacceptabele bijwerkingen zoals het ontstaan van pijn en gewichtsverlies. Dit jaar is in dit opzicht in Nature Medicine echter een veelbelovende doorbraak gemeld. Implantatie van huidcellen (die zodanig genetisch gemodificeerd waren dat zij NGF uitscheiden) in de nucleus basalis van Alzheimer patiënten leidde tot een verbetering van de cognitieve prestaties van deze patiënten zon-

der dat sprake was van genoemde bijwerkingen van NGF. De gebruikte strategie (intracerebraal aangebrachte genetische gemodificeerde celimplantaten of wel “ex vivo genterapie”) waarborgt dat NGF lokaal een effect heeft in de nucleus basalis.

Stimulatie van zenuwvezeluitgroei

Het littekenweefsel vormt een onneembaar obstakel voor zenuwvezels. Het bouwen van cellulaire bruggen over of rond het littekenweefsel is het onderwerp van studie in een groot aantal laboratoria. Verschillende celtypen, waaronder Schwanncellen, gliacellen uit het olfactorisch systeem en stamcellen, worden hiervoor met enig succes gebruikt in proefdieren. Er doen zich hierbij verschillende problemen voor. Zo groeien beschadigde zenuwvezels wel een Schwannceltransplantaat in maar de regeneratie stopt abrupt op de overgang van transplantaat en beschadigd ruggenmergweefsel. De olfactorische gliacellen bevorderen na transplantatie in het ruggenmerg regeneratie, maar de bron van deze cellen is de olfactorisch bulb. Klinische toepassing van deze cellen zal dus niet eenvoudig zijn. In Taiwan, China, Portugal en Australië zijn transplantaties met Schwanncellen en olfactorisch gliacellen (verkregen uit embryo's of uit het neusepitheel zelf) uitgevoerd. De resultaten zijn moeilijk te beoordelen, omdat publicaties nog nauwelijks beschikbaar zijn. In de toekomst zullen goed gecontroleerde klinische transplantatiestudies van de grond moeten komen. Hiertoe wordt in Engeland en Spanje op dit moment het noodzakelijke voorwerk gedaan in grote proefdieren (hond en aap).

Neutralisatie van remmende moleculen

In het myeline van het centrale zenuwstelsel en in het littekenweefsel bevinden zich moleculen die zenuwvezelgroei afremmen. De bekendste zijn het myeline eiwit NoGo en componenten van de extracellulaire matrix (ECM), de proteoglycanen. Novartis ontwikkelt antilichamen die NoGo zouden blokkeren. Er wordt een klinisch studie met deze antilichamen voorbereid op basis van positieve resultaten in ratten en apen. De remmende werking van proteoglycanen kan worden vermindert door behandeling met een en-

zym dat de suikerketens van deze moleculen afknijpt. Het bedrijf Neuraxo in Duitsland bereidt een klinisch studie voor die tot doel heeft de productie van de ECM in het neurale litteken tegen te gaan met als doel het litteken “doorlaatbaar” te maken voor zenuwvezels.

Verbeteren van de impulsgeleiding

Veel zenuwbeschadigingen zijn incompleet. Soms zijn er nog intacte axonen aanwezig die hun myeline verloren hebben en die daardoor nauwelijks meer electische impulsen geleiden. Het stimuleren van de remyelinisatie van naakte axonen met behulp van stamcelimplantatie of het farmacologisch opheffen van de blokkade van de impulsgeleiding is een belangrijk veld van onderzoek. Acorda Therapeutics in de VS doet een klinische studie waarin wordt onderzocht of 4-aminopyridine deze blokkade van de impulsgeleiding tenietdoet.

Het moge duidelijk zijn dat op basis van fundamenteel onderzoek in proefdieren er recent binnen het veld van de neuroregeneratie voor het eerst een aantal belangrijke klinische studies is gestart. Toch zal er veel meer fundamenteel onderzoek nodig zijn naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan het geringe vermogen van het zenuwstelsel te regenereren. Dit onderzoek, onder meer uitgevoerd met behulp van microarrays en nieuwe eiwitanalysemethoden (genomics en proteomics), zal nieuwe targetmoleculen voor transplantatie, genterapeutisch en farmacologisch onderzoek naar behandeling opleveren.

**ISNO als platform:
mail ons**

Actie is reactie

Wilt u uw mening over dit artikel delen met de achterban? Uw reactie plaatsen wij op de website, waar de discussie wordt voortgezet. Stuur een e-mail naar isno@isno.nl

Nieuwe trials en therapieën voor myasthene syndromen

J.J.G.M. Verschuuren, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum

M.H. De Baets, afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Auto-immuun aandoeningen zijn opvallend goed vertegenwoordigd binnen de grote groep van neuromusculaire ziekten. Zenuw, neuromusculaire synaps, spier en het sensibele ganglion kunnen alle doelwit zijn van een misplaatste afweerreactie. Het Guillain-Barré syndroom (GBS), MGUS-polyneuropathie, myasthenia gravis (MG), myositis en sensibele neuropathie bij Sjögren zijn voorbeelden van deze aandoeningen. Therapieën zijn enerzijds symptomatisch, anderzijds gericht op het immuunsysteem. Het is bij schildklierziekten en auto-immuun diabetes mellitus heel normaal om het immuunsysteem rustig zijn gang te laten gaan. De therapie met hormonen of insuline is geheel symptomatisch. Ook binnen de neuromusculaire ziekten kan symptomatische therapie soms volstaan. Een belangrijke overweging hierbij is dat veel schade aan myeline of de neuromusculaire overgang niet irreversibel is, terwijl immuunsuppressieve therapie vervelende bijwerkingen kan hebben. Duidelijke voorbeelden van symptomatische therapie binnen de neuromusculaire ziekten zijn pyridostigmine voor MG en 3,4-diaminopyridine voor het Lambert-Eaton myasthen syndroom. Een speciale vorm van symptomatische therapie is het versterken van het orgaan waartegen de immuunrespons zich richt. De spieren van ratten met een experimentele vorm van MG bleken resistent tegen de ziekte, nadat rapsyne, het ankeriwit van de acetylcholinereceptor, in verhoogde mate tot expressie was gebracht. Dit onderzoek vindt momenteel plaats in Maastricht. Restverschijnselen, zoals chronische moeheid, kunnen een groot probleem zijn bij auto-immuunziekten, zoals bijvoorbeeld GBS. Bij MG heeft dit minder aandacht gekregen, wellicht omdat het soms moeilijk te scheiden is van de gevolgen van de wisselende spierkracht. Recente onderzoeken benadrukken een rol voor een actief oefenprogramma. Op dit gebied moet nog onderzoek volgen om het onderliggende mechanisme te ontrafelen en aangrijpingspunten voor therapie te vinden.

Iedere neuroloog zou graag beschikken over een interventie die alleen het ziektespecifieke overactieve humorale of cellulaire deel van het immuunsysteem onderdrukt. Het verwijderen van antistoffen uit de circulatie gebeurt nu al door plasmaferese. Het serum met daarin de pathogene antistoffen wordt verwijderd. De rode en witte bloedcellen worden in een albumine oplossing of eventueel plasma van een donor te-

ruggegeven. De gebruikelijke plasmaferese verwijdert alle antistoffen, of ze nu tegen de acetylcholinereceptor (AChR) gericht zijn of bedoeld om ons tegen griepvirus te beschermen. Een nieuwe methode is immunoabsorptie. Het plasma wordt door een kolom geleid met een gel waarop zich de alfa-subunit van de AChR bevindt. Hierdoor worden alleen de pathogene antistoffen verwijderd en kunnen de overige antistoffen inclusief de 'antigriep'antistoffen weer aan de patiënt worden teruggegeven. Therapieën die het ontregelde immuunsysteem zelf aanpakken zijn bij de meeste neuromusculaire aandoeningen zeer gebruikelijk. De meeste strategieën gebruiken corticosteroiden om in weken tot maanden een remissie van de symptomen te bereiken. Dit wordt dan gecombineerd met een tweede middel dat na afbouwen van de prednison het nieuw verkregen evenwicht in stand moet houden. Er wordt momenteel bij MG-patiënten onderzocht of mycophenolaat mofetil met minder bijwerkingen een snellere afbouw van prednison toestaat. Mycophenolaat mofetil belemmert de aanmaak van nieuw DNA. Door het specifieke aangrijpingspunt op bepaalde enzymen hebben vooral lymfocyten hier last van, terwijl andere lichaamscellen over een 'rescue-pathway' beschikken. Dit begint dus een klein beetje op een specifieke immuuntherapie te lijken. In Nederland nemen Maastricht, Leiden en Rotterdam deel aan deze internationale trial. Al meer dan vijftig jaar worden er bij MG thymectomieën verricht. Uit onderzoek van onder andere Oosterhuis en Kuks uit Groningen is gebleken dat ongeveer eenderde van de patiënten in remissie gaat, bij eenderde verbetering optreedt, doch bij eenderde geen effect van de thymectomie waarneembaar is. Het gunstige effect is nooit bevestigd in een gecontroleerd, prospectief onderzoek. Inmiddels is het wel mogelijk de ingreep middels een robot op een minimaal invasieve manier uit te voeren, zodat slechts een paar kleine littekens overblijven. Deze techniek wordt momenteel in Maastricht toegepast. Uit studies van Mantegazza is gebleken dat de resultaten van deze benadering vergelijkbaar zijn met de traditionele transsternale operatie. Dit laat echter onverlet dat het effect soms meer dan een jaar op zich laat wachten en het blijft de vraag is of dit niet eerder het natuurlijk beloop is dan het effect van de operatie. Ook zou met immuunsuppressie wellicht hetzelfde resultaat bereikt kunnen worden. Veel patiënten hebben ook na een thymectomie deze medicatie nog nodig.

In 2006 start een gerandomiseerde trial in zeventig centra wereldwijd. Namens Nederland zal Leiden deelnemen aan dit onderzoek. Hopelijk kan deze belangrijke vraag in korte tijd beantwoord worden. Voor de MG-patiënten die resistent lijken tegen immuunsuppressieve behandelingen is succes beschreven van nieuwere middelen, zoals rituximab. Dit monoklonaal vernietigt alle CD19-positieve B-cellen (maar niet de plasmacellen!) in het bloed van een patiënt. Het idee is dat als de pathogene plasmacellen zijn verouderd, ze niet door aanvoer van nieuwe antistofproducerende B-cellen kunnen worden vervangen. Ook minder goed begrepen immunomodulerende eigenschappen worden aan deze behandeling toegeschreven. In Leiden zijn goede ervaringen opgedaan bij een paar patiënten met ernstige therapieresistente MG. Een behandeling met hoge doseringen van het bekende cyclophosphamide wordt door sommige auteurs nu gepropageerd om het immuunsysteem te 'resetten'. Er wordt getracht steeds meer antigeenspecifieke interventies te ontwikkelen. Voorbeelden zijn orale tolerantie, beschermende antistoffen en T-celvaccinatie. Het voeren van een in de reageerbuis kunstmatig vervaardigd stukje ratten-AChR aan Lewisratten blijkt een experimentele vorm van MG te kunnen onderdrukken. Enige voorzichtigheid is hier op zijn plaats, voordat deze vorm van oraletolerantie-therapie bij de mens zal kunnen worden toegepast. Bij multiple sclerose, reumatoïde artritis en diabetes werden tot nu toe soms tegenstrijdige effecten gevonden. Bij MS leidde dit in een trial zelfs tot een exacerbatie bij sommige patiënten. Er zijn recent ook beschermende antistoffen ontwikkeld. Dit zijn antistoffen die binden aan de AChR, maar zodanig zijn aangepast dat ze niet meer in staat zijn om complement te activeren. In proefdierexperimenten blijken deze beschermende antistoffen in staat te zijn te competieren met de pathogene humane myasthenie-antistoffen. In Maastricht is men bezig deze techniek te verfijnen. Ook nog in een experimenteel stadium zijn vaccinaties met T-celreceptoren. Een antistof tegen een bepaalde T-celreceptor zou kunnen interfereren met de rol van T-helpercellen. Deze cellen vervullen een centrale rol in de aanzet van B-cellen tot de productie van AChR-antistoffen. Door uitschakelen van bepaalde T-cel clones zou in het ideale geval weer een stabiel evenwicht in het immuunsysteem hersteld kunnen worden en de auto-immuniteit te 'genezen' zijn. Over de toepassing van stamcellen wordt ook

bij ernstige vormen van auto-immuniteit nagedacht en er zijn enkele publicaties. Bij MG is dit tot op heden niet op grote schaal toegepast.

Veel nieuwe middelen zijn eerder toegepast bij meer frequent voorkomende auto-immuunaandoeningen zoals reumatoïde artritis, in de transplantatie geneeskunde of binnen de oncologie. Het feit dat veel auto-immuunziekten met soortgelijke afweeronderdrukkende middelen behandeld worden, geeft aan dat onderliggende immunologi-

sche mechanismen ook vele raakvlakken vertonen. Het is al langer bekend dat verschillende auto-immuunziekten clusteren in families. Tot nu toe echter worden deze aandoeningen meestal per ziekte bestudeerd en onzes inziens te weinig tegen elkaar afgezet. Onderzoek binnen auto-immuun families zou wel eens zeer vruchtbaar kunnen zijn om meer te weten te komen over de echte oorzaak van myasthenia gravis, en ook van de geassocieerde auto-immuunaandoeningen. Het kan geen kwaad intussen de therapeutische ontwikkelingen

hier op de voet te blijven volgen. Te denken valt aan het toepassen van bijvoorbeeld antistoffen tegen TNF-alfa, een stof met een belangrijke centrale rol in de inflammatoire cascade. Een groot voordeel van verschillende neuromusculaire auto-immuunziekten is dat de pathogenese vaak vrij gedetailleerd bekend is. Dat zou een rationale keuze voor een aangrijpingspunt binnen het immuunsysteem moeten vereenvoudigen, en maakt ziekten als MG en LEMS zeer geschikt om nieuwe middelen uit te testen.

Van mitochondriële myopathie naar mitochondriële geneeskunde: grensoverschrijdende gezondheidszorg

J.A.M. Smeitink, P.W.J. van den Heuvel, Nijmegen Centre for Mitochondrial Disorders, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Inleiding

De ontwikkelingen binnen de wetenschapsgebieden biochemie, celbiologie, celfysiologie, pathologie, genetica en bio-informatica zijn zonder meer stormachtig te noemen. Dit heeft grote consequenties, ook voor klinici. De diagnostische mogelijkheden nemen enorm toe en inzichten veranderen snel. Een nauwe samenwerking tussen klinici, medewerkers van bovengenoemde disciplines en andere stakeholders zoals patiëntenverenigingen en industrie, met als centraal thema het ontwikkelen van betere of nieuwe therapieën voor de aan onze zorg toevertrouwde patiënt, is essentieel.

Het op nationaal en Europees niveau initiëren van *centres of excellence* waarin specialisten van uiteenlopende disciplines binnen een organisatie samenwerken rondom bepaalde patiëntencategorieën is voor de toekomst een verstandige keus. Dit statement wordt nader uitgewerkt aan de hand van mitochondriële aandoeningen en het Nijmegen Centre for Mitochondrial Disorders.

Mitochondriële aandoeningen

Onder de term mitochondriële aandoening wordt verstaan een structurele en/of functionele stoornis van het mitochondrion. Alhoewel in strikte zin de term veel breder is wordt deze in de geneeskundige literatuur hoofdzakelijk gebruikt voor stoornissen in de energiestofwisseling. Mitochondriële ziekten worden meestal veroorzaakt door defecten van het mitochondriële energiemetabolisme, in het bijzonder de oxidatieve phosphorylering (OXPHOS). Dit vindt plaats in de mi-

tochondriële binnenmembraan door de enzymcomplexen van de ademhalingsketen (complex I-IV, en het ATP-synthasecomplex (=complex V)). Omdat de genetische informatie voor het OXPHOS-systeem zowel aanwezig is op het mitochondriële als nucleaire DNA, kunnen mutaties in beide genomen de oorzaak zijn van een mitochondriële ziekte. Het aantal verschillende klinische fenotypen met een dergelijke stoornis neemt nog steeds toe. Aanvankelijk werden er alleen patiënten beschreven met een mitochondriële myopathie, later gevolgd door patiënten waarbij ook de hersenen waren aangedaan, de mitochondriële encephalomyopathieën. In de afgelopen tien jaar is het duidelijk geworden dat het klinisch spectrum van mitochondriële aandoeningen buitengewoon heterogeen is, van een uni-, tot oligo-, tot multisysteemziekte welke op iedere leeftijd kunnen debiteren. Dit constatende is voor deze groep weesziekten, met een incidentie van 1:5000 levend geboren, een centralisatie van zorg, diagnostiek en onderzoek te prefereren. Teneinde niet te verzanden in langdurige discussies over bestaande structuren lijkt de meest eenvoudige oplossing om dit te bereiken het binnen deze structuren opstellen van een samenwerkingsovereenkomst tussen professionals en directies met een heldere taken- en verantwoordelijkhedenparagraaf. Het aantal patiënten, alsook de inzichten dat mitochondriën een essentiële rol spelen bij tal van andere niet-klassiek mitochondriële ziekten (diabetes, bepaalde soorten kanker etc), en de benodigde kostbare infrastructuur, rechtvaardigt een verregaande landelijke centralisatie.

