

BOERHAAVE CURSUS

Prinses Beatrix Fonds Symposium Neuromusculaire Ziekten

**HOUD HET SIMPEL,
HERKEN DE PATRONEN**

14 januari 2011

Amsterdam

Onder redactie van:

N. van Alfen

C.G. Faber

B.C. Jacobs

A.J. van der Kooi

W.L. van der Pol

M.C. de Rijk

P.W. Wirtz

Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde
Leids Universitair Medisch Centrum
(www.boerhaavenet.nl)

ISBN/EAN: 978-90-6767-685-4

*Alle rechten zijn voorbehouden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (Boerhaave Nascholing).
Niets uit deze publicatie mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk,
fotokopie, microfilm of welke andere wijze ook zonder voorafgaande toestemming. De toestemming moet
worden aangevraagd bij Boerhaave Nascholing, Postbus 9600, 2300 RC LEIDEN.*

INHOUDSOPGAVE

	pag.
Programma	VII
Eye openers en scheve blikken B.W. Smits en J.B.M. Kuks	1
Een afwijkende schouderstand: Bekijk het eens van de andere kant! E.L. van der Kooi en N. van Alfen	9
Pijn en tintelingen: Zenuwslopend? C.G. Faber en W.L. van der Pol	23
Spontane spieractiviteit: Over golven, trekkinkjes en krampen G. Drost en J.H. Veldink	35
Knikkende knieën en slappe spieren P.W. Wirtz en J.J.G.M. Verschuuren	59
Prinses Beatrix Fonds	69
Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) 1986-2010	73
Spreekers, voorzitters en commissieleden	85

PROGRAMMA

Vrijdag 14 januari 2010

08.45 – 09.25 **Ontvangst en registratie**

Voorzitter: A.J van der Kooi

09.25 – 09.30 **Opening**

09.30 – 10.05 **Eye openers en scheve blikken**

J.B.M. Kuks en B.W. Smits

10.05 – 10.40 **Een afwijkende schouderstand;
bekijk het eens van de andere kant**

N. van Alfen en E.L. van der Kooi

10.40 – 11.10 **Koffiepauze**

11.10 – 11.45 **Pijn en tintelingen: zenuwslopend?**

C.G. Faber en W.L. van der Pol

11.45 – 12.20 **Spontane spieractiviteit;
over golven, trekkinkjes en krampen**

J.H. Veldink en G. Drost

12.20 – 13.45 **Lunch**

Voorzitter: B.C. Jacobs

- 13.45 – 14.20 **Knikkende knieën en slappe spieren**
J.J.G.M. Verschuuren en P.W. Wirtz
- 14.20 – 14.50 **Uitreiking Prinses Beatrix Fonds Jaarprijs
Neuromusculaire ziekten
2010 en voordracht prijswinnaar**
- 14.50 – 15.10 **Theepauze**
- 15.10 – 15.50 **Neuromusculair nieuws uit 2010**
M. de Visser en M.C. de Rijk
- 15.50 – 16.30 **Neuromusculaire quiz**
P.A. van Doorn en L.H. van den Berg
- 16.30 **Sluiting**
B.C. Jacobs
- 16.30 **Informele bijeenkomst**

EYE OPENERS EN SCHEVE BLIKKEN

B.W. Smits en J.B.M. Kuks

Dubbelzien kan ontstaan door standsverandering van het oog, een myogene aandoening, een stoornis van de neuromusculaire overgang, een aandoening van het perifere zenuwstelsel of een afwijking in de hersenstam. Al deze oorzaken leiden tot binoculair dubbelzien. Wanneer het dubbelzien blijft bestaan bij afdekken van een oog dan is er een intra-oculair probleem (cataract, subluxatie lens, cornea afwijking, iris defect). Wij beperken ons hier tot dubbelzien door afwijkingen in het perifere zenuwstelsel, in de oogspieren en de tussenliggende neuromusculaire overgang.