Nijmegen Centre for Mitochondrial Disorders

Het NCMD is een (inter)nationaal referentiecentrum voor patiënten met een stoornis in de energiestofwisseling. De binnen dit centrum werkende specialisten streven ernaar het zorgen diagnostisch proces rondom mitochondriële aandoeningen steeds verder te optimaliseren en door middel van onderzoek te komen tot nieuwe inzichten die een behandeling mogelijk gaan maken. De oorspronkelijke *core* van het NCMD wordt gevormd door kinderartsen metabole ziekten met als specialisatie mitochondriële ziekten en laboratoriumspecialisten vanuit de afdelingen kindergeneeskunde, antropogenetica, biochemie, celbiologie, celfysiologie, bio-informatica, en pathologie, allen verbonden aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud. Het streven is om ook andere deeldisciplines, zoals de kinderneurologie, formeel onderdeel te laten gaan uitmaken van het NCMD. Specialisten betrokken bij de zorg voor volwassenen met mitochondriële aandoeningen, met name neurologen en internisten, raken meer en meer betrokken bij het centrum. Gezien de groeiende populatie volwassen patiënten met een mitochondriële ziekte is het gewenst om ook voor de zorg van deze patiënten specialisten op te leiden in de mitochondriële geneeskunde. Idealiter zouden deze specialisten dan onderdeel gaan uitmaken van een mitochondriële samenwerkingsverband. Binnen de NCMD *core* is een grote mate van efficiëntie in bedrijfsvoering gerealiseerd, die de transitie tussen patiëntenzorg en diagnostiek enerzijds en onderzoek anderzijds duidelijk ten goede komt. Een illustratie hiervan is het vanuit het NCMD gecoördineerde Europese

project EUMITOCOMBAT waarin met Europese steun een nadere stap gezet kan worden in de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor mitochondriële ziekten. Buiten deze *core* wordt gebruik gemaakt van de binnen het UMC St Radboud aanwezige (diagnostische) faciliteiten. Het NCMD heeft binnen Nederland formele samenwerkingsprojecten met het Genoomcentrum in Maastricht (Dr. Bert Smeets), het Erasmus MC (Dr. René de Coo) en de Universiteit van Utrecht (Prof. Ineke Braakman). Internationaal werkt het NCMD samen met vele toonaangevende mitochondriële centra in Europa en daarbuiten, alsmede met industriële partners.

The Netherlands Centre for Mitochondrial Medicine

Mitochondriën vervullen een belangrijke rol in de cellulaire energie-

productie en spelen tevens een rol in onder meer geprogrammeerde celdood, ion-homeostase en detoxificatieprocessen. Het aantal ziekten waarbij dit celorganel betrokken is, neemt steeds verder toe. Zo zijn somatische mutaties in het mitochondriële DNA betrokken bij veroudering, kanker, autoimmuunziekten en diabetes. Bepaalde bacteriën hebben een negatieve invloed op de energiestofwisseling. Een grote groep medicijnen, waaronder antibiotica, anti-epileptica en 'anti-AIDS'-middelen, heeft een negatief effect op het normale proces van energieproductie. Gezien het grote aantal genen, betrokken bij het vormen en onderhouden van mitochondriën, is slechts het topje van de ijsberg van de pathologie bekend. Al deze factoren tezamen maken het wenselijk de hooggekwalificeerde en hoogtechnologische infrastructuur,

benodigd voor studies aan mitochondriën, zo veel mogelijk te centraliseren binnen een Nationaal centrum voor Mitochondriële Geneeskunde. In samenwerking met alle betrokkenen zal het verder ontwikkelen en uitbouwen van een dergelijk centrum met als doel de zo gewenste vooruitgang te bereiken de komende jaren van ons de hoogste prioriteit gaan krijgen.

<http://go.to/ncmd>; <http://www.eumitocomat.org>

NMZ toekomstperspectieven in de genetica

G.J.B. van Ommen, Centrum voor Humane en Klinische Genetica, LUMC, Leiden

De ontwikkelingen in de genetica op het gebied van spierziekten zijn de afgelopen decennia in een stroomversnelling gekomen. Dit is begonnen met de vondst van de genen waarvan mutaties oorzakelijk betrokken zijn bij vele spierziekten, zoals Duchenne, SMA, HMSN, Limb-girdle spierdystrofie en familiale ALS. In een enkel geval, zoals bij FSHD, is zelfs vele jaren na het vinden van de mutaties het ziektemechanisme nog steeds niet opgelost. Hier is echter wel al betrouwbare diagnostiek mogelijk. In het komende decennium zal voor de meeste van deze ziekten de koppeling worden gemaakt tussen het gendefect en het ziektemechanisme. Die ligt niet altijd voor de hand: patiënten worden maar zelden ziek van hun genmutatie, veel vaker van de processen die daarna mis gaan, of zelfs secundaire processen, zoals immuunreacties en ontsteking.

Deze vorderingen zullen de weg openen naar causale therapie, zoals bijvoorbeeld het herstellen van het leesraam bij Duchenne door het uitschakelen van één of meer exonen (zie het artikel van van Deutekom en Aartsma-Rus elders in dit nummer) of juist het omgekeerde, zoals bij SMA, waar het doel is het activeren van een exon in een van de twee kopieën van het SMN-gen, dat meestal overgeslagen wordt. Bij sommige spierziekten met een metabole oorzaak, zoals Gaucher, is een vroege variant van therapie door toediening van het ontbrekende eiwit reeds ontwikkeld. Hier spitst de discussie zich toe, naast verdere ontwikkeling, op de kostenfactor en het

opzetten van een goed vergoedingsstelsel, zodat de therapie bereikbaar wordt voor alle patiënten. Dit is een niet te onderschatten struikelblok, waar nog te weinig aandacht voor is bij landelijke en internationale overheden en waar een groot scala van nog te ontwikkelen therapieën mee te maken zal krijgen.

Systembenaderingen

Naast de gestage - maar moeizaam bevochten - voortgang in het mechanistische onderzoek en causale therapie tekenen zich ook nieuwe mogelijkheden af, door de stormachtige ontwikkelingen op het gebied van de genomics, en gebaseerd op zogenaamde 'high-throughput'-systembenaderingen. Dit betreft methoden om de toestand van cellen of lichaamsvloeistoffen in het zieke organisme te vergelijken met die in het gezonde organisme. Het eerste is dat toegepast voor veranderingen in de genexpressie. Deze worden 'uitgelezen' met behulp van DNA-chips, ook wel microarrays geheten. Deze experimenten, waarbij zo'n 5-20.000 genen tegelijk onderzocht worden, tonen aan dat vaak het expressieniveau van 100-500 genen veranderd is, zelfs bij monogene ziekten veroorzaakt door één enkele genmutatie. Dus het gaat bij ziekte eigenlijk niet alleen om het verstoorde gen, of het pathway waarin dat betrokken is, maar ook om het complex van secundaire, reactieve veranderingen. Dit onderstreept nog eens duidelijk dat onze cellulaire processen zich gezamenlijk gedragen als een netwerk dat zich aan verstoringen

tracht aan te passen om deze zo goed mogelijk op te vangen.

Dit biedt verscheidene nieuwe mogelijkheden. In de eerste plaats kan men zich voorstellen dat het in kaart brengen van dit complex van veranderingen, dit 'profiel van biomarkers', een verfijnd diagnosticum oplevert, waarmee de aard van de aandoening, de ernst, maar ook het stadium en zelfs het te verwachten beloop, afgelezen kan worden. Dit zal de arts op termijn een sterk diagnosticum en prognosticum aanreiken, van grote betekenis voor behandelbeslissingen. Het spreekt vanzelf dat dit voor elk specialisme nog veel vergelijkend en validerend onderzoek vergt, voor de diagnostische en prognostische waarde van deze biomarker profielen voldoende robuust zijn. Maar de eerste successen zijn reeds geboekt in het kankeronderzoek, waarbij Nederland voorop loopt, en deze ontwikkelingen zijn al dicht bij hun klinische toepassing. Voor het spieronderzoek heeft onze afdeling, in samenwerking met de groep van Campbell in de VS, al een eerste 'severity signature' voor spierziekten opgesteld, uitgaande van muismodellen voor acht verschillende vormen van spierdystrofie met gradueel oplopende ernst (R. Turk et al., FASEB J. in press). Hoewel bij de mens spierziekte anders verloopt dan bij de muis, en dus een validatie bij humaan weefsel nodig is, blijkt uit parallel onderzoek dat de trends in beide systemen goed vergelijkbaar zijn.

In de nabije toekomst zal een dergelijke biomarker profilering

ook gebaseerd kunnen worden op de eiwitten in de cel, de zogenaamde 'proteomics' aanpak. Voordelen hiervan zijn dat dit dichterbij het cellulaire functioneren staat, en dat eiwitten vaak stabiel zijn dan gen-transcripten (zeker in pathologisch materiaal!) Een praktisch nadeel is dat de diversiteit van eiwitten, zowel in aard als hoeveelheid, vele tientallen malen groter is, wat zeer sterke en gevoelige apparatuur en statistische benaderingen nodig maakt. De derde vertakking van deze nieuwe meer 'holistische' benaderingen betreft de 'metabolomics': het vastleggen van de patronen van metabolieten, de stoffen van onze opbouw en afbraak. Hoewel ook hier sprake is van een grote diversiteit in soorten en concentraties, is hier een voordeel dat deze stoffen in de hele levende natuur hetzelfde zijn. Citraat, glucose en cholesterol zijn bij de muis dezelfde stoffen als bij de mens. Dit kan metabolomics een voordeel geven bij het vergelijkend bestuderen van ziekten bij de mens en diermollen.

Systeembenaderingen bieden overigens niet alleen voordelen voor het integraler in beeld brengen van de

veranderingen bij ziekten ten behoeve van diagnose en preventie. Ook voor het ontwikkelen van therapie is het van groot belang om een completer beeld te krijgen. Niet zelden blijkt een ontwikkelde interventie, gericht op het specifiek corrigeren van een storing, elders in het organisme een ongewenst neveneffect te hebben. Met een systeembenadering zal dit eerder aan het licht komen. Zo kan dus vroeger in het ontwikkeltraject aandacht besteed worden aan het voorkomen of verminderen van bijwerkingen.

Ziekte en therapie als 'black box'?

Wij kunnen deze aanpak nog een stap verder voeren: Het is bekend dat niet iedereen met dezelfde ziekte, of zelfs dezelfde mutatie, op dezelfde manier ziek wordt. Dat ligt grotendeels aan de afstelling en reactieve sterkte van het bovenbeschreven netwerk waarin het gen of eiwit functioneert en daarin verschillen wij van mens tot mens. Het perspectief van de systeembenadering is nu, dat men door het goed in beeld brengen van deze verschillen, tot een definitie kan komen van een 'mild patroon'. Vervolgens kan men heel gericht op

zoek gaan naar precies die medicatie, desnoods gecombineerd of sequentieel, die de gewenste verschuivingen teweegbrengt. Het is de verwachting dat binnen afzienbare tijd publieke en private compendia zullen ontstaan met informatie over de systeemeffecten van een groot scala aan geneesmiddelen en andere bioactieve stoffen. Dit 'pas maken' van ziekteprocessen en gewenste correctieve verschuivingen is weliswaar in eerste instantie een 'black box'-benadering, maar daar is men welbeschouwd in de geneeskunde al vele duizenden jaren mee vertrouwd, zij het dat de effecten tot dusverre vooral uiterlijk en klinisch werden vastgesteld. Het grote voordeel van een dergelijke benadering boven een reductionistische aanpak, gericht op een precieze mechanistische interventie, is dat men door het 'tegengesteld uitlijnen' van het systemische ziektepatroon en het gewenste correctiepatroon belangrijke winst kan boeken in het omzeilen van onverwachte, ernstige bijwerkingen. En ten slotte: het verdere onderzoek aan het complex van deze dynamische verschuivingen zal de weg wijzen naar betere, causale, interventies. Dus uiteindelijk zal ook de black box toch zijn geheimen prijsgeven...



Ontwikkeling antisense exon skipping therapie in nieuw millennium

J.C.T. van Deutekom, universitair hoofddocent en projectleider van de DMD Genetic Therapy Group, Humane Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden

Patiënten met de Duchenne spierdystrofie (DMD) hebben ernstige spierklachten door de geleidelijke afbraak van spiervezels. Deze afbraak wordt veroorzaakt door dystrofinedeficiëntie. Dit is een eiwit dat in de wand van de vezels aanwezig is en daar zorgt voor stevigheid en rekbaarheid. De genetische code voor dit eiwit ligt op het DMD-gen. Dit gen bevat 79 coderende exonen. In een Duchennepatiënt is er een mutatie in het DMD-gen opgetreden (een aantal exonen ontbreekt bijvoorbeeld), waardoor de genetische code onleesbaar is geworden en er geen dystrofine kan worden gemaakt. Becker spierdystrofie wordt ook veroorzaakt door mutaties in het DMD-gen. Maar in deze vaak veel minder zieke patiënten is ondanks zo'n fout de genetische code nog wel leesbaar en wordt er een deels functioneel dystrofine gemaakt.

Exon skipping

Een nieuwe vorm van genetische therapie voor DMD is sinds 2000 in opkomst. Met behulp van zogenaamde antisense moleculen, kleine stukjes synthetisch RNA (AONs) die plakken aan een specifiek stuk binnen een exon, wordt het in elkaar zetten van de code ('splicing') gemanipuleerd. De binding van een AON aan een exon veroorzaakt namelijk dat dit exon wordt overgeslagen ('geskipt'). Daarmee kan de leesbaarheid van de genetische code worden hersteld en daarmee de productie van een korter, maar grotendeels functioneel dystrofine worden aangezet in Duchennepatiënten. Eigenlijk wordt zo van een Duchenedystrofie een Beckerdystrofie gemaakt, hetgeen tot grote verbetering in Duchennepatiënten kan leiden.

Bij de afdeling Humane Genetica van het LUMC in Leiden wordt sinds 1998 aan deze vorm van therapie gewerkt. De eerste positieve resultaten werden bereikt met een specifieke AON waarmee het skippen van exon 46 in het DMD-gen werd geïnduceerd. In gekweekte spiercellen van DMD-patiënten met een exon 45 deletie (een frequente deletie die DMD veroorzaakt) werd middels deze manipulatie de productie van een iets verkort (dus zonder exon 45+46), maar functioneel dystrofine aangezet. Op basis van de mildere ziekteverschijnselen bij Beckerpatiënten met een exon 45+46 deletie, zou deze vorm van therapie het ziektebeeld aanzienlijk begunstigen. Inmiddels kunnen we meer dan 38 verschillende exonen in het DMD-gen skippen, hetgeen theoretisch toepasbaar zou kunnen zijn voor meer dan tachtig procent van de Duchennepatiënten. Bo-

vendien bleek het ook mogelijk om meer dan één exon tegelijkertijd te skippen. Dit vergrootte de therapeutische toepassingsmogelijkheden van deze strategie zelfs nog verder (tot meer dan negentig procent van de patiënten).

First in man

Na de succesvolle experimenten met AON's in gekweekte spiercellen van patiënten, hebben we de mogelijkheden van deze therapie in spierweefsel bestudeerd. Na injectie van AON's in de achterpoten van muizen bleek het inderdaad ook mogelijk om specifieke exonen te skippen. Opvallend was dat na een éénmalige injectie van de AON's het 'skipeffect' en de dystrofineproductie zeker nog voor een maand aantoonbaar was, hetgeen aangeeft dat in de toekomst dagelijkse doseringen misschien niet nodig hoeven te zijn. Dit bleek ook uit recent muizenonderzoek van Engelse en Australische onderzoeksgroepen. Alle resultaten bij elkaar genomen zijn dusdanig veelbelovend, dat we nu, in samenwerking met het bedrijf Prosensa BV (Leiden), een eerste, kleinschalige, 'first in man'-studie aan het opzetten zijn in Nederland. Deze zal eind 2005 starten en gebaseerd zijn op het injecteren van een exon 51 specifieke AON in de tibialis anterior spier van Duchennepatiënten met een bekende mutatie in het DMD-gen. Het doel van deze studie, die door dr. Jan Verschuuren van het LUMC zal worden uitgevoerd, is het lokaal aantonen

van exon 51 skipping en dystrofineproductie, zonder immunologische of toxische reacties.

Het introduceren van AON's in spierweefsel is door allerlei natuurlijke barrières veel moeilijker dan in losse gekweekte spiercellen. Bovendien streven we natuurlijk naar zo hoog mogelijke skip-efficiënties, om zo veel mogelijk dystrofine te kunnen maken. Daarom is verder onderzoek gericht op de ontwikkeling van een veilige en efficiënte toedieningmethode voor AON's. Om zo veel mogelijk spierweefsel te bereiken, zullen we aan een zogenaamde systemische toediening (via de bloedbaan) moeten denken. Daarvoor testen we verschillende chemische stoffen ('drug carriers') die de capaciteit hebben om veel AON moleculen aan zich te binden en ze efficiënt te vervoeren door de fysieke barrières van het spierweefsel en het hart heen. Ook worden verschillende chemische verbindingen van het AON zelf uitgeprobeerd om het molecuul nog stabiel en minder toxisch te maken. Als de resultaten van de 'first in man'-studie positief zijn, zal een klinische studie worden opgezet waarbij de patiënten de AON krijgen toegediend via de bloedbaan. Er zal dan worden gekeken naar het algemeen therapeutisch effect op spierfunctie en eventuele bijwerkingen. Uiteindelijk hopen we met deze antisensetherapie de progressie van de ziekte in Duchennepatiënten te vertragen, of zelfs te stoppen.

Word donateur

Samen werken aan een behandeling voor spierziekten

De bestrijding van neuromusculaire ziekten is in een belangrijke fase aanbeland. Decennialang is er onderzoek verricht dat zich noodgedwongen richtte op het uiteenrafelen van de oorzaken van de diverse neuromusculaire ziekten en het verbeteren van de diagnostiek. Na de energie die hierin gestoken is, komen nu de eerste therapieën beschikbaar. Voor het neuromusculaire onderzoeksgebied is dit een belangrijke mijlpaal. Het feit dat voor enkele neuromusculaire ziekten genezing een reële optie is, betekent een extra stimulans om door te gaan. De stichting ISNO 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. Meer mag natuurlijk ook. Belangstellenden kunnen zich opgeven bij de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek., Lt. Gen. Van Heutszlaan 6, 3743 JN Baarn, tel. 035-5480485 of e-mail isno@isno.nl. Donateurs ontvangen het NMZ-bulletin, aankondigingen van ISNO-symposia en activiteiten.

Chip-technologie en diagnostiek

J.T. den Dunnen, onderzoeker/UHD, Humane en Klinische Genetica, LUMC, Leiden

16

Telkens weer komen technologieën beschikbaar die nieuwe, ongekende mogelijkheden geven voor onderzoek en diagnostiek. De nieuwste vorm daarvan is de DNA chip-technologie, gebruik makend van verzamelingen DNA-moleculen die in grote dichtheid op een glasplaatje worden aangebracht (momenteel tot meer dan 2 miljoen per cm²). De kracht van de DNA-chip zit in het feit dat je hiermee niet één maar tienduizenden metingen tegelijkertijd kunt uitvoeren. Omdat we sinds kort de gehele erfelijke code van de mens kennen, kunnen we nu met DNA-chips in één keer de expressie van alle genen meten of heel gedetailleerd de variatie tussen mensen onderling in kaart brengen.

Theorie en hoop

De DNA-chip kan op vele manieren worden gebruikt. De in relatie tot spieraandoeningen meest veelbelovende is die waarbij verschillen tussen spieren, met name ziek en gezond, in kaart worden gebracht. Hiervoor wordt in materiaal, verkregen uit een stukje spier, de activiteit van alle genen gemeten; het zogenaamde genexpressieprofiel. Gezamenlijk zijn deze genen verantwoordelijk voor de huishouding van de spiercel. Eventuele problemen (bijv. een verwonding of ziekte) zullen een verandering in dit profiel tot gevolg hebben. Bepaal je met behulp van chips het genexpressieprofiel van spiermonsters van patiënten met de verschillende spierziekten, dan kun je de verkregen gegevens op verschil-

lende manieren gebruiken.

In de eerste plaats kun je je afvragen "kan ik de monsters op grond van het gemeten patroon onderscheiden?" Mits je genoeg monsters uit de verschillende groepen hebt gemeten, is het antwoord meestal "JA, dat kan". Deze kennis is dan direct bruikbaar voor diagnostiek. Heb je een monster van een patiënt met een nog onbekende spieraandoening dan bepaal je eerst het genexpressieprofiel. Vervolgens kijk je op welk van de profielen die je al hebt, dit profiel het meeste lijkt. Vind je een sterk gelijkend profiel, dan kun je er vrij zeker van zijn dat het om dezelfde spieraandoening gaat.

De tweede vraag die je kunt stellen is, "vertelt het expressieprofiel wat over de beste behandelingsmethode". Dit type onderzoek is het meest veegevoerd toegepast op kanker. Sommige instituten hebben jarenlang zowel de weggenomen tumoren bewaard als bijgehouden welke behandeling werd toegepast en wat daarvan het resultaat was. Bepaal je dan nu, na jaren, het expressieprofiel van de weggenomen tumor dan kun je kijken of er verbanden bestaan tussen de gekozen behandeling (bijv. wel of geen chemotherapie en/of hormoonbehandeling) en het succes daarvan. Deze verbanden blijken te bestaan en helpen nu bij het kiezen van de beste behandelingsmethode, gebaseerd op het expressieprofiel van de tumor.

De laatste, en meest belangrijke vraag, is "kan ik de verstoringen in genexpressie die ik zie begrijpen". Mocht het antwoord JA zijn dan moet het mogelijk zijn om een manier te bedenken om

deze verstoringen zo te beïnvloeden dat het patroon weer naar normaal gaat, dat wil zeggen om een gerichte therapie te ontwerpen. Helaas is dit laatste voorbeeld, uitzonderingen daargelaten, nog grotendeels theorie en hoop. Het moet kunnen,maar de mens zit zeer ingewikkeld in elkaar.

We zien deze enorme complexiteit terug in de genexpressieprofielen. De mens heeft zo'n 25.000 verschillende genen, waarvan er een 15.000 in de spier actief zijn. Het gemeten genexpressieprofiel is daardoor extreem complex en we hebben de grootste moeite om er iets nuttigs uit af te leiden. Hierbij speelt tevens een rol dat het erg moeilijk is de primaire en de secundaire verschillen, d.w.z. de oorzaak van het probleem en de reactie van het lichaam op dit probleem, te onderscheiden. Dit is echter een tijdelijk probleem. Gelukkig gaat het niet om 25.000 onafhankelijke variabelen, maar zijn er vele onderlinge verbanden welke het gemakkelijker zullen maken het totale plaatje te begrijpen. Daarnaast gaan de ontwikkelingen erg snel en met name de computer komt ons met zijn steeds maar toenemende rekenkracht te hulp.

Goed onderzoeksmateriaal

De chip-technologie is een jonge technologie. Dit heeft verschillende gevolgen. In de eerste plaats zijn daar de kosten - alles wat nieuw is, is helaas duur en veroudert snel. Het kostbaarste onderdeel van de chip-technologie zit hem m.n. in de aanschaf van de chips. Een tweede, zeker zo belangrijk probleem, ligt in de verwerking van de gegevens. De hiervoor noodzakelijke kennis en software (BioInformatica) kent enorme beperkingen en is nog grotendeels in ontwikkeling. Met name bij het analyseren van de genexpressieprofielen komen deze beperkingen prominent aan het licht. Een derde probleem is het vaak ontbreken van goed materiaal om een studie te beginnen, dat wil zeggen bij spieraandoeningen de goede spierbiopten.

Een tweede brede toepassing van de chip-technologie in de genetica zien we op het vlak van het opsporen van de genen betrokken bij erfelijke aandoeningen, de familiestudies (linkage en associatie studies). Chips geven nu de mogelijkheid om in één experiment het hele genoom van de mens te doorzoeken. Echter, de slaagkans van dergelijke studies staat of valt nog steeds bij de beschikbaarheid van goed onderzoeksmateriaal, dat wil zeggen families waarbinnen de gezondheidsproblemen zich voordoen en die bereid zijn aan het onderzoek mee te werken.

Prinses Beatrix Fonds-symposium neuromusculaire ziekten

een Boerhaave cursus

'Diagnostische dilemma's en bewezen behandelingen'

Leiden, vrijdag 13 januari 2006

De diagnostiek bij een patiënt met een neuromusculaire aandoening is niet altijd eenvoudig. De toenemende mogelijkheden tot behandeling dwingen tot heldere keuzes en geven niet de mogelijkheid om bij een moeilijk te interpreteren ziektebeeld maar even af te wachten. Tijdens het symposium zullen tips en adviezen omtrent diagnose en behandelingsmethode worden besproken. Zoals ieder jaar vindt ook dit jaar de uitreiking van de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs voor het beste artikel over neuromusculair onderzoek plaats. Traditiegetrouw wordt de dag afgesloten met de spannende zenuw-spierquiz.

Schrijf u nu met uw collega's in via de website van de Boerhaave Commissie op www.boerhaavenet.nl. Zie ook p. 30 in dit bulletin.

Nieuwe ontwikkelingen binnen de klinische neurofysiologie

N. van Alfen, neuroloog / klinisch neurofysioloog

M.J. Zwarts, neuroloog / klinisch neurofysioloog, hoogleraar klinische neurofysiologie
UMC St. Radboud Nijmegen

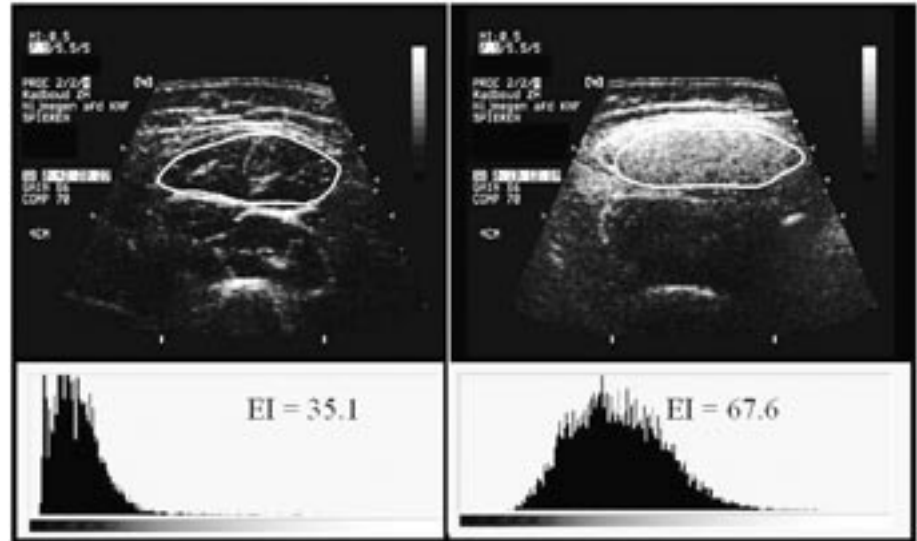
17

De klinische neurofysiologie is een vak in beweging. Ook op het gebied van de neuromusculaire aandoeningen (NMA) is de afgelopen jaren daarbij het accent verschoven, van puur patiëntgerichte hulpdiagnostiek middels routine-EMG naar het aantonen van zowel de fysiologie als pathofysiologische mechanismen die aan NMA ten grondslag liggen. 'Kwantificeren' en 'non-invasief' zijn hierbij de sleutelwoorden, zowel in de patiëntenzorg als in de onderzoeksetting.

Kwantificering vindt onder meer plaats door steeds duidelijker de diagnostiek te gaan protocolleren en valideren. Een voorbeeld hiervan is het onderzoek dat in Utrecht gedaan wordt naar de variabelen die het zenuwgeleidingsonderzoek beïnvloeden als het gaat om het detecteren van conductieblocks. Of het onderzoek naar een mogelijke nieuwe en efficiëntere manier om een axonale polyneuropathie vast te stellen door middel van het berekenen van een ratio tussen twee zenuw-amplitudes, de 'SRAR' (suralis/radialis amplitude ratio). En er komt ook meer aandacht voor het autonome zenuwstelsel, met name door recent gedegen onderzoek uit Maastricht naar dunne-vezel-polyneuropathie, waarbij ook gebruik werd gemaakt van het zogenaamde 'quantitative sensory testing'.

Ook in ontwikkeling is het meerkaarsnaals 'high density' oppervlakte-EMG, waarbij een matje met 130 elektroden op de spier wordt geplakt, om op een niet-invasieve manier de activatie en rekrutering van motor units te beoordelen. Toegepast bij myotoniepatiënten wordt hiermee bijvoorbeeld duidelijk dat de voortgeleiding van actiepotentialen over de spiervezelmembranen afwijkend is. Het 'matje' kan ook gebruikt worden voor MUNE, motor unit number estimation, waarbij nu op een non-invasieve manier bijvoorbeeld bij ALS-patiënten een indicatie kan worden verkregen over de ernst en het voortschrijden van de ziekte. Deze informatie kan dan weer in de toekomst gebruikt worden voor het vastleggen en volgen van het effect van nieuwe therapieën.

Een andere veelbelovende techniek is echografisch onderzoek van de spieren en zenuwen. Middels echografie kunnen spierstructuur en dichtheid relatief eenvoudig worden beoordeeld, zodat



Kwantitatieve spierechografie van (links) een normale bovenbeenspier en (rechter paneel) een Duchennepatiënt. De grijswaardenanalyse van de gebieden binnen de lasso zijn eronder weergegeven in een histogram met de gemiddelde waarden (EI=echoïntensiteit).

bijvoorbeeld een uitspraak kan worden gedaan over de ernst van een dystrofie. Normaalwaarden van gezonde personen zijn hierbij onontbeerlijk om vast te stellen of er al sprake is van atrofie of een toegenome echodichtheid, die past bij verbindweefseling en/of vervetting (zie afbeelding). Op deze manier kan spierecho ook dienen om de meest geschikte spier voor een biopsie aan te wijzen, zodat de kans op vals-negatieve resultaten zo klein mogelijk wordt.

Echografie van de zenuwen blijkt vooral geschikt om focale entrapments (carpaal tunnel syndroom, ulnaropathie bij de elleboog) aan te tonen. Alhoewel bij sommige erfelijke polyneuropathieën en inflammatoire aandoeningen zoals MMN en CIDP wel verdikkingen van zenuwen aantoonbaar zijn, is de rol en waarde van echografie bij deze

NMA nog niet uitgekristalliseerd.

Een aparte categorie patiënten, waarbij met name het non-invasieve aspect van nieuwe technieken van groot belang is, zijn kinderen met de verdenking op een neuromusculaire aandoening. Heel recent is bijvoorbeeld gebleken dat spierechografie heel goed in staat is om kinderen met en zonder een NMA van elkaar te onderscheiden. De sensitiviteit en specificiteit zijn waarschijnlijk zelfs hoger dan die van EMG, zeker als het gaat om myopathieën.

En wat de toekomst betreft? Ook de klinische neurofysiologie blijft streven naar eerdere, snelle, betrouwbare en niet-belastende diagnostiek voor alle patiënten met neuromusculaire aandoeningen, groot of klein, zenuw of spier. We houden u op de hoogte!

**ISNO als platform:
mail ons**

Actie is reactie

Wilt u uw mening over dit artikel delen met de achterban? Uw reactie plaatsen wij op de website, waar de discussie wordt voortgezet. Stuur een e-mail naar isno@isno.nl

**is dit de
stopper
die u
bedoelt**

Neuromusculaire aandoeningen en robotica

I.J.M. de Groot, A.C.H. Geurts, revalidatieartsen, afdeling Revalidatiegeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

18

Inleiding

Technische hulpmiddelen, die het functioneren van de mens ondersteunen, zijn niet meer weg te denken uit onze samenleving. Dit varieert van huishoudelijk apparaat tot vervoermiddel of communicatiemiddel. Zij vergroten onze functionele mogelijkheden en dit geldt in nog sterkere mate voor mensen met beperkingen in hun functioneren, zoals mensen met een spierziekte. In deze bijdrage willen wij kort stilstaan bij een aantal huidige mogelijkheden, maar ook ingaan op enkele toekomstige ontwikkelingen. Het is niet ons streven om in deze bijdrage alles omvattend te zijn, wel om de (schijnbaar) eindeloze mogelijkheden van de revalidatietechnologie aan te stippen.