Dubbelzien vanuit het perifere (hersens)zenuwstelsel

Hersenzenuwuitval

Neurogeen dubbelzien wordt meestal veroorzaakt door een laesie van één hersenzenuw. Een bekend voorbeeld is de pupilsparende n. oculomotorius uitval bij diabetes mellitus. Wanneer het inderdaad gaat om uitval van één zenuw dan is de diagnose met lichamelijk onderzoek relatief eenvoudig te stellen omdat het klinische beeld meestal overeenkomt met een klassiek uitvalspatroon. De differentiële diagnose is sterk afhankelijk van de comorbiditeit van patiënt en steeds komt de vraag of het zal gaan om externe compressie (aneurysma, schedelbasisproces), verkleving in de meningen (leptomeningeale metastasen, meningitis, sarcoidose) of een intrinsiek zenuwprobleem (vasculaire afsluiting, vasculitis, neuritis).

De diagnose wordt soms lastiger wanneer meerdere oogbewegende zenuwen aangedaan zijn. Men denke dan aan een proces in de sinus cavernosus, de granulomateuze ontsteking van Tolosa Hunt, verkleving in de meningen (zie boven) en als het om eenzijdige uitval gaat aan mycormycose bij diabetes. Eén ziektebeeld verdient op dit neuromusculaire symposium bijzondere aandacht: het Miller-Fisher syndroom (MFS). De klassieke trias van het MFS omvat een bilaterale oftalmoplegie, cerebellaire ataxie en areflexie. Door centraal zenuwstelselbetrokkenheid kan er daarnaast ook sprake zijn

van een supranucleaire oftalmoplegie. De klachten verergeren in dagen tot weken. Na een stabiele periode treedt er spontane verbetering op en veel patiënten herstellen uiteindelijk zonder restverschijnselen. De oftalmoplegie bij het MFS wordt veroorzaakt door een autoimmuun gemedieerde demyeliniserende neuropathie en de ziekte wordt om deze reden ook wel beschouwd als een variant van het Guillain-Barré syndroom. Bij 85-90% van de patiënten kunnen GQ1b antilichamen gevonden worden, gericht tegen de ganglioside component van de zenuw. Gezien de excellente prognose is bij MFS, in tegenstelling tot bij het Guillain-Barré syndroom (waarbij abducens uitval kan voorkomen), geen actieve behandeling noodzakelijk.

In het algemeen willen wij aanbevelen om bij verdenking op hersenzenuwuitval als verklaring voor dubbelzien een MRI scan *met gadolineum* te laten verrichten en deze bij geen afwijkingen na ongeveer 6 maanden nog eens te herhalen. Met name een (sphenoid- of clivus-) meningeoom kan zich verrassend presenteren.

Nucleair dubbelzien

Verworven aandoeningen van de oculomotore hersenzenuwkernen zijn uiterst zeldzaam. Een voorbeeld is abducens uitval door een pontiene MS-plaque of een infarcering. Congenitale vormen zijn het syndroom van Duane (verminderde horizontale oogbewegingen) en het syndroom van Möbius (met name verminderde horizontale oogbewegingen gecombineerd met onderste hersenzenuwuitval). Beide congenitale syndromen worden veroorzaakt door een aplasie van de betrokken hersenzenuwkernen en vaak ook van de bijbehorende zenuwen. De klachten bestaan vaak vanaf de geboorte, waardoor de diagnose relatief eenvoudig te stellen is maar er zijn ook meerdere publicaties waarbij een dergelijk syndroom pas in de loop van het leven aan het licht kwam.

Neuromusculaire overgang

Nu veertig jaar geleden schreef Oosterhuis zijn klinische les ‘Een te genezen spierziekte’ in het Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde. Hij benadrukte dat bij algemene spierzwakte en dubbelzien een aandoening van de neuromusculaire overgang, met name Myasthenia Gravis (MG), de eerste

plaats in de differentiële diagnose verdient en deze uitspraak is (even als diverse andere van hem) vandaag de dag niet minder waar.

Het kenmerk van een neuromusculaire overgangstoornis is dat de spierzwakte inspanningsafhankelijk is en verbetert na rust. De meeste patiënten met een neuromusculaire overgangstoornis hebben een auto-immuun aandoening met antilichamen gericht tegen de acetylcholine receptor (a-AChR) op de postsynaptische spiervezelmembraan (80-90%, Myasthenia Gravis), tegen presynaptische calciumkanalen (<5% (?), het Lambert Eaton Myastheen Syndroom, LEMS), tegen Muscle Specific Kinase (<3% (?), MuSK-myasthenie). Een deel van de patiënten vertoont alle kenmerken van een auto-immuunziekte zonder dat bij hen een antilichaam gevonden kan worden.