Revalidatietechnologie die het functioneren overneemt

Elektrische rolstoelen zijn niet meer te weg te denken als technische hulpmiddelen ter vervanging van het lopend verplaatsen. De elektrische rolstoelen worden steeds geavanceerder en compacter. Trappen en hoge stoepen vormen nog belemmeringen, maar er zijn al prototypen van elektrische rolstoelen die dergelijke obstakels kunnen nemen¹.

Het rijden in een elektrische rolstoel biedt niet altijd even goed zicht op de weg en zijn obstakels. Elektronische navigatiesystemen (per satelliet en op de meter nauwkeurig) en systemen om obstakels te detecteren bestaan reeds, maar de toepassing in rolstoelen verkeert nog in een experimenteel stadium².

Andere besturingsmechanismen voor rolstoelen zijn in onderzoek: hoofdgestuurde rolstoelen bestaan reeds in prototypen³, maar ook door hersenactiviteit (EEG) aangestuurde rolstoelen behoren technisch tot de mogelijkheden.

Een ander bekend elektronisch hulpmiddel dat functioneren kan overnemen is de robotarm. De MANUS is in Nederland het bekendste voorbeeld⁴. Door meervoudige scharnierpunten (vergelijkbaar met de gewrichten in de eigen arm) kan men met de robotarm voorwerpen manipuleren, ofschoon nog niet vloeiend (met gevaar op bijvoorbeeld morsen bij het naar de mond brengen van een glas met inhoud). Het is bekend dat tijdens een natuurlijke beweging er een voortdurende coördinatie en afstemming tussen spieren en gewrichten plaatsvindt. Met elektronica en software is dit na te bootsen, hetgeen dus te verwachten

valt in de volgende generatie robotarmen.

Tevens wordt er onderzoek gedaan naar de toepassing van "haptic handgrips", waarbij er sprake is van feedback via computer tussen de gripper en het voorwerp (wat betreft grootte, zwaarte, consistentie)⁵.

Robots die huishoudelijke taken overnemen zijn reeds op de markt. Dit biedt uiteraard mogelijkheden voor mensen met functionele beperkingen. De aansturing van deze robots kan plaatsvinden via afstandbediening, stemgeluid en EEG⁶.

Revalidatietechnologie die het functioneren ondersteunt

Zowel voor de armfunctie als voor de beenfunctie bestaan orthesen en hulpmiddelen, die het bewegen van de ledematen elektronisch kunnen ondersteunen. Deze zijn niet specifiek ontwikkeld voor mensen met spierziekten, maar worden bijvoorbeeld getest voor mensen met een dwarslaesie of ten behoeve van de ruimtevaart. Toepassing voor ondersteuning van het lopen is slechts incidenteel geprobeerd. Voor de armfunctie zijn er reeds orthesen, die elektronische ondersteuning geven naast mechanische steun. Zo kan bij het oppakken van voorwerpen het gewicht van het voorwerp elektronisch gecompenseerd worden in de "veerkracht" van de armorthese, waardoor er geen extra spierkracht benodigd is⁷.

In hoeverre deze elektronische orthesen ook mogelijkheden bieden voor (onderhouds-) oefentherapie moet nog onderzocht worden. Zowel in de post-operatieve fase van orthopedische ingrepen als in de herstelfase van een beroerte worden nu reeds elektronisch gestuurde orthesen gebruikt, echter deze kennen nog een beperkte bewegingsvariatie.

Communicatiemiddelen

Elektronische communicatiemiddelen zijn reeds bekend in de revalidatie (zowel met toetsenbord als pictogrammen met 1-knopsbediening). Ook de toepassing van omgevingsbediening door stemgeluid is bekend (bijvoorbeeld van telefoon, computer, deuren, gordijnen en dergelijke). Met het steeds sneller worden van de computers en "zelf-lerende software" zou er in de toekomst een mogelijkheid kunnen zijn de verstaanbaarheid van patiënten met dysarthrie middels de computer spraaktechnisch te ondersteunen. In testfase zijn communicatiemiddelen die aangestuurd worden door EEG-activiteit.

Teletraining en teleconsulting

Met de huidige technieken is online communicatie, visueel en verbaal, zeer goed mogelijk. Dit biedt de mogelijkheid tot het monitoren en het aansturen van thuisstraining, maar ook voor het consulteren van experts.

Oefenen via de computer geeft tevens de mogelijkheid tot het toepassen van "virtual reality", waarbij gericht op een specifieke omstandigheid een opbouwend oefenprogramma kan worden doorlopen. Trainer en patiënt hoeven hierbij niet op dezelfde locatie te zijn⁸.

Nieuwe ontwikkelingen

Nieuwe ontwikkelingen zullen in eerste instantie dikwijls niet specifiek voor de mensen met functionele beperkingen worden ontwikkeld. Vooral in ruimtevaart en in het leger worden robots, robotorthesen en aansturingstechnieken ontwikkeld, die een spin-off kunnen hebben in de revalidatie. De patiënt met een spierziekte mag, technisch gezien, dus nog veel verwachten voor de toekomst. Anderzijds zullen financiële beperkingen revalidatietechnologische toepassingen in de praktijk begrenzen.

Literatuur

1. NN, Independence™ iBOT™ 3000 Mobility systeem: a stair-climbing wheelchair. Issues Emerg Health Technol 2004; 56: 1-4
2. Fiorette S, Leo T, Longhi S. A navigation system for increasing the autonomy and the security of powered wheelchairs. IEEE Trans Rehabil Eng 2000; 8: 490-498
3. Chen Y, Chen SC, Chen WL, Lin JE. A head orientated wheelchair for people with disabilities. Disabil Rehabil 2003; 25: 249-253
4. Driessen BJ, Evers HG, van Woerden JA. MANUS – a wheelchair-mounted rehabilitation robot. Proc Inst Mech Eng 2001; 253; 285-290
5. Yun MH, Cannon D, Freivalds A, Thomas G. An instrumental glove for grasp specification in virtual-reality based point-and direct telerobotics. IEEE Trans Syst Man Cybern 1997; 27: 835-846
6. Millan Jdel R, Renkes F, Mourino J, Gerstner W. Noninvasive brain-actuated control of a mobile robot arm by human EEG. IEEE Trans Biomed Eng 2004; 51; 1026-1033
7. Rahmat T, Ramanathan R, Stroud S, Sample W, Seliktar R, Harwin W, Alexander M, Scavina M. Towards the control of a powered orthosis for people with muscular dystrophy. Proc Inst Mech Eng 2001; 215: 267-274
8. Brisben AJ, Locker AD, Lathan C. Design evolution of an interactive robot for therapy. Telemed J E Health 2004; 10: 252-259

Toekomstige plaats neuromusculaire ziekten in opleiding tot neuroloog

A.R. Wintzen, neuroloog, LUMC, Leiden.

Goed 150 jaar geleden was alles nog eenvoudig. Bij een patiënt met een hinderlijke gegeneraliseerde spierzwakte was de diagnose ook nog duidelijk: "paralysis" als je in Engeland woonde, "paralyse" als je in Frankrijk woonde, enzovoort. De oorzaak was ook even duidelijk als vanzelfsprekend: ziekte van het ruggenmerg. Pas nadat men zowel het spierweefsel als het ruggenmerg onder het microscoop had gelegd, werd duidelijk dat het ruggenmerg vaak niets mankeerde, terwijl het spierweefsel een ravage liet zien. Het microscopisch onderzoek bracht zo de eerste kennisdoorbraak omtrent neuromusculaire ziekten teweeg. Daarnaast werden de klinische kenmerken, het klinisch beloop en de erfelijkheid intensief bestudeerd. In de loop van de vorige eeuw brachten de elektromyografie, de elektronenmicroscopie, de biochemie, de DNA-technologie, de immunologie, de bestudering van de streken van mitochondriën en nog veel meer, een waarlijk explosieve groei van kennis en inzicht teweeg. We hebben nu een grote berg totaal verschillende ziekten, die allemaal te zeldzaam zijn voor prompte herkenning, en ook nog te veel op elkaar lijken voor prompt onderscheid. Vele zijn ernstig, vele chronisch, geen onbelangrijk.

Er zijn geen hoogleraren in de neuromusculaire ziekten meer die niet dagelijks moeten opzoeken wat zij eigenlijk hadden moeten weten.

Neuromyoloog moet samenwerken

Zoiets heeft consequenties bij het plannen van een opleiding in het neuromusculaire vakgebied. Daarbij zijn een aantal overwegingen van belang.

De eerste heeft te maken met de vraag in hoeverre het vakgebied neuromusculaire ziekten eigenlijk nog binnen de neurologie thuishoort. Met andere woorden: waarom hoort er een neuroloog achter loket 1 van de neuromusculaire ziekten te staan?

De tweede betreft de immense omvang van het kennisareaal, dat ook nog een multidisciplinair karakter heeft.

Het antwoord op de eerste vraag is simpel: een neuroloog kan iets verstandigs zeggen over spierzwakte en over gevoelsstoornissen. Er is zwakte met vermoeibaarheid, met myotonie, met kramp, met (echte) fasciculaties, met lichte en ernstige atrofie, met hypertrofie, met pseudohypertrofie, zwakte in aanvallen, zwakte vanaf de geboorte, zwakte die alsmaar erger wordt, zwakte met pijn. Er is typi-

sche en atypische zwakte van oogleden en gelaat, van farynxmusculatuur, van respiratoire musculatuur. Al deze soorten zwakte moeten worden herkend en dat is uit een boek niet of nauwelijks te leren. Een soortgelijk betoog geldt de gevoelsstoornissen. De hier bedoelde vaardigheden, die zowel de anamnese als het lichamelijke onderzoek betreffen, vormen echter helaas een bedreigd gebied. Bedreigd door nonchalance, die te maken heeft met de beschikbaarheid van beeldvorming (waardoor neurologen veel minder vaak een zorgvuldig lichamelijke onderzoek doen) en mogelijk ook met overschatting van de reikwijdte van uitkomsten van elektro-neuro- en myografie (zoals b.v. bij dunnevezelneuropathie). Er is reden te denken dat opleiders zich onvoldoende realiseren dat hier een witte vlek op de kaart dreigt te ontstaan en wellicht al ontstaan is. Het probleem wordt nog versterkt door het snel uitdijen van het kennisareaal, dat lijkt op dat van een uitdijende stad: alle aandacht gaat uit naar de nieuwe wijken aan de rand, terwijl de oude binnenstad dreigt te verloederen. De binnenstad, die hier model staat voor de basisvaardigheden van het geoefende oor, het meedenkend verstand en het kritisch uitgevoerd lichamelijke onderzoek, kan niet vroeg genoeg worden gekoesterd en waar nodig gerestaureerd.

Het tweede probleem, dat van de snel toenemende omvang en het multidisciplinaire karakter van het kennisareaal, vergt een eigen aanpak. De grote omvang impliceert een door-dachte beperking van het te verwerven competentiepakket. De te maken keuzen zullen altijd omstreden blijven, maar de bittere noodzaak ervan zal het probleem helpen oplossen. Het multidisciplinaire karakter dwingt tot taakverdeling en samenwerking met derden in een strak georganiseerd verband.

Hoe gaat dit worden georganiseerd? Hier moet onderscheid worden gemaakt tussen het na te streven niveau van elke neuroloog en dat van een neuromyoloog. Ten aanzien van het eerste ligt er een taak bij de opleiders om te zorgen dat de basisvaardigheden voldoende prioriteit krijgen. Hopelijk zijn de nieuwe opleidingseisen aan het geobserveerde anamnese-gesprek en het lichamelijke onderzoek hierbij een steun in de rug, al zal dit door het grote aantal opgeleiden en de hoge werkdruk wel een probleem blijven. Voor de neuromyologen zou een stagerondje langs de verschillende opleidingscentra wel eens onthullend



kunnen zijn: bij de burens hebben ze altijd andere kneepjes beter onder de knie.

Ten aanzien van het samenwerken met andere disciplines en andere centra kan alleen gezegd worden dat de opleider ervoor moet zorgen dat die samenwerking en het bijbehorende geregelde overleg georganiseerd is. Niet het hoe doet er toe, maar het dat. Voor de neuromyologen daarentegen doet het hoe er natuurlijk alles toe, maar dat heeft met hun werkwijze te maken, niet met hun opleiding.

Neuromusculaire zorg in Nederland; wat is de rol van de verpleegkundige?

M. Huvenaars, verpleegkundige neuromusculaire ziekten, polikliniek NNG, UMCN St Radboud

N. de Goeijen, nurse practitioner neuromusculaire ziekten, UMC Utrecht

20

In 1997 is in het toen nog Academisch Ziekenhuis Groningen de eerste verpleegkundige neuromusculaire aandoeningen aangesteld. Op 23 juni 2005 kwamen in Utrecht alle verpleegkundigen samen die in de jaren daarna een dergelijke aanstelling gekregen hebben. Dit zijn er in totaal vijf afkomstig uit de neuromusculaire centra in Amsterdam, Nijmegen, Groningen, Utrecht en Rotterdam. Het wachten is nog op Maastricht en Leiden. De aanleiding in de diverse centra om verpleegkundigen aan te stellen en de functie-inhoud van deze verpleegkundigen is zeer divers. Eenduidigheid over wat de neuromusculaire zorg door verpleegkundigen inhoudt of hoort in te houden ontbreekt.

Huidige situatie

Op de afdelingen neurologie in de centra is de kennis en ervaring van afdelingsverpleegkundigen over neuromusculaire zorg wisselend en afhankelijk van het aantal en de soort neuromusculaire patiënten die men ziet. Het aantal klinische neuromusculaire patiënten is verhoudingsgewijs gering vergeleken met het aantal overige klinische neurologiepatiënten.

De inzet van de vijf gespecialiseerde verpleegkundigen is vooral poliklinisch. De inhoud van de functie, functiebenaming en beschikbare tijd verschillen sterk en beperken zich bij drie van de vijf tot patiënten met ALS. Taken op gebied van onderwijs, onderzoek en consulentschap worden ook wisselend ingevuld.

De basisopleiding voor verpleegkundige biedt onvoldoende kennis en vaardigheden om goede zorg te leveren aan neurologische patiënten. Om deze reden is de AVVV (Algemene Vereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden) samen met de NVNV (Nederlandse Vereniging voor NeurologieVerpleegkundigen) bezig met een beroepsdeelfprofiel voor de neurologieverpleegkundige. Dit beroepsdeelfprofiel vormt de basis voor de invulling van de vervolgopleiding maar de aandacht voor neuromusculaire aandoeningen hierin is gering. De NVNV heeft tot op heden nauwelijks initiatieven genomen om de neuromusculaire zorg op symposia en in vakblad meer aan de orde te laten komen.

Er is toenemende aandacht binnen de verpleegkundige discipline voor 'evidence based nursing'. Dat heeft



Achterste rij (vlnr): Isaïc Bos, Nienke de Goeijen, Patty Flamand
Voorste rij (vlnr): Hanneke Borger, Martha Huvenaars

tot gevolg dat ook voor het opzetten, uitvoeren en implementeren van onderzoeksresultaten ruimte moet komen. Voor de verpleegkundige zorg is echter maar een beperkte hoeveelheid wetenschappelijk bewijs beschikbaar en geïmplementeerd.

In de neuromusculaire centra wordt steeds meer topklinische en topreferente zorg gegeven. Het ALS-centrum Nederland en het Neuromusculair Expertise en Consultatie Centrum (NECC) kunnen als voorbeeld genoemd worden. Andere ontwikkelingen in de zorg zijn de verdergaande ambulantisering van de zorg en het ontstaan van zorglijnen en zorgketens. Ook neuromusculaire centra sluiten aan bij deze ontwikkelingen.

Gespecialiseerde verpleegkundigen kunnen zowel inhoudelijk bijdragen aan deze ontwikkelingen, maar dienen deze ook te vertalen naar directe zorg door verpleegkundigen. Dit betreft zowel kennisoverdracht als het vaststellen wat specifieke neuromusculaire zorg- en bestaansproblemen zijn en de hierbij behorende aandachtspunten in de zorg. Te denken valt aan ademhalingsproblemen, mobiliteitsproblemen, omgaan met een chronische neuromusculaire aandoening etc.

Samenvattend kan gesteld worden dat in willekeurig welke situatie de neuromusculaire patiënt zich bevindt, zij technisch kwalitatief hoogstaande

zorg nodig heeft maar ook ondersteuning en begeleiding bij het bereiken van adequaat zelfmanagement en kwaliteit van leven.

Functie verpleegkundig specialist neuromusculaire aandoeningen

De neuromusculair verpleegkundige biedt aan de patiënt en diens naaste onder meer begeleiding en specifieke kennis over ziekte, behandeling en verzorging. Zij maakt gebruik van ervaringskennis en waakt over de continuïteit van zorg.

Voor medeprofessionals biedt de neuromusculaire verpleegkundige onder meer kennis, coaching, voorlichting en instructie en levert ze een bijdrage aan de efficiëntie en effectiviteit van de zorg.

Binnen de gezondheidszorgorganisaties presenteert de neuromusculair verpleegkundige zich onder meer als expert en als ontwikkelaar en verspreider van protocollen en patiëntenbrochures.

Op het gebied van onderzoek draagt de neuromusculair verpleegkundige bij aan het verzamelen van data en is initiatiefnemer tot het uitvoeren van verpleegkundig onderzoek.

Dit artikel is ingekort. De volledige versie inclusief literatuur is te vinden op www.isno.nl.

Neuromusculair onderwijs in de opleiding tot basisarts

Overdaad schaadt en geeft geen baat

J.B.M. Kuks, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Ieder jaar starten cohorten van honderden studenten de opleiding tot basisarts. De redenen om aan deze studie te beginnen lopen uiteen. Hoezeer eenieder ook gemotiveerd mag zijn om uiteindelijk arts te worden, men zal hiervoor de kortste weg kiezen. Wie van Alkmaar naar Goes reist, gaat immers ook niet via Geleen. Weinig motiverende onderdelen van de opleiding en studiestof worden waar mogelijk overgeslagen, andere onderdelen worden zodanig bestudeerd dat toetsvragen die uit voorgaande jaren zijn overgeleverd, voldoende beantwoord kunnen worden op de afgesproken tentamendatum. Docenten willen anderzijds een goede opleiding garanderen door zo veel mogelijk onderwerpen aan de orde te brengen, waarbij verschillende opvattingen bestaan over het meestal vele dat belangrijk is en het veelal weinige wat geen bespreking behoeft.

Overdaad schaadt dan. Vele studenten doen maar te elfder ure in zo kort mogelijke tijd wat gevraagd wordt om een redelijk cijfer op de toets te krijgen, vervolgens is de verdwijncurve van de kennis stijl. De docent die het nakijken (direct en op lange termijn) heeft, is teleurgesteld over het resultaat van het studieproces dat met zo veel goede bedoelingen was opgezet.

Overdaad is overigens ook steeds minder mogelijk. Er vallen steeds meer feiten te vernemen (die niet alle van even duurzame betekenis zijn) en er worden steeds hogere eisen aan de vaardigheden van de dokter in gesteld. Zo valt er steeds meer op te leiden, maar er zijn natuurlijk grenzen waarbinnen een redelijke basisopleiding moet blijven.

Omgaan met kennis

Hier gaat het om een weerbarstig spanningsveld. Meer nog dan in de medische praktijk moet men kunnen omgaan met onzekerheid, want wat het beste voor het leerproces is, wat uiteindelijk wel en niet belangrijk is om te weten en te kunnen, wie zal dat zeggen?

Als coördinator van het Groninger medische curriculum is het mijn strategie geworden om essentiële studiestof zo strikt mogelijk te definiëren en duidelijkheid te geven aan de student wat er absoluut aan parate kennis – als grammatica bij een taal – vereist is. De overige studiestof is er dan om te gebruiken bij het uitwerken van praktijkgerichte problemen. Een dergelijke tweedeling wordt over ons gehele medische curriculum doorgevoerd in de tentamens die voor een deel met gebruik van referentiebronnen mogen worden afgelegd. Voor een deel is verwerven van kennis zo overgegaan in omgaan met kennis. Het is daarbij de bedoeling dat de student leert om kennis keer op keer te ontsluiten en adequaat te gebruiken in plaats van eenmalig een topprestatie op een toets te leveren. Hierdoor wordt de studie academischer en economischer. Het

is immers mogelijk om van meer stof kennis te nemen omdat er minder geïnternaliseerd hoeft te worden.

Raamplan

Probleem bij een dergelijke benadering blijft niet minder dan vroeger dat uitgemaakt moet zijn wat de student moet kennen en kunnen. Voor de klinische eindtermen is er een raamplan voor de basisopleiding tot arts (2001)*. Of deze lijst de juiste lengte en inhoud heeft gekregen is discutabel. Dystrophia myotonica had er bijvoorbeeld niet in bestaan, het tarsale tunnelsyndroom had kunnen vervallen, andere perifere zenuwletsels ontbreken ten onrechte. Dit raamplan moet met verstand gehanteerd worden. Minder dan vroeger moeten we de student, denk ik, confronteren met encyclopedische kennis over bepaalde aandoeningen. Het gaat er meer om dat de basisarts weet dat er verschil is tussen neurogene en myogene aandoeningen, wat precies positieve en negatieve symptomen van spier- en zenuwziekten kunnen zijn en welke daarvan te behandelen zijn, dat neurogene aandoeningen cellichaam, axon of myeline kunnen betreffen, wat een neuromusculaire-transmissiestoornis is, welke de belangrijkste oorzaken van

een verworven neuromusculaire aandoening zijn en welke aandoeningen tot acute problemen kunnen leiden.

Het raamplan voorziet verder niet in de vraag wat er aan basiswetenschappen aan de orde moet komen om een ziekte goed te kunnen benaderen. Is het bijvoorbeeld voor de basisarts noodzakelijk om de functie van het sarcoplasmatische reticulum te kunnen uitleggen? Wat moet de basisarts kunnen vertellen over elektromyografie? De komende jaren is het wat mij betreft de uitdaging om ook hier te komen tot een communis opinio.

Beperkte eisen

Overdaad schaadt. Wanneer de lat te hoog gelegd wordt moet aanpassing van examenregels uiteindelijk een voldoende rendement garanderen. Onder de studenten ontstaat een soort gemeenschappelijk absolutiegevoel, omdat toch niet aan de verwachtingen kan worden voldaan. Beter is het om strikt te blijven, de eisen aan de basisopleiding beperkt te houden, goed te definiëren en dan de gestelde grenzen te volgen opdat wát ter sprake komt ook lang onderwerp van gesprek kan blijven.

*<http://www.vsnunl/web/show/id=46742/langid=43>

Prinses Beatrix Fonds in beweging

R.R. de Jonge, onderzoekscoördinator Prinses Beatrix Fonds

In 2006 viert het Prinses Beatrix Fonds (PBF) zijn vijftigjarig jubileum. 2006 wordt hiermee een jaar van omzien naar de ontwikkeling op wetenschappelijk gebied in de afgelopen jaren. Successen die in het wetenschappelijk onderzoek behaald zijn, zullen - voor zover dat nog niet gebeurd is - publiek worden gemaakt. 2006 wordt verder vooral een jaar van vooruitkijken naar nieuwe mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek.



Het is het doel van het PBF om goed wetenschappelijk onderzoek mogelijk te maken en zo hulp te verlenen aan patiënten met chronische ziekten die leiden tot verlammingen en problemen met het bewegen. Verder moet het PBF zijn positie in de alsmear groeiende wereld van 'goede doelenland' in het oog houden. Het PBF heeft zich voorgenomen zijn positie als koepelorganisatie voor wetenschappelijk onderzoek op het terrein van ziekten die leiden tot chronische verlammingen, te versterken. Dit zijn aandoeningen van het centrale en/of het perifere zenuwstelsel en van het spierstelsel. Het wetenschappelijk onderzoek moet enerzijds gericht zijn op ziektemechanismen en behandeling en anderzijds op onderwerpen zoals verbeteringen van functie en van kwaliteit van leven. Daarnaast wil het PBF in de toekomst een rol gaan spelen in het opzetten van kenniscentra op het gebied van neuromusculaire ziekten en bewegingsstoornissen in Nederland. De multidisciplinair samengestelde Wetenschappelijke Advies Raad zal door een transparante werkwijze, die is geënt op de manier waarop ZonMw subsidies beoordeelt, proberen de beste onderzoeksvoorstellen te selecteren.

Kritische massa

Het Prinses Beatrix Fonds is de grootste derdegeldstroomgever in het neuromusculaire onderzoeksveld. Onderzoekers worden tegenwoordig steeds afhankelijker van deze geldstroom. Daarom ontvangt het PBF meer subsidieaanvragen voor wetenschappelijk onderzoek dan vroeger en dit betekent een zwaardere druk

op het fonds. Ook het bedrag dat per project wordt aangevraagd, is de afgelopen vijf jaar flink gestegen. Dat komt mede doordat de onderzoeksinstellingen een steeds hogere opslag vragen voor onderzoek dat door de derdegeldstroom wordt betaald. Het PBF blijft bij het eerder ingenomen standpunt om niet bij te dragen in deze kosten van overhead. Om een bijdrage te kunnen leveren aan zo veel mogelijk onderzoeksprojecten, heeft het bestuur van het PBF besloten het maximale subsidiebedrag vast te stellen op 250 duizend euro per project. Een nieuw initiatief in het jubileumjaar 2006 betreft de twee grote onderzoeksprijzen van 1,25 miljoen euro voor een neuromusculair onderzoeksvoorstel en een onderzoeksvoorstel op het gebied van bewegingsstoornissen. Deze prijzen zijn vergelijkbaar met programmasubsidies. Als het PBF voldoende middelen voor subsidiëring binnenkrijgt, is het mogelijk dat er in de toekomst meer van deze grote onderzoeksprijzen worden toegekend. Hiermee hoopt het PBF de kritische massa van onderzoeksgroepen in belangrijke onderzoeksvelden te versterken en samenwerking tussen verschillende onderzoeksdisciplines te bevorderen. Het PBF erkent dat deze ontwikkeling noodzakelijk is om mee te kunnen doen in een sterk competitief nationaal onderzoeksveld.

Goede naam

De kosten voor wetenschappelijk onderzoek worden niet alleen hoger, maar door verschillende ontwikkelingen wordt het voor het PBF ook moeilijker geld voor onderzoek te verwerven. Dat komt door de enigszins slechtere

economische omstandigheden, maar ook doordat het aantal nieuwe goede doelen sterk stijgt. Daarnaast zijn neuromusculaire ziekten soms minder herkenbaar dan andere ziekten, zoals kanker of dementie. Sommige goede doelenfondsen hebben ook een directere manier om zichzelf voor het voetlicht te brengen. Het PBF beraadt zich nog over een passend antwoord hierop. Voor het PBF is de kwaliteit van het gesubsidieerde wetenschappelijk onderzoek het belangrijkste criterium om de goede naam te behouden. Van de onderzoekers die door ons worden gesteund, zullen wij een grotere inzet gaan vragen om resultaten van het onderzoek meer bekendheid te geven in de buitenwereld. De Wetenschappelijke Advies Raad zal garant staan voor een transparant en overzichtelijk beoordelingssysteem waarbij toeneemend een beroep zal worden gedaan op buitenlandse referenten.

Uitdaging

Uit het bovenstaande blijkt dat 2006 voor het PBF en voor de onderzoekers die wij ondersteunen, een spannend jaar zal worden. Het PBF zal er alles aan doen om het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de neuromusculaire ziekten en de bewegingsstoornissen te subsidiëren. Wij dagen de neuromusculaire onderzoekers uit om vernieuwende onderzoeksvoorstellen in te dienen. De ervaringen van de afgelopen vijftig jaar geven ons voor de toekomst in dit opzicht voldoende vertrouwen.

Patiëntenbelang en onderzoek, van ontdekking tot verstrekking

P. Streng, directeur Onderzoek en ontwikkeling, Vereniging Spierziekten Nederland

Vanaf de oprichting van de vereniging in 1967 heeft de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) zich, naast de algemene belangenbehartiging, voorlichting, informatieverstrekking en lotgenotencontact ook ingezet op brede toegang tot diagnostiek en beschikbaarheid van specialistische zorg. Parallel daaraan onderkende de VSN al in de eerste jaren van haar bestaan het belang van het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek. Voor zeldzame aandoeningen als neuromusculaire ziekten is aandacht binnen het wetenschappelijk veld niet vanzelfsprekend. Fundamenteel onderzoek en de ontwikkeling van therapieën komen niet vanzelf op gang, zeker niet gezien het feit dat bij de ontwikkeling van medicijnen ook com-

merciële belangen een grote rol spelen. Bestuurders houden in de regelgeving lang niet altijd rekening met de specifieke problemen bij zeldzame aandoeningen. Denk bijvoorbeeld aan het totstandkomen van een EU-richtlijn voor 'multi centre clinical trials'. Zelfs wanneer de wetenschappelijke obstakels uit de weg geruimd zijn en er een nieuw medicijn beschikbaar komt, kunnen er problemen ontstaan over de vraag wie de vergoeding van het geneesmiddel gaat betalen. Als directe belanghebbenden menen patiënten, en de VSN als hun vertegenwoordiger, daarom een stimulerende en belangenbehartigende rol te moeten spelen. De VSN hanteert daarbij als belangenbehartiger op het gebied van het medisch wetenschappe-

lijk onderzoek de missie: *het versnellen van de weg van diagnose naar therapie*

Samenwerking

Waar gewerkt wordt met schaarse middelen en kennis is afstemming en samenwerking tussen alle betrokkenen, zowel nationaal als internationaal, van het grootste belang. Door de jaren heen is er in Nederland een bijzondere samenwerking tussen de VSN, het Prinses Beatrix Fonds (PBF) en het medisch wetenschappelijke veld ontstaan.

Het ISNO (Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek) speelt een centrale rol bij het stimuleren van nationale samenwerking tussen de academische centra. Artsen en

onderzoekers, al dan niet als medisch adviseur verbonden aan één van de veertien VSN-diagnosewerkgroepen, geven voordrachten op contactdagen van patiënten, schrijven artikelen voor nieuwsbrieven en fungeren waar nodig als vraagbaak. Onderzoekers benaderen de VSN met het verzoek haar leden te attenderen op de mogelijkheid deel te nemen aan onderzoek. De VSN werkt daar graag aan mee en in de praktijk blijkt de bereidheid tot deelname aan onderzoek onder VSN-leden groot te zijn. Het PBF maakt als stimulator en financier belangrijk en kansrijk wetenschappelijk onderzoek mogelijk.

Een belangrijke stimulerende rol op het gebied van de internationale afstemming en kennisuitwisseling tussen onderzoekers wordt ingevuld door het European Neuromuscular Centre (ENMC). In Europees verband zijn de VSN en het ENMC nauw betrokken bij de Europese lobby van de Association contre les Myopathies (AFM), de patiëntenorganisatie in Frankrijk, om neuromusculaire aandoeningen een plaats te geven in de laatste oproep voor aanvragen van projecten binnen het 6e kaderprogramma van de Europese Unie. Bij de vormgeving en de mogelijke uitvoering van het project hoopt ENMC de op haar lijf geschreven rol als *facilitator van research communication te kunnen invullen*.

Niet weg te denken

De VSN ziet zichzelf ook in de toekomst in de rol van wegbereider en begeleider in het traject 'Van ontdekking tot verstrekking'. Waar het onderzoek naar spierziekten in toenemende mate in internationaal verband wordt gedaan, zal de focus van de VSN ook nadrukkelijker op het buitenland gericht worden. Het in stand houden van een goede onderzoeksinfrastructuur, zowel nationaal

Mondiale samenwerking: ziekte van Pompe als model



De VSN is al vele jaren nauw betrokken bij het ontwikkelingstraject van Myozyme® voor de ziekte van Pompe. De VSN was betrokken bij het leggen van de eerste contacten tussen de onderzoekers en de industrie. De VSN realiseerde zich dat schaalvergroting noodzakelijk was

en richtte de International Pompe Association (IPA) op. Een mondiaal samenwerkingsverband tussen nationale organisaties van Pompepatiënten. Bij het ontwikkelingstraject van Myozyme® verzorgt de IPA de wereldwijde verstrekking van informatie over trials en het verloop van het registratietraject. De VSN voerde lobby bij politiek en overheid voor een goede vergoedingsregeling, maar stond ook op de bres toen dierenactivisten actievoerden tegen het gebruik van genetisch gemodificeerde konijnen. Samen met de IPA helpt de VSN bij het zoeken naar deelnemers aan trials. Zo lukte het bijvoorbeeld een patiëntje uit Peru binnen tien dagen na haar geboorte te includeren in de trial in de Verenigde Staten. In nauwe samenwerking met de onderzoeksgroep in het Erasmus MC ontwikkelde de IPA de *International Pompe Questionnaire*, die vervolgens werd verspreid onder haar leden. De informatie die deze studie opleverde, en nog steeds oplevert, is weer van belang in het registratietraject van Myozyme®. Op deze manier leveren patiënten daadwerkelijk een bijdrage aan de ontwikkeling van een medicijn.

als internationaal, het bevorderen van de uitwisseling van kennis tussen onderzoekers, het onder de aandacht brengen van neuromusculaire aandoeningen bij alle partijen die een rol spelen bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën, het samenbrengen van zo veel mogelijk patiënten ten behoeve van onderzoek, de inbreng van het patiëntenperspectief, en dan niet alleen op gebied van de ethiek, maar

ook door het inbrengen van onderzoeksvragen, patiënten op de hoogte houden van ontwikkelingen binnen het onderzoek en het waar mogelijk wegnemen van belemmeringen die de ontwikkeling van nieuwe therapieën vertragen zijn voor de VSN activiteiten die niet meer weg te denken zijn in haar rol als belangenbehartiger van neuromusculaire patiënten.