Vooraf bij MG debuten de klachten vaak met dubbelzien en uiteindelijk blijven de klachten ook beperkt tot een extraoculaire ophthalmoplegie bij 15% van de patiënten. Het zijn juist deze patiënten bij wie geen a-AChR-antilichamen gevonden worden. Men is geneigd om in deze gevallen te zoeken naar anti-MuSK antilichamen of naar LEMS maar dit is een vrij kansarme onderneming daar deze aandoeningen zich zelden of nooit met geïsoleerde oog-myasthenie presenteren. Opmerkelijk is dat vele artsen spreken over oculaire MG terwijl er ook wel andere MG symptomen bestaan. Oculaire symptomen zijn vaak dermate indrukwekkend dat andere MG verschijnselen (bijv. bedreigender bulbair klachten) nog wel eens over het hoofd worden gezien.

Klassiek is dat de patiënt in de loop van de dag tijdens autorijden, langdurig lezen of computerwerk dubbel gaat zien en weer verbetert na enige rust. Men verwerpe echter nooit de diagnose wanneer niet aan deze criteria wordt voldaan. Patiënten met myasthenie worden vaak wakker met dubbelbeelden (door de REM-slaap?) en het komt veel voor dat de klachten in het geheel niet verdwijnen na rust.

Men zij terughoudend met de diagnose bij uitval passend bij 1 hersenzenuw, bij puur horizontale dubbelbeelden, aanwijzingen voor blefarospasme en vanzelfsprekend bij andere neurologische symptomen zoals gevoels-

stoornissen in het aangezicht. Bijkomende subjectieve moeheid van de patiënt ondersteunt de diagnose niet extra. De oogarts kent vele patiënten met een exo- of esoforie bij wie uiteindelijk geen andere diagnose kan worden gesteld en uiteindelijk geholpen zijn bij een oogspiercorrectie of een prismabril. Ook ptosis hoeft niet te berusten op myasthenie. Een Hornersyndroom, bindweefselprobleem of (diabetische) oculomotorius uitval moeten overwogen worden. Men moet ptosis niet met blefarochalasis verwarren. Bij bilaterale ptosis is een myogene oorzaak mogelijk (zie verderop). Niet zelden klagen patiënten met Myasthenia Gravis nog over “duizeligheid” door het wisselende dubbelzien. Daar staat tegenover dat er patiënten zijn met in het oogspringende strabismen die in het geheel niet klagen over dubbelzien en dus hun bij-beeld zullen onderdrukken.

Wanneer de diagnose met aantonen van a-AChR is gesteld is verder aanvullend onderzoek gericht op de neuromusculaire overgang overbodig. Men moet dan altijd een thymoom uitsluiten en omdat schildklierfunctiestoornissen een verhoogde incidentie bij MG hebben zou men kunnen besluiten hiernaar te zoeken. Ongerichte diagnostiek naar andere auto-immuunziekten willen we ontmoedigen. Bij patiënten zonder a-AChR is verder zoeken naar andere antilichamen niet zinvol, EMG onderzoek met repetitieve zenuwstimulatie (*n. facialis* naar *m. orbicularis oculi*) is vaak vals-negatief. Het single fibre EMG is het onderzoek van keuze. Ook hiervan is de sensitiviteit niet 100% omdat hier immers de *m. orbicularis oculi* onderzocht wordt terwijl het bij ‘puur oculaire myasthenie’ om de levator palpebrae en de externe oogbewegende spieren gaat. Een neostigmine test of een tensilon test biedt soms extra uitkomst maar is bewerkelijk en ook lang niet altijd afwijkend terwijl er uiteindelijk toch myasthenie blijkt te zijn.