Actuele zaken

Stichting ISNO, nieuwe naam voor hetzelfde actieve netwerk

Om onderzoek naar en zorg voor mensen met een neuromusculaire ziekte op een hoger plan te tillen is in 1986 de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten opgericht, een samenwerkingsverband tussen patiënten (Vereniging Spierziekten Nederland, VSN), artsen/onderzoekers, werkzaam op het gebied van neuromusculaire ziekten en het belangrijkste derde-geldstroomfonds op het gebied van neuromusculaire ziekten, het Prinses Beatrix Fonds. In 1993 is het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) geformeerd, dat zorgdraagt voor de voorbereiding en de uitvoer van het beleid van de stichting.

Op 4 maart 2005 heeft het bestuur de twee genoemde gremia formeel samengevoegd door de naam van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten statutair te wijzigen in Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO), afgekort Stichting ISNO. De statutenwijziging is tevens aangegrepen voor het verwerven van een artikel-24-status voor de Successiewet, zodat over legaten niet meer dan acht procent belasting betaald hoeft te worden

Actief netwerk

Het ISNO heeft in de afgelopen twaalf jaar met een minimale bureaube-

zetting van ruim 1 fte veel bereikt en een groot netwerk opgebouwd. Inmiddels is evident dat de activiteiten van ISNO in een duidelijke behoefte voorzien, dat ISNO een bindende kracht heeft en dat ISNO door onderzoekers regelmatig wordt gevraagd om coördinerende activiteiten uit te voeren - kortom een "spilfunctie" vervult in neuromusculair Nederland. De bereidheid vanuit het veld om pro deo bij te dragen aan activiteiten van ISNO is groot en getuigt van waardering.

Stichting ISNO wil in de komende jaren haar spilfunctie behouden en anderzijds nieuwe initiatieven ontplooiën om het verkorten van de weg naar therapie en het verbeteren van de zorg te verwezenlijken. Slechts vernieuwen doet behouden.

Hoogleraar ALS

Met ingang van 1 juli 2005 bekleedt dr. Leonard van den Berg de leerstoel Experimentele Neurologie aan de Universiteit Utrecht.

De leerstoel Experimentele Neurologie werd opnieuw ingesteld om het translationele onderzoek naar amyotrofische lateraal sclerose in Nederland te versterken. Er is al geruime tijd nauwe samenwerking tussen de afdeling Neuromusculaire Ziekten in het Universi-

tair Medisch Centrum Utrecht en de groep van prof. dr. Marianne de Visser in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Leonard van den Berg is coördinator van het ALS-Centrum Nederland, dat is gevestigd in het AMC en het UMC Utrecht. Inmiddels wordt ongeveer de helft van de Nederlandse patiënten met ALS in dit centrum gezien. Het streven van dit centrum is ook te komen tot standaardisering van de zorg

voor deze patiënten in Nederland.

Leonard van den Berg kwam in 1988 als één van de eerste AGIKO's in Nederland in Utrecht in opleiding tot neuroloog. Hij promoveerde op 5 april 1995 bij prof. dr. J.H.J. Wokke en prof. dr. T. Logtenberg op het proefschrift "The immune response to glycoconjugates in peripheral neuropathy". Van 1997 tot 2002 was hij Akademie-Onderzoeker van de KNAW.

24

Ter herinnering aan Herman F.M. Busch Gouda, 21 augustus 1929 - Voorburg, 21 januari 2005

P.A. van Doorn, C.J. Höweler, F.G.I. Jennekens, M.C.B. Loonen, H.R. Scholte

Prof. dr. H.F.M. Busch - voor velen van ons 'Herman' - studeerde geneeskunde in Leiden. Na zijn doctoraal examen werd hij assistent en later wetenschappelijk ambtenaar op de afdeling Neuroanatomie (hoofd W.J.C. Verhaart). Hij promoveerde in 1961 cum laude op een studie over zenuwbanen in de hersenstam van de kat. Tegen de verwachting in koos hij geen anatomicarrière, maar vervolgde hij daarna zijn medische studie. In 1966 werd hij geregistreerd als neuroloog. Na eerst een jaar stafflid te zijn geweest van de afdeling Neurologie van het Leidse Academisch Ziekenhuis, stapte hij in 1967 over naar de Medische Faculteit Rotterdam waar hij wetenschappelijk hoofdmedewerker bij de afdeling Neurologie werd, eerst onder J.W. ter Braak en daarna bij Arthur Staal. In 1980 werd hij benoemd tot hoogleraar neurologie. Hij kon goed college geven en blonk uit bij klinische demonstraties. Hij had groot gezag als diagnosticus en een indrukwekkend klinisch waarnemingsvermogen. Daardoor kwam hij in de loop der jaren een lange reeks van zeldzame ziekten op het spoor.

Vanaf ongeveer 1970 gaf hij in het bijzonder aandacht aan spierziekten. Hij zette een enzymhistochemisch laboratorium op bij de afdeling Pathologie, hij bekwaamde zich in de elektronenmicroscopie en begon samen te werken met de afdeling Klinische Genetica. Herman hield in de loop der jaren talloze voordrachten over zeer verschillende spierziekten en droeg veel bij aan onderzoek van anderen, door het beschikbaar stellen van gegevens.

Herman als klinisch onderzoeker

Op voorstel van Herman begon Chris Höweler in 1973 zijn promotieonderzoek over myotone dystrofie. Herman formuleerde de problematiek: hoe is de overerving en hoe zit het met de kindervorm van myotone dystrofie. Het antwoord moest vooral komen uit stamboomonderzoek. In 1975 hield Herman mede namens Chris een voordracht waarin hij meldde dat bij het onderzoek van de eerste twee families anticipatie was gevonden. Geen van de genetici in de zaal reageerde. Met het verschijnen van 'Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction' van C.J. Höweler, H.F.M. Busch, J.P. Geraedts, M.F. Niermeijer, A. Staal (Brain 1989; 112:779-797) gebaseerd op een grote studie in vele families, werd het fenomeen van de anticipatie opnieuw onder de

aandacht gebracht, maar pas na de ontdekking van de genetische instabiliteit van het betrokken gen in 1992, werd het algemeen geaccepteerd.

Christa Loonen was in 1971 vanuit Nijmegen naar Rotterdam gekomen om de kinderneurologie op te zetten. Ze had bijzondere belangstelling voor lysosomale ziekten en zocht een proefschriftonderwerp. Samen met Herman was ze aanwezig in Amsterdam bij een voordracht over de ziekte van Pompe. Daar zag ze voor het eerst elektronenmicroscopische opnamen van de glycogeenstapelings. Ze was erg onder de indruk en fluisterde tegen Herman: 'Het wordt Pompe'. Vanaf die tijd deed hij in dat onderzoek mee en diagnosticeerde de adulte en de infantiele vorm van de ziekte in één familie. Bij Christa's promotiefeest trad hij op met een grandioze act als Pater Acide Maltase.



Herman deelde en stimuleerde vanaf 1972 de belangstelling van Jasper Scholte voor mitochondriën en participeerde in Jaspers projecten door het nemen en bestuderen van spierbiopten voor onderzoek van de oxydatieve fosforylering en door het meeschrijven van artikelen. Herman, Frans en Jasper organiseerden in 1980 een succesvol tweedaags symposium over mitochondriën en spierziekten in Rotterdam. De bijdragen verschenen een jaar later in het boek 'Mitochondria and muscular diseases' ('Editors': H.F.M. Busch, F.G.I. Jennekens, H.R. Scholte, Beetsterzwaag, Mefar) dat door de recensent van Brain 'essential reading' werd geacht. In dat boek was een artikel opgenomen over een patiënte met limb-girdle syndroom en complex-I-deficiëntie (H.F.M. Busch, H.R. Scholte, W.F.M. Arts, I.E.M. Luyt-Houwen, A mito-

chondrial myopathy with a respiratory chain defect and carnitine deficiency). Met deze patiënte begon de exploratie van mitochondriale ziekten in Rotterdam.

Herman hoorde van zijn arts-assistent Andrew Maas over de succesvolle behandeling met plasmaïnfusies van patiënten met thrombotische thrombocytopenische purpura, en besloot dat ook te proberen bij een patiënt met chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie. Het opvallend gunstige effect beschreven zij in 1981 met Cees van der Heul (N. Engl. J. Med. 1981;305:344). Over een soortgelijke patiënt met dezelfde gunstige reactie rapporteerde Herman in 1982 op het internationale neuromusculaire congres in Marseille. Deze successen resulteerden, na systematische onderzoeken door Frans van der Meché, Pieter van Doorn en Rien Vermeulen, in de behandeling van inflammatoire neuropathieën met gammaglobulinen, zoals we die tegenwoordig kennen.

Herman als gastheer van de Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub

Hij functioneerde ongeveer 15 jaar als gastheer van de Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub, die hij samen met Frans Jennekens had opgericht en stelde de programma's samen, geholpen door zijn secretaresse Carla Thooft-Schlemper. Bijna al die jaren was de diagnostiek van zeldzame ziektebeelden, vooral via de histopathologie, hoofdonderwerp op de bijeenkomsten die vooral in Rotterdam werden gehouden omdat daar spiercoupes, felloos door Herman gemicroscopiseerd, op monitoren konden worden bekeken.

De overdracht van zijn werk en afscheid

Herman introduceerde Pieter van Doorn in de kliniek en de histopathologie van de neuromyologie en gaf John van Swieten grote stambomen van families met erfelijke ataxieën. Op 2 september 1994 presenteerde hij zijn afscheidscollege met de titel 'Het begon bij Duchenne'. Daarvoor was een

afscheidssymposium georganiseerd over de betekenis van Herman Busch als 'Spierenman', waarbij vele vrienden een korte voordracht hielden. Na zijn afscheid kwam hij nog enkele jaren meerdere keren per week naar Dijkzigt om samen met Pieter van Doorn patiënten te zien en spierbiopten te beoordelen.

Het deed Herman genoeg dat veel van zijn klinische observaties later werden 'bekroond' door mutatieonderzoek, waardoor hij als auteur doorleeft in de 21ste eeuw.

Herman als mens

Herman was bijzonder door zijn fijne tact en hoffelijkheid, zijn waarnemings- en inlevingsvermogen, het vertrouwen dat hij gaf en ontving en zijn bescheidenheid. Hij was eerder richting- dan leidinggevend, eerder stimulerend dan dominerend. Hij las veel, was goed in het signaleren van nieuwe belangrijke ontwikkelingen en stond altijd open voor samenwerking. Hij was opgewekt, belangstellend, zeer bekwaam in zijn vak en geliefd bij zijn collegae en medewerkers.

Onderzoek: Proefschriften en voordrachten

Samenvattingen van recent verschenen proefschriften

A.M. Aartsma-Rus: Development of an antisense-mediated exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy – making sense out of nonsense

Leiden, 10 februari 2005

Promotor: G.J.B. van Ommen

Zowel de ernstige Duchenne als de mildere Becker spierdystrofie wordt veroorzaakt door mutaties in het dystrofine-gen. Dystrofine vervult een brugfunctie tussen het celskelet en de membraan in spiervezels. Duchennepatiënten hebben een mutatie die de genetische code verbreekt, waardoor dystrofine en dus de brugfunctie verloren gaan. Bij Beckerpatiënten veroorzaakt de mutatie de genetische code niet, waardoor er een (deels) functioneel dystrofine gemaakt kan worden, ondanks dat het in het midden een stuk mist.

Onze therapie heeft als doel de genetische code in Duchennepatiënten te herstellen door tijdens de pre-mRNA-splicing een exon te skippen. Zo kan een deels functioneel dystrofine-eiwit geproduceerd worden en kan het ernstige Duchennefenotype worden omgezet in een milder Beckerfenotype. 'Exon skipping' kan worden geïnduceerd door antisense oligonucleotides (AON's). Dit zijn synthetische stukjes RNA die specifiek binden aan een exon en zo de splicingsignalen van het exon maskeren voor de 'splicing machinery'.

In dit proefschrift worden AON's

beschreven waarmee twintig verschillende dystrofine-exonen kunnen worden geskippt in gekweekte spiercellen. Het skippen van deze exonen kan toepasbaar zijn voor bijna 70 procent van alle Duchennepatiënten. Tevens is in gekweekte spiercellen van tien verschillende Duchennepatiënten aangetoond dat na AON-behandeling de beoogde exonen worden geskippt en dystrofine geproduceerd wordt door 75 procent van de cellen. Ook in DMD muismodellen is specifieke exon skipping geïnduceerd na intramusculaire AON-injecties. In een muismodel dat het menselijke dystrofine-gen bevat, kunnen mens-specifieke AON's in vivo getest en geoptimaliseerd worden. Een 'first-in-man'-studie voor deze veelbelovende therapie is gepland voor het einde van 2005.

C.P.W. Geleijns: Immunogenetische polymorfismen in het Guillain-Barré syndroom

Rotterdam, 18 mei 2005

Promotor: P.A. van Doorn

Het Guillain-Barré syndroom (GBS) is een ernstige aandoening waarbij door schade aan de zenuw de spieren van patiënten ernstig verlamd kunnen raken. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat voorafgaande aan de verlamningsverschijnselen er meestal een infectie optreedt (veelal een buikgriep of verkoudheid). De verwekkers van deze infecties zijn veel voorkomende bacteriën en virussen die slechts bij

een klein aantal mensen GBS veroorzaken. Het doel van dit proefschrift was om te bekijken of bepaalde mensen vatbaarder zijn voor het krijgen van GBS of voor het ontwikkelen van ernstige verlamningsverschijnselen. Eén van de mogelijkheden om dit te bestuderen is het in kaart brengen van erfelijke factoren. In het proefschrift worden twaalf families beschreven waarin meer dan één persoon GBS heeft gehad. Dit aantal is uniek en is suggestief voor een bijdrage van erfelijke factoren aan het ontstaan van GBS. Daarnaast is een aantal associaties gevonden tussen bepaalde genetische variaties (genpolymorfismen) en de ernst van de spierzwakte. Deze bevindingen zijn van belang om beter te kunnen begrijpen welke factoren bijdragen aan de ontwikkeling van ernstige vormen van GBS en kunnen in de toekomst mogelijk leiden tot een betere voorspelling van de ernst van de ziekte en tevens consequenties hebben voor de therapie.

H.J. Schelhaas: Erfelijke aandoeningen van de kleine hersenen

Nijmegen, 16 juni 2005

Promotors: H.P.H. Kremer en M.J. Zwarts

De patiëntengroep die lijdt aan een erfelijke aandoening van de kleine hersenen (cerebellum) is zeer heterogeen. De overeenkomst in deze groep is het verschijnsel ataxie (taxi: orde): het ontbreken van geordende spraak,

schrift en beweging. Er zijn een aantal genen bekend die een erfelijke aandoening van de kleine hersenen kunnen veroorzaken. In dit proefschrift gaan we op zoek naar een nieuw gen. Het gen wordt niet gevonden, maar wel het gebied op het erfelijk materiaal waar dit gen ongeveer moet zitten (locus). Dit locus wordt erkend als spinocerebellaire ataxie type 19 en recent onderzoek suggereert dat SCA19 niet alleen voorkomt in Nederland, maar wellicht ook in China. Verder gaat het proefschrift in op een aantal klinische en pathofysiologische aspecten van deze groep van aandoeningen waarbij duidelijk wordt dat niet alleen het centrale zenuwstelsel (met onder meer de kleine hersenen) maar ook het perifere zenuwstelsel (motorische voorhoorn, spinale ganglion, perifere zenuwen en de neuro-

musculaire overgang) in het ziekteproces zijn betrokken.

Het proefschrift wordt afgesloten met praktische stroomschema's die tot doel hebben de aanvullende diagnostiek zodanig te structureren, dat zowel overtollige diagnostiek als lacunes in de diagnostiek bij deze patiëntengroep kunnen worden voorkomen.

Andere verschenen proefschriften

A.R. Schreuders: Muscle strength measurements of the hand
Rotterdam, 24 november 2004

Promotors: H.J. Stam, S.E.R. Hovius
www.erasmusmc.nl/rehabilitation/

[files/thesis--schreuders.pdf](#)

M.J.H. Coenen: Assembly of the oxidative phosphorylation system
Nijmegen, 24 maart 2005
Promotors: J.A.M. Smeitink, J.M.F. Trijbels

P.W. Wirtz: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Clinical, epidemiological and immunological studies

Leiden, 7 november 2005
Promotor: A.R. Wintzen

H.L.D. Horemans: Pyridostigmine treatment in postpoliomyelitis syndrome

Amsterdam VU, 21 november 2005

Promotors: F. Nollet, G.J. Lankhorst

Drie Leidse proefschriften over FSHD

S.M. van der Maarel, universitair hoofddocent, Centrum voor Humane en Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) is een erfelijke spierziekte waarbij eerst de spieren in het aangezicht, de schouders en de bovenarmen verzwakken en uiteindelijk soms verdwijnen. In Nederland lijden ongeveer 800 mensen aan FSHD. FSHD wordt veroorzaakt door een verandering in het DNA op chromosoom 4. Op het uiteinde van dit chromosoom ligt de gerepeteerde structuur D4Z4 die kan variëren van 11 tot 100 eenheden. FSHD-patiënten dragen een gerepeteerde structuur van 1 tot 10 eenheden op een van hun chromosomen 4. De afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum en de afdeling Neurologie van het Universitair Medisch Centrum Nijmegen doen gezamenlijk onderzoek naar het ontstaan en de behandeling van FSHD. In dit kader zijn in 2005 drie promovendi aan de Universiteit van Leiden gepromoveerd. Dit onderzoek werd uitgevoerd onder leiding van de promotors prof. dr. Rune Frants (LUMC) en prof. dr. George Padberg (UMCN) en co-promotor dr. ir. Silvère van der Maarel (LUMC).

Op 17 april 2005 promoveerde mw. dr. Petra van Overveld op haar proefschrift *'Genetic and epigenetic studies of the FSHD-associated D4Z4 repeat'*. Haar onderzoek richtte zich vooral op de consequenties van de verkorting van de gerepeteerde structuur voor specifieke biochemische modificaties van het DNA, met name DNA-methylatie. DNA-methylatie speelt een belangrijke rol in het inpakken van

het DNA en daarmee de toegankelijkheid van het DNA voor eiwitten die betrokken zijn bij de regulatie van de expressie van genen. Zij toonde onder meer aan dat door de verkorting van D4Z4 het DNA op chromosoom 4 minder gemethyleerd is, dus meer openstaat voor genexpressie van genen, gelegen in dit deel van het chromosoom. Bovendien kon zij aantonen dat sommige tot dan toe genetisch onverklaarde FSHD-patiënten ook deze verminderde methylatie op chromosoom 4 laten zien. Dit bevestigt niet alleen de diagnose van FSHD in deze patiënten, maar geeft ook aan dat verminderde methylatie van het uiteinde van chromosoom 4 een belangrijke rol speelt in het ziekteproces. Deze studie is afgelopen jaar bekroond met de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten 2004.

Op 17 mei 2005 promoveerde mw. dr. Silvana van Koningsbruggen op haar proefschrift *'Characterization of FSHD candidate genes. Functional analysis of FRG1'*. In haar werk concentreerde zij zich voornamelijk op een gen dat gelegen is op het uiteinde van chromosoom 4 en dat mogelijk in FSHD-patiënten verhoogd tot expressie komt. Dit gen heet FRG1. Zij toonde onder meer aan dat het eiwit wat van dit gen wordt afgelezen, zich bevindt in specifieke kernstructuren in de cel die betrokken zijn bij de vorming en bewerking van RNA. RNA is een intermediair molecuul tussen DNA en eiwit: een gen wordt afgelezen in de vorm van RNA, dat ver-

volgens weer wordt vertaald in een eiwit. Bovendien lijkt dit eiwit zwak opgereguleerd te zijn in spieren van FSHD-patiënten. Functionele studies naar dit soort genen en hun eiwitproducten zijn essentieel voor een beter begrip van het ontstaan van FSHD. Haar onderzoek heeft een stevig fundament gelegd voor de verdere studie naar de rol van dit eiwit in het ontstaan van FSHD.

Tenslotte promoveerde dr. Richard Lemmers op 15 juni op zijn proefschrift *'Rearrangements within the facioscapulohumeral muscular dystrophy locus: mechanism, timing and consequences'*. Zijn onderzoek richtte zich voornamelijk op het mechanisme waarmee en het moment waarop de gerepeteerde structuur in FSHD-patiënten verandert. Hij liet onder meer zien dat in vele nieuwe patiënten de mutatie pas na de bevruchting heeft plaatsgevonden, waardoor deze mensen een mix van gezonde en zieke cellen dragen. Daarnaast liet hij in verschillende studies nieuwe en meer complexe veranderingen aan de gerepeteerde structuur in FSHD-patiënten zien. Hierdoor konden de minimale genetische eisen die nodig zijn voor het ontwikkelen van FSHD, verder aangescherpt worden. Bovendien kon de diagnose van FSHD in deze patiënten bevestigd worden, hetgeen eerder niet mogelijk was. Zijn studies hebben daarmee ook een zeer belangrijke bijdrage geleverd aan de verbetering van de DNA-diagnostiek in FSHD.

Goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek neuromusculaire ziekten Prinses Beatrix Fonds

Door de Wetenschappelijke Advies Raad en het bestuur van het Prinses Beatrix Fonds goedgekeurde aanvragen 2005

Universitair Medisch Centrum Utrecht

L.H. van den Berg en J. Veldink

De bepaling van genen en omgevingsfactoren die ten grondslag liggen aan het ontstaan en het beloop van Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) in de Nederlandse bevolking

Leids Universitair Medisch Centrum

S.M. van der Maarel

Karakterisatie van het spiermembraan herstel complex

Universitair Medisch Centrum St. Radboud

D.G. Wansink en B. Wieringa

RNA-eiwit aggregaten als pathogene stressor in Myotone Dystrofie



Academisch Medisch Centrum en VUmc

F.M. Vaz

De rol van cardiopiline en andere fosfolipiden in mitochondriale ziekten

Universitair Medisch Centrum St. Radboud

R.J.T. Rodenburg

Moleculaire consequenties van mitochondriële dysfuncties: identificatie van nieuwe biomarkers voor mitochondriële ziektes

Samenvatting in leken taal 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 leken taal 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 leken taal van gefinancierde onderzoeken op zijn website (www.beatrix.nl).

Boek- en webbesprekingen

Myology, third edition, Andrew G. Engel Clara Franzini-Armstrong, editors

Boekbespreking door E. Brusse, neuroloog, PBF-fellow neuromyologie,
Erasmus MC Rotterdam

De derde editie van het tweedelig naslagwerk 'Myology' verschijnt tien jaar na de voorgaande versie. In de introductie beschrijven de editors Engel en Franzini-Armstrong het snel groeiend inzicht op het gebied van de myologie het afgelopen decennium. Hiermee verandert ook de patiëntenzorg, met veel meer differentiatie in diagnostiek en genetisch advies en hoopvolle therapeutische ontwikkelingen. De derde editie is dan ook met recht gereviseerd te noemen. Er zijn bovendien acht nieuwe hoofdstukken toegevoegd: onder meer over de extra-oculaire spieren, immunologische mechanismen en dystrofie-geassocieerde cardiomyopathiën.

Het naslagwerk is opgedeeld in drie delen. De basale ontwikkeling, structuur en functie van de spier, tot op atoomniveau, wordt in de eerste sectie (H1-24) besproken. In rijk geïllustreerde hoofdstukken passeren moleculaire en elektrofysiologische

principes van spiervezel, ionkanaal en neuromusculaire overgang de revue. De uitdaging om de complexe materie leesbaar te houden is over het algemeen wel geslaagd. De illustraties dragen hier zeker toe bij en ook de tabellen die een overzicht bieden op de snel uitbreidende nomenclatuur (bijvoorbeeld tab. 7-1 over de sarco-meer-eiwitten).

Het tweede deel (H25-33) behandelt de algemene benadering van neuromusculaire aandoeningen. Lichamelijk, elektrofysiologisch en radiologisch onderzoek komen uiteraard aan de orde. Illustratief en bruikbaar voor myologen zijn de hoofdstukken over histologisch en ultrastructureel onderzoek van het spierbiopt. Het nieuwe, toegankelijke hoofdstuk over immunologische mechanismen bij spierziekten heeft toegevoegde waarde, evenals het hoofdstuk over de toepassing van de moleculaire genetica in de myologie.

De verschillende neuromusculaire

aandoeningen worden besproken in deel 3 (H34-70).

Elk ziektebeeld wordt in een vrij vast stramen besproken: historisch perspectief, kliniek, aanvullende diagnostiek (laboratorium, elektrofysiologie, pathologie en genetica), pathogenese, differentiaaldiagnose en therapie/begeleiding. Voor de kliniek geeft dit veel praktische en relevante achtergrondinformatie. Ook dit deel is veelvuldig en mooi geïllustreerd. De snel uitbreidende genetische en moleculaire informatie is gelukkig vaak weer in tabelvorm samengevat. Via het register is verder ook goed toegang te vinden tot tabellen met differentiaaldiagnostische overwegingen (bijvoorbeeld tabel 63-5 met de differentiaaldiagnose van spierpijn of tabel 36-4 waarin kliniek van PROMM (Proximal myotonic myopathy, een nieuwe diagnose sinds de vorige editie) wordt vergeleken met myotone dystrofie.

Per ziektebeeld wordt beknopt in-

gegaan op de huidige therapeutische opties. Ook nieuwe ontwikkelingen, zoals genterapie bij Duchenne, worden genoemd. Behandeladviezen zijn er wel, uitgebreide strategieën passen begrijpelijkerwijs niet zozeer in het concept van een naslagwerk. De prognose wordt helaas niet altijd uitgebreid besproken.

Al met al is de derde editie van 'Myology' een zeer compleet en klinisch bruikbaar naslagwerk, dat voor neurologen van harte wordt aanbevolen.

ISNO als platform: mail ons

Actie is reactie

Wilt u uw mening over dit artikel delen met de achterban? Uw reactie plaatsen wij op de website, waar de discussie wordt voortgezet. Stuur een e-mail naar isno@isno.nl

Bespreking website Neuromuscular Disease Center, Washington University, St. Louis MO USA (<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular>)

J.H. Veldink, arts-assistent neurologie, UMC Utrecht.

Wat is eigenlijk de boodschap van deze website? De website van prof. Alan Pestronk van de Washington University School of Medicine in St. Louis is een erg uitgebreide website. Helaas is het eigenlijk onduidelijk wie nu precies de doelgroep is en wat het doel is van de aangeboden informatie.

Vorm

Als men de eerste pagina bekijkt dan valt meteen op dat er diverse manieren zijn om te navigeren door de website. Na enig heen en weer klikken blijkt dat het eigenlijk om dezelfde pagina's gaat, dus dat deze meerdere navigatiemenu's in feite overbodig zijn en zelfs verwarrend.

Verder valt op dat de informatie in telegram-stijl wordt aangeboden zonder volle zinnen. De informatie mist letterlijk zijn "context". Daarbij zijn de pagina's gelaagd opgebouwd, wat betekent dat in één pagina, vele woorden als hyperlink dienen naar een volgende pagina. Het gevolg is dat men na 2-3 keer doorklikken in feite de originele

pagina kwijt is geraakt en men verdwaald is.

De doelstelling zal dan ook niet zijn het geven van duidelijke overzichtsverhalen over diverse neuromusculaire aandoeningen, maar het fungeren als een database waarin neuromusculaire termen opgezocht kunnen worden. Er zijn dan ook meerdere manieren om te zoeken: een alfabetische index en een open zoekveld. Bij de index valt overigens direct op hoe neuromusculair breed de informatie is.

Inhoud

Wat de inhoud betreft lijkt het een in mijn ogen zeer complete database. Als ik de informatie over ALS bekijk, dan staat daar zeer recente en specifieke informatie bij. Wel valt dan op dat zonder behoorlijke voorkennis veel informatie door het gebrek aan context moeilijk te plaatsen is. Veel zaken die nog min of meer omstreden zijn wat betreft de etiologie bijvoorbeeld, staan hier gewoon als gegeven opgesomd.

Verder is het een prachtige website

om veel voorbeelden te bekijken van diverse immunohistochemische preparaten van spier- en zenuwbiopten, EMC's (de- en incrementie, fibrillaties etc.), en foto's van patiënten met diverse neuromusculaire aandoeningen. Met een juiste bronvermelding zijn deze handig om te gebruiken bij presentaties.

Onder het kopje "subcellular" staan mooie illustraties en filmpjes om basale, pathofysiologische principes uit te beelden zoals: mitochondria en mitochondriële stoornissen, ion-kanalen en channelopathiën, myeline en demyeliniserende stoornissen etc.

Database

Kortom: de "Pestronk-website" is een rijke database van informatie, foto's, filmpjes en illustraties, waarbij een gerichte zoekactie vooraf nodig is om niet te verdwalen. Voor overzichtsverhalen kan men beter terecht op <http://www.emedicine.com/neuro/index.shtml>, of <http://www.isno.nl/sorteer/ziekten.php>, en eventueel www.uptodate.com.

Na- en bijscholing

Symposium Nieuwe klinische en therapeutische inzichten

C.S.M. Straathof, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Op vrijdag 14 januari 2005 vond de Boerhaave cursus "Nieuwe klinische en therapeutische inzichten binnen de neuromusculaire aandoeningen" plaats in Leiden onder voorzitterschap van Jan Verschuuren en Karin Faber.

De dag werd geopend door Anneke van der Kooij en Oebo Brouwer namens de werkgroep die recent de richtlijn "Behandeling van de ziekte van Duchenne met corticosteroiden" heeft gepubliceerd. De effectiviteit en bijwerkingen van corticosteroiden bij

deze groep patiënten werden helder op een rij gezet terwijl daarnaast het publiek actief betrokken werd in de keuzes en dilemma's die deze therapie met zich meebrengt.

Met het tweede onderwerp, osteoporose profylaxe door neurolo-



gen, krijgt iedere neuroloog te maken die patiënten met neuromusculaire aandoeningen ziet en behandelt met langdurig prednison. Ivo van Schaik liet aan de hand van een aantal casussen en een stroomdiagram zien dat verschillende patiëntfactoren meespelen bij de keuze welke profylaxe gestart moet worden. Collega Hamdy, internist, ging in op de theoretische achtergrond van profylaxe en vertelde dat juist ook de onderliggende ziekte soms als risicofactor meespeelt.

De derde spreker was Gert van Dijk over obstetrisch plexusletsel, ofwel pasgeboren baby's die tijdens hun geboorte een verlamde arm hebben gekregen door beschadiging van de plexus brachialis. Indien er geen spontane verbetering optreedt kunnen deze patiëntjes onder andere in

Leiden worden geopereerd. Maar hoe test je spontaan herstel van spierkracht bij deze heel jonge kinderen? Met een schijnbaar eenvoudig model werd uitgelegd welke factoren reinnervatie beïnvloeden. Dat mogelijk ook het centraal zenuwstelsel hierbij een rol speelt geeft weer extra stof tot nadenken.

Baziel van Engelen en Nens van Alphen hielden een voordracht over neuralgische amyotrofie met als boodschap: als de kliniek atypisch is denk dan toch aan deze diagnose. De bespreking aan de hand van casussen was erg illustratief.

In het eerste verhaal van het middagprogramma door radioloog Stapper en neuroloog Leo Visser werd duidelijk dat echografie een plaats gaat krijgen bij diagnostiek van peri-

fere zenuwletsel zoals ulnaropathie en carpaaltunnel syndroom. Gezien de informatie die dit oplevert over de lokale anatomie lijkt deze niet-invasieve techniek een mooie aanvulling op de electromyografie.