De behandeling bestaat in eerste instantie uit cholinesterase remmers en omdat deze vaak teleurstellen is het ons beleid om een snel opbouwende dosis van 3 dd 30 mg naar 3 dd 90 mg pyridostigmine in de loop van ongeveer 1 week te geven (pm 0.125-0.25 mg atropine tegen muscarine bijwerkingen). Is er dan in het geheel geen reactie dan is verder ophogen waarschijnlijk niet zinvol, in het andere geval kan men eventueel doorgaan tot 3-6 dd 120 (hoger is fysiologisch niet erg zinvol). Veel patiënten met oculaire MG komen uiteindelijk uit bij prednison: 2 weken 30 mg dd, bij

geen enkel resultaat nog 2 weken 60 mg, indien ook dan geen enkel resultaat diagnose heroverwegen, indien wel resultaat vervolgens afbouwen naar de laagst mogelijke onderhoudsdosis; vervolgens steeds blijven proberen af te bouwen daar oculaire myasthenie goed kan verdwijnen. Corticosteroiden leiden in het begin vaak tot een paradoxale reactie in de zin van verergering van de MG. Bij een gegeneraliseerde MG is daarom een klinische opname noodzakelijk. Bij louter oculaire MG kan de behandeling wel ambulant plaatsvinden met een gering risico dat door de prednison tóch andere klachten op gaan treden. Hieromtrent moet de patiënt dan geïnstrueerd worden. In onze handen is azathioprine bij oculaire myasthenie zelden effectief gebleken. Andere mogelijkheden zijn ciclosporine, methotrexaat, misschien mycofenolaat-mofetyl, en andere. De indicatie voor thymectomie is in het algemeen onzeker maar zeker bij puur oculaire MG zeer omstrede. Het Lambert-Eaton Myasthen Syndroom (LEMS) is een andere, zeldzamere ziekte van de neuromusculaire overgang. LEMS gaat wel gepaard met ptosis, maar in tegenstelling tot MG is oftalmoplegie zeldzaam. Autonome stoornissen, onder andere verminderde pupilreacties, komen vaak voor. LEMS is eveneens een auto-immuun aandoening en is in 70% van de gevallen paraneoplastisch, met name bij een kleincellig longcarcinoom. Men behandelt met 3,4-diaminopyridine, eventueel met toevoeging van cholinesterase remmers, soms met immunosuppressiva.

Uiterste zeldzame andere oftalmoplegieën ten gevolge van een stoornis in de neuromusculaire overgang zijn botulisme of congenitale myasthenieën.

Spieraandoeningen

Myogene externe oftalmoplegieën kunnen worden onderverdeeld in congenitale myopathieën en verworven myopathieën. De meeste voorkomende congenitale vormen zijn multicore and centronucleaire myopathieën. Aangedane patiënten hebben bij de geboorte gegeneraliseerde spierzwakte, hypotonie, ademhalingspierzwakte en een bilaterale externe oftalmoplegie die in ernstige mate aanwezig kan zijn. Indien patiënten met een centronucleaire myopathie de neonatale periode overleven, neemt spierkracht vaak toe en is de ziekte vaak langdurig stabiel.

Bij patiënten met dystrofia myotonica kan men oogspierparesen vinden maar zoals bij deze aandoening gebruikelijk wordt ook hierover niet snel geklaagd.

Verworven oculaire myopathieën zijn vaak langzaam progressieve en globaal symmetrische aandoeningen. Chronisch progressieve externe oftalmoplegie (CPEO) is de meest voorkomende vorm. CPEO wordt over het algemeen veroorzaakt door een mutatie in het mitochondrieel DNA. De meeste gevallen zijn sporadisch, maar maternale en autosomaal dominante of recessieve overerving komen ook voor. Het fenotype is zeer variabel: de debuutleeftijd kan variëren van de eerste levensjaren tot ruim volwassen leeftijd. De uitval kan beperkt zijn tot alleen de oogspieren, maar ook slik- en kauwspieren en de proximale spieren van de extremiteiten kunnen aangedaan zijn. Andere mogelijk bijkomende klachten zijn onder andere polyneuropathie, cerebellaire ataxie, retinitis pigmentosa, perceptief gehoorsverlies, diabetes mellitus en cardiomyopathie. CPEO is doorgaans langzaam progressief, maar de mate van oogspierzwakte kan over de dag fluctueren en ook toenemen bij inspanning. Bij een aanzienlijk deel van de CPEO patiënten is aanvankelijk dan ook de diagnose Myasthenia Gravis gesteld en zelfs immuunsuppressieve therapie ingesteld. Opvallend is dat acetylcholinesterase remmers bij CPEO patiënten ook tot een tijdelijk verbetering kan leiden.

Oculofaryngeale spierdystofie is eveneens een verworven oftalmoplegie. Eerste klachten manifesteren zich meestal op middelbare leeftijd en bestaan uit langzaam progressieve slikstoornissen en zwakte in de bovenbenen. Ptosis komt vrijwel altijd voor, maar verminderde oogbolmotoriek is vaak een laat en mild verschijnsel. Overerving is autosomaal dominant.

De ziekte van Graves is een autoimmuun aandoening van retro-orbitale structuren (spieren, vet) en is in feite een orbitopathie met ontstekingsreactie van oogspieren (en vet) in de oogkas. In 25-50% van de gevallen geeft een hyperthyreoidie aanleiding tot oogheelkundige problemen, 10% van de patiënten met een Graves orbitopathie is evenwel euthyreoot. De orbitopathie bestaat uit: ooglidretractie, proptosis, dubbelzien en externe oftalmoplegie.

Tenslotte bestaat er nog een oculaire myositis: een zeldzame inflammatoire aandoening van een of enkele extraoculaire spieren. Kenmerkend is een pijnlijke diplopie die meestal goed op corticosteroïden reageert.

	Miller Fisher	Oculaire MG	Oculaire Graves	CPEO	OPMD
Symmetrie	+ / -	-	+	+	+
Pijn orbita	-	-	+	-	-
Ptosis	+ / -	+	-	+	+
Diplopie	+	+	+	+/-	+
Aanv. onderz.	Anti GQ1b	Anti-ACh-R sf-EMG	Anti-TSH-R	CK, Spierbiopt	CK, DNA

EEN AFWIJKENDE SCHOUDERSTAND: BEKIJK HET EENS VAN DE ANDERE KANT!

E.L. van der Kooi en N. van Alfen

Inleiding

Schouderklachten komen veel voor in de algemene bevolking: gemiddeld ziet elke huisarts iedere week een paar patiënten met last van de schouder. Het grootste deel van de pathologie is orthopedisch van aard. Toch is het ook voor de neuroloog belangrijk om bekwaam te zijn in onderzoek en diagnostiek van schouderklachten. “Cervicobrachialgie” is een frequente verwijfsreden naar het neurologisch spreekuur en een klein maar relevant deel van deze patiënten heeft last op basis van een onderliggend neurologisch probleem. Bij een deel van patiënten speelt daar vervolgens nog een orthopedisch probleem doorheen. Met een beetje opfrissen van de anatomische kennis en het herkennen van een paar patronen komt u vaak al een heel eind in uw schouderdiagnostiek en behandel- of verwijfsstrategie voor deze patiënten. In deze syllabusbijdrage zal achtereenvolgens worden ingegaan op de anatomie, het differentiëren tussen “nek of schouder”, lichamelijk onderzoek van de schouder, patronen van schouderdysfunctie en neurologische aandoeningen met schouderproblematiek.

Normale anatomie van de schouder

Wat in het dagelijks leven “de schouder” wordt genoemd is in feite niet één structuur maar een complex geheel van 4 gewrichten (sternoclaviculair, scapulothoracaal, acromioclaviculair en glenohumeraal) dat een aantal benige structuren (sternum, clavicula, scapula, thorax en humerus) met elkaar verbindt en onderling beweegt. De sturing wordt vrijwel volledig onbewust geregeld door ons brein en uitgevoerd door 16 spiergroepen waar 8 verschillende perifere zenuwen naartoe lopen. Het is goed zich te realiseren dat de schouder vrijwel geheel gedragen en gestabiliseerd wordt door spierkracht; benige verbindingen of sterke ligamenten naar de romp, zoals bij bijv. het SI gewricht, ontbreken [Jobe 2004].

De zenuwen van de schouder zijn, in proximaal – distale volgorde van innervatie:

- n. accessorius (C3-C4)
- n. dorsalis scapulae (C4-C5)
- n. thoracicus longus (C5-C7)
- n. suprascapularis (C5-C6)
- n. axillaris (C5-C6)
- n. thoracodorsalis (C6-C8)
- nn. subscapularis (C5-C6)
- nn. pectoralis (C5-T1)

De spiergroepen betrokken bij schouderbewegingen zijn:

- m. trapezius
- m. levator scapulae
- mm. rhomboidei
- m. serratus anterior
- m. latissimus dorsi
- m. supraspinatus
- m. infraspinatus
- m. teres minor
- m. teres major
- m. subscapularis
- m. deltoideus
- m. pectoralis major
- m. pectoralis minor
- m. biceps brachii
- m. coracobrachialis
- m. triceps brachii

Bij schouderklachten is het ook handig om enige kennis te hebben van de overige structuren in de schouder. Het glenohumeraal gewricht is een zogenaamd “ball & socket” gewricht waarin de humeruskop door rotator cuff (manchet van depressoren) en de m. deltoideus (elevator) gecentreerd gehouden wordt in rust en tijdens bewegen. Musculaire disbalans of peesletsel leidt tot suboptimaal gecentreerd zijn (“alignement”) van humeruskop in de kom, iets dat nog verder verslechterd bij beweging. Dit malalignement verhoogt vervolgens weer het risico op rotator cuff pathologie, omdat de structuren beknedd raken tussen de kop en kom.

De rotator cuff wordt gevormd door de pezen van de volgende spieren:

- m. supraspinatus
- m. infraspinatus
- m. teres minor
- m. subscapularis

De pezen van de lange kop van de m. biceps brachii en m. triceps brachii lopen eveneens van humerus naar scapula en spelen een kleine additionele stabiliserende rol. Een andere klinisch belangrijke structuur is het gewrichtskapsel, een vrij losse bindweefselstructuur die het gewricht omgeeft en die enkele synoviale bursea bevat die bewegingen van het gewricht versoepelen.

“Komt de pijn uit de schouder of uit de nek?”

Een veel voorkomende verwijsreden naar de neuroloog zijn pijnklachten in zowel schouder als nekregio waarbij het niet duidelijk is of er een cervicale, perifere of niet-neurologische oorzaak aanwezig is. Hieronder wordt kort de workup voor dergelijke klachten beschreven; een meer uitgebreide handleiding van hoe het onderzoek te verrichten vindt u in de volgende delen van deze syllabusbijdrage.

Laat het bovenlichaam ontbloten voor inspectie van de voor- en achterzijde van de rompen armen. Onderzoek of er een asymmetrie is in de schouderstand, of het schouderblad af staat in rust of bij heffen van de arm ('scapula alata'), en of er tekenen zijn van locale ontsteking van de gewrichten (glenohumeraal of acromioclaviculair). Laat de arm en schouder in alle richtingen bewegen en kijk of de maximale bewegingsuitslag beperkt is. Probeer onderscheid te maken tussen een mechanische beperking en een parese. Bij een mechanische beperking, bijvoorbeeld van het schoudergewricht, zal ook bij passief bewegingsonderzoek (door u) de uitslag beperkt zijn. Uiteraard kan het ook dan gaan om een antalgische beperking, waarbij de pijn ook bij passief bewegen zodanig toeneemt dat door spierverzet verder bewegen niet mogelijk is. Een bijkomende parese is in dit geval lastig vast te stellen. Test niet alleen de pijnlijke schouder, maar ook de bewegingsuitslagen van de nek, arm en hand, en vergelijk met de niet-aangedane zijde. Onderzoek ook de sensibiliteit van deze gebieden.

Pijn glenohumeraal in combinatie met een passieve bewegingsbeperking is typisch voor een lokaal probleem van het schoudergewricht. Een combinatie van uitstralende pijn en tintelingen maakt juist een letstel van het perifere zenuwstelsel aannemelijk. Typisch voor een radicaire pijn zijn dan de uitstraling volgens een bepaald dermatoom (nb: cave symptomen in de duim: motorisch T1, sensibel C6!) waarbij alle symptomen (pijn, sensibele klachten, parese) zich in dezelfde radicaire distributie bevinden,

en provocatie of verergering optreedt door mechanische rek aan wortel (arm strekken, tillen, nek draaien) en door hoesten of persen. Radiculaire pathologie komt vooral laagcervicaal veel voor, waarbij wortel C7 het vaakst is aangedaan (incidentie 1,5 per 1000 per jaar). De incidentie neemt exponentieel af naar craniaal (C6: 0,4 per 1000 per jaar; C5: 0,04 per 1000 per jaar), zodat bij klachten die zich uitsluitend tot de schouder en bovenarm beperken de kans op radiculaire pathologie mogelijk kleiner is dan soms wordt gedacht.

Lichamelijk onderzoek van de schouder

Inspectie

Stand: Laat patiënt het hele bovenlichaam ontkleden (bij vrouwen kan de bh aanblijven; het wel of niet afzakken van een bandje aan een kant verteld ook iets over asymmetrie!) en ga **achter** de patiënt staan. Een (geringe) asymmetrie is eerder normaal dan afwijkend: de dominante schouder staat vaak wat lager. Leg uw hand op het scapula en uw duimen op de spina scapulae: zijn deze horizontaal of is er een hoogteverschil? Is er verschil in hoe ver de mediale scapularand van de processus spinosus afstaat tussen links en rechts? Beide kunnen wijzen op een scapula instabiliteit of verstoord houdingspatroon. Kijk naar de hoogte van de clavicula en de humeruskop; is er sprake van een subluxatiestand? Is er zichtbare atrofie?

Palpatie: Voel naar atrofie of juist hypertrofie van de periscapulaire musculatuur en vraag of palpatie van bepaalde spieren pijnlijk is (ten teken van overbelasting). Palpeer de fossa supraclavicularis, het acromion en rond het glenohumeraalgewricht: lokale pijn kan passen bij rotator cuff pathologie en een laagstand en anteropositie van de humeruskop kunnen worden gevoeld.

Passief bewegingsonderzoek: Ga naast patiënt staan en leg een hand over het glenohumeraalgewricht. Til met de andere de gebogen arm langzaam zijwaarts op en voel naar crepitaties en of er vanaf een bepaald aantal graden weerstand met of zonder pijn ontstaat. Beoordeel of er sprake is van spierversporing of contracturen, kapselverstijving, crepitaties, reflexmatig antalgische aanspannen, of patiënt kan relaxeren. Kijk of het

schouderblad tijdens de beweging volgt (normaal) of juist 1 op 1 met de humerus meebeweegt (afwijkend). Als zijwaarts vanaf schouderhoogte pijnlijk is probeer dan te heffen in anteflexie, dat hoort beter te gaan bij een glenohumerale beperking.

Actief bewegingsonderzoek: Ga weer **achter** de patiënt staan. Laat patiënt zelf de armen zijwaarts zover mogelijk omhoog bewegen en langs het oor strekken en vervolgens langzaam weer recht vooruit laten zakken en vice versa. Kunnen de armen normaal geheven worden of is hier een truc voor nodig (bijv. even draaien van de schouder bij 90 graden bij gewrichtspathologie of meebuigen met de romp bij zwakte). Kunnen beide armen even ver en makkelijk bewogen worden? Kijk naar de schouderbladen tijdens deze bewegingen en beoordeel het zgn. “scapulothoracale ritme”: bewegen ze vloeiend of met horten en stoten? Wordt de schouder bij heffen te dicht naar het lichaam toe getrokken (suggereert compensatoire werking m. trapezius bij insufficiëntie m. serratus anterior)? Indien passief zijwaarts heffen vanaf een bepaald punt pijnlijk was in het gewricht: neemt die pijn dan toe als patiënt de beweging zelf maakt (“dynamisch impingement” van de cuff, passend bij disbalans kracht m. deltoïdeus vs. cuffspieren)?

Krachttesten

Pas hierna komt de routine neurologie met het testen van de kracht. Dit onderzoek kan in enkele minuten redelijk betrouwbaar worden uitgevoerd. [van Alfen 2006] Hieronder een suggestie voor hoe dit staand te doen zonder de patiënt telkens van houding te laten veranderen (zoals bij formeel testen volgens bijv. Kendall&Kendall):

- m. trapezius: laat de schouders optrekken tot de oren voor MRC 3 en ga er zelf aan hangen (de meeste mensen kunnen uw gewicht prima tillen) voor MRC 5
- m. rhomboideii: laat de schouderbladen naar elkaar toe bewegen voor MRC 3, voor testen van maximale kracht is een lift-off test geschikt: laat de arm achter op de rug draaien en vervolgens gebogen naar achteren duwen