Traditioneel werd de jaarprijs Neuromusculaire ziekten van het Prinses Beatrixfonds uitgereikt. Hessel Franssen maakte als voorzitter van de jury bekend dat Petra van Overveld de winnares is van de 13e jaarprijs. Haar artikel, dat als beste uit de bus kwam, is getiteld "Hypomethylation of D4Z4 in 4q-linked and non-4q-linked facioscapulohumeral muscular dystrophy", en is gepubliceerd in Nature Genetics in december 2003. In een helder overzicht liet zij zien dat bij FSHD patiënten met DNA-mutatie en bij FSHD-patiënten zonder bekende mutatie ook een epigenetisch fenomeen een rol speelt in het ontstaan van deze spierziekte.

De heer Ysbrand Poortman, oprichter van de VSN, reikte haar de oorkonde en bijbehorende cheque uit.

De laatste voordracht ging over echografie van de spier door Machiel Zwartz en Aad Verrips. De toepassing staat nog in de kinderschoenen, maar wellicht kan deze niet-invasieve techniek in de toekomst bij kinderen behulpzaam zijn bij de differentiatie tussen bijvoorbeeld neurogene of myogene spieraandoeningen.

Onder leiding van beide dagvoorzitters mocht de ene helft van de zaal het opnemen tegen de andere helft en "Spotdiagnoses" stellen in de Spier-Zenuwquiz vol verrassingen.

Al met al is de belofte van een gevarieerde dag waargemaakt.

Spierdystrofie blijkt epigenetisch fenomeen: de afwijking zit niet in het gen zelf, maar 'naast het DNA'

Leidse onderzoekers winnen Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten 2004

Baanbrekend onderzoek in het Centrum voor Humane en Klinische Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft aangetoond dat er bij mensen die lijden aan facioscapulohumerale dystrofie (FSHD) sprake is van een epigenetisch fenomeen op het 4e chromosoom. Ruim tien jaar geleden werd aangetoond dat FSHD veroorzaakt werd door een afwijking op het uiteinde van de lange arm van chromosoom 4. Identificatie van het gendefect, de eerste stap richting het ontwikkelen van een therapie, kwam al deze jaren niet tot stand. Het Leidse onderzoek heeft op dit

gebied nu wereldwijd voor een doorbaak gezorgd en is bekroond met de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten 2004.

Epigenetisch fenomeen

Het feit dat het zo moeilijk is om het gendefect te identificeren, heeft te maken met het gegeven dat bij FSHD sprake is van een ingewikkeld mechanisme: de afwijking op het 4e chromosoom leidt niet direct tot een structurele verandering in het DNA van het gen zelf, zoals bij de meeste erfelijke ziekten, maar heeft invloed op de controle over de expressie van het gen. Dit epigenetisch verschijnsel houdt in dat de

informatie voor het al dan niet aflezen niet in het DNA zelf zit, maar aan het DNA vastgeplakt is. De koppeling van chemische groepen zoals methyl en acetyl aan het DNA of aan de histonen waar het DNA omheen gevouwen zit, bepaalt of het DNA actief wordt afgelezen of niet. De Leidse onderzoeksgroep heeft nu als eerste op de wereld aanmerkelijk gemaakt hoe dit mechanisme in het geval van FSHD kan werken.

Resultaten van de studie

FSHD wordt gekenmerkt door een genetische verandering, waarbij een bepaald repeterend stukje DNA op het uiteinde van chromosoom 4 verkort is. Het betreffende stuk DNA heet D4Z4.



Vlnr: H. Franssen, Y.S. Poortman, P.G.M. van Overveld

Er zijn echter ook patiënten met FSHD, waarbij D4Z4 een normale lengte blijkt te hebben. Dit onderzoek laat zien dat beide categorieën patiënten een gemeenschappelijk kenmerk hebben op DNA-niveau, namelijk dat aan hun

D4Z4 gebied weinig methylgroepen zijn gebonden (hypomethylering). Methylering is een vaak voorkomend type epigenetische verandering aan DNA en het speelt een rol in onder meer embryonale ontwikkeling en andere pro-

cessen waarbij genen selectief aan- of uitgeschakeld worden.

Uitreiking van de prijs

De hoofdonderzoeker van het winnende artikel is drs. Petra G.M. van Overveld, werkzaam op de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). De Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten werd uitgereikt op vrijdag 14 januari 2005 in Leiden door de heer Y.S. Poortman, founding father en oud-directeur van de Vereniging Spierziekten Nederland, vice president van de World Alliance Neuromuscular Disorder Associations en stuwende kracht achter vele andere initiatieven in binnen- en buitenland die de positie van de neuromusculaire patiënt hebben versterkt. De uitreiking is onderdeel van het jaarlijks symposium van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten. Het artikel waar het om gaat is: Van Overveld PG, Lemmers RJ, Sandkuijl LA, Enthoven L, Winokur ST, Bakels F, Padberg GW, Van Ommen GJ, Frants RR, Van der Maarel SM: "Hypomethylation of D4Z4 in 4q-linked and non-4q-linked facioscapulohumeral muscular dystrophy", *Nature Genetics* 2003 Dec;35(4):315-317.

Prinses Beatrix Fonds-symposium neuromusculaire ziekten een Boerhaave cursus 'Diagnostische dilemma's en bewezen behandelingen'

vrijdag 13 januari 2006

De diagnostiek bij een patiënt met een neuromusculaire aandoening is niet altijd eenvoudig. De toenemende mogelijkheden tot behandeling dwingen tot heldere keuzes en geven niet de mogelijkheid om bij een moeilijk te interpreteren ziektebeeld maar even af te wachten. Een belangrijk hulpmiddel hierbij is de klinische neurofysiologie. De cursus begint dan ook met zeer praktische tips en adviezen voor het elektromyografisch onderzoek door twee ervaren sprekers uit het veld. Daarnaast zullen de nieuwste inzichten ten aanzien van de polyneuropathie bij paraproteïnes worden gepresenteerd. Binnen onze verouderende bevolking komen beide relatief veel voor, zodat goede richtlijnen voor de diagnostiek en het volgen van deze patiënten zeer gewenst zijn. Hetzelfde geldt voor de statines. Het gebruik ervan heeft epidemische vormen aangenomen en de neuroloog wordt regelmatig geconfronteerd met de vraag of neurologische klachten een relatie met het gebruik van deze middelen

hebben. Nog een voorbeeld van een praktijkprobleem is de zwakte op de intensive care. Ook dit onderwerp zal uitgebreid besproken worden. Recent onderzoek heeft aangegeven dat er een rol voor methylprednisolon is bij de behandeling van het Guillain-Barré syndroom. Twee deskundigen uit dit onderzoeksgebied zullen met elkaar en de zaal in discussie gaan of de behandeling van het Guillain-Barré syndroom moet worden aangepast. Voor de liefhebber die geïnformeerd wil worden over veelbelovende nieuwe inzichten in de oorzaken van spierziekten, is er een voordracht over glycosyleringsdefecten bij myopathie.

Zoals ieder jaar is de uitreiking van de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten een vast onderdeel van de cursus, gevolgd door een boeiende lezing door de prijswinnaar. Traditioneel wordt de dag afgesloten met een quiz om ieder aan het eind van de dag op ontspannen wijze zijn of haar kennis van de neuromusculaire aandoeningen te laten meten. Stemkastjes worden bij alle voordrachten gebruikt, zodat u actief kunt deelnemen en uw eigen mening kunt toetsen aan die van uw collega's.

Dit symposium wordt mogelijk gemaakt door het Prinses Beatrix Fonds.

Doelgroepen:

De cursus is primair bestemd voor neurologen, kinderneurologen, revalidatieartsen, genetici, kinderartsen en arts-assistenten in opleiding

Cursuscommissie:

De cursuscommissie bestaat uit: mw. dr. C.G. Faber, mw. dr. A.J. van der Kooi, mw. dr. N.C. Notermans, dr. I.N. van Schaik, dr. A. Verrips en dr. J.J.G.M. Verschuuren.

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



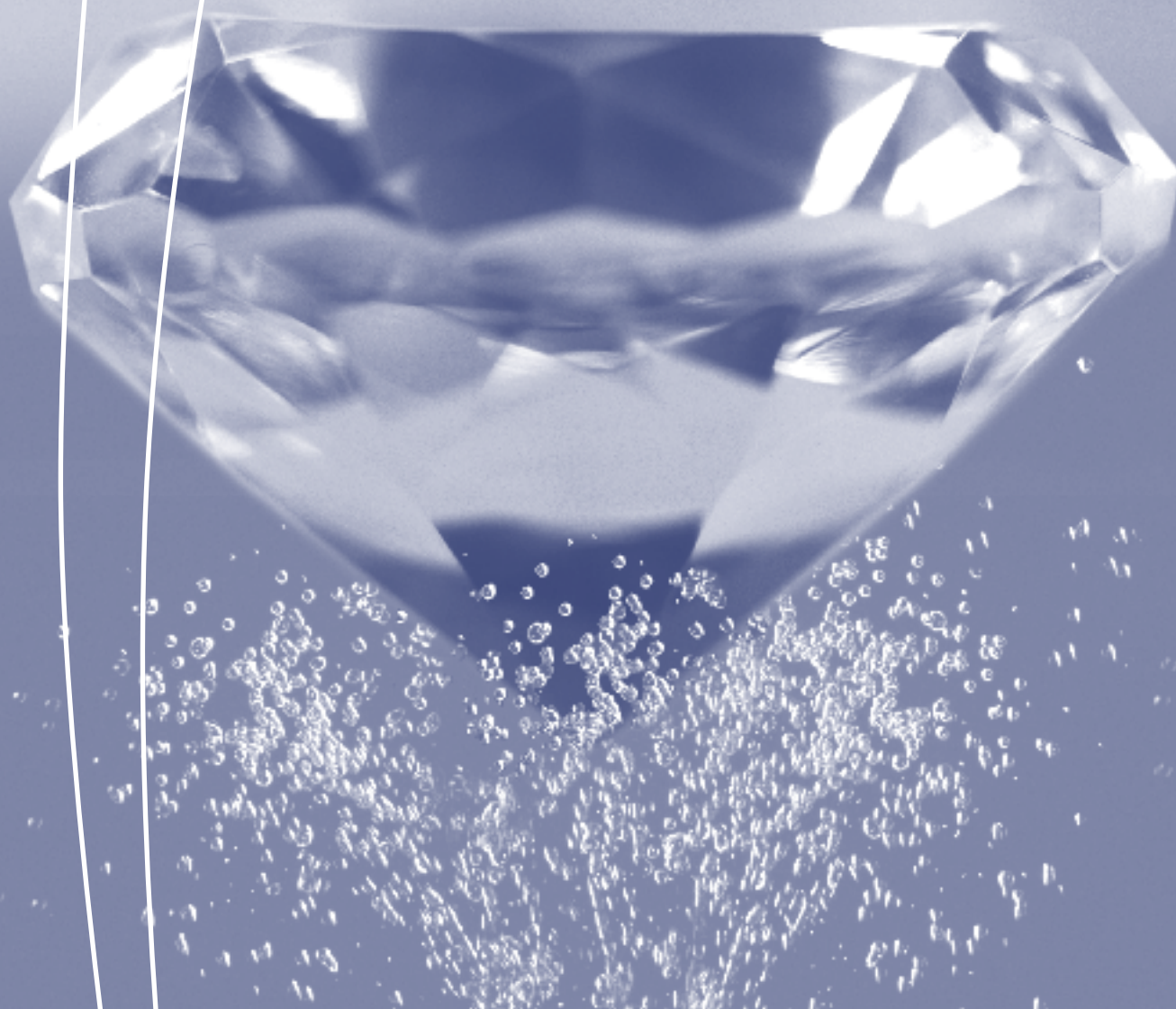
Sanquin

Kiezen voor zuiver

NIEUW Nanogam®

- unieke 15 nm nanofiltratie
 - optimale virusveiligheid
 - 0% aggregaten
- oplossing klaar voor gebruik

31



Samenstelling en farmaceutische vorm: oplossing voor intraveneuze infusie. Bevat per ml oplossing 50 mg humaan eiwit waarvan tenminste 95% IgG is. Verdeling IgG-subklassen: IgG1 54-70%, IgG2 29-45%, IgG3 1-4%, IgG4 0-0,5%. Bevat maximaal 6 µg/ml IgA en als hulpstof glucosemonohydraat. **Indicaties:** primaire immunodeficiëntie-syndromen, secundaire hypogammaglobulinemie bij patiënten met myeloom of chronische lymfatische leukemie met herhaaldelijke infecties, kinderen met aangeboren AIDS en recidiverende infecties, idiopathische trombocytopenische purpura, allogene beenmergtransplantatie, ziekte van Kawasaki, syndroom van Guillain-Barré. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor één van de bestanddelen, overgevoeligheid voor homologe immunoglobulinen, vooral in zeer zeldzame gevallen van IgA-deficiëntie als de patiënt antistoffen tegen IgA heeft. **Bijwerkingen:** Incidenteel: rillingen, hoofdpijn, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk, lichte rugpijn. Zeldzaam: bloeddrukdaling, anafylactische shock, reversibele aseptische meningitis, reversibele hemolytische anemie/haemolyse, voorbijgaande huidreacties, verhoging serum-creatininegehalte en/of acute nierinsufficiëntie. Zeer zeldzaam: trombo-embolische aandoeningen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** bepaalde bijwerkingen kunnen verband houden met de infusiesnelheid; rekening houden met glucosegehalte bij (latente) diabetes; voorzichtigheid bij patiënten met overgewicht en patiënten met preëxistente factoren voor trombo-embolische aandoeningen; bij shock de richtlijnen voor shock behandeling volgen; bij gestoorde nierfunctie overwegen de toediening van IVIg te staken; de mogelijkheid op overdracht van besmettelijke agentia kan niet volledig worden uitgesloten. **Verpakkingen:** flacons van 20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 400 ml (resp. 1, 2,5, 5, 10 en 20 g). **Afleverstatus:** U.R., RVG 31627 Juni 2005

Sanquin Plasmaproducten, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam
T: 020 - 512 3355, F: 020 - 512 3535 E: marketing@sanquin.nl www.nanogam.nl

Nanogam®
humaan immunoglobuline i.v.



natuurlijk zuiver

Lopende en bijna gestarte trials in Nederlandse neuromusculaire centra

ziekte	middeel	academisch centrum	Start datum	Sluit datum	contactpersoon	Hoe includeren	Inclusie-criteria	Exclusie-criteria
ALS	vroege vs late PEG-sonde	Amsterdam (AMC) Nijmegen Utrecht	april 2004		Drs. M.M. van der Graaff Dr. J. Schelhaas Prof. dr. L.H. van den Berg			
CIDP	dexamethason vs prednison	Amsterdam (AMC)			Dr. I.N. van Schaik			
Diabetische polyneuropathie	vascular endothelial growth factor	Groningen			Dr. J.H. van der Hoeven			
MGUS	Cyclofosfamide + prednison vs. placebo	Utrecht			Dr. N.C. Notermans Drs. M. Eurlings			
MMN	IVIg + CellCept vs IVIg + placebo	Utrecht			Dr. R.M. van den Berg Drs. S. Piepers Prof. dr. L.H. van den Berg			
Myasthenia gravis	prednison-placebo vs. prednison-Cellcept	Maastricht Leiden Rotterdam	sept. 2004		Dr. M.H. de Baets Drs. C. Straathof Dr. J.J.G.M. Verschuuren Drs. E. Brusse Prof. dr. P.A. van Doorn	Tel 071-5265240/3308	Gegene-raliseerde AChR(+) MG	Immuun-suppressiva anders dan prednison
Myasthenia gravis	prednison + Thymectomie vs. Prednison zonder thymectomie	Leiden	2006		Dr. J.J.G.M. Verschuuren	Tel 071-5265240/3308	Gegene-raliseerde AChR(+) MG	Immuun-suppressiva anders dan prednison
Neuralgische amyotrofie	prednison vs placebo	Nijmegen Rotterdam	oktober 2004		Drs. H.J.G. Dieks Drs. N. van Alfen Drs. C. Geleijns Dr. B. Jacobs Prof. dr. P.A. van Doorn Prof. dr. B.G.M. van Engelen	Tel 06-24741697	tot 4 weken na ontstaan klachten	
PM/DM	dexamethason stootkuren vs prednison	Utrecht Amsterdam (AMC)			Drs. J. van de Vlekkert Dr. J.E. Hoogendijk Prof. dr. M. de Visser			
Afgeronde trials/inclusie gestopt								
GBS	ivIg + methylprednisolon + CellCept (open-label)	Rotterdam	juli 2002	januari 2005	Prof. dr. P.A. van Doorn Drs. M.P.J. Garssen			
PM/DM	Infliximab	Nijmegen			Dr. F.H.J. van den Hoogen Prof. dr. B.G.M. van Engelen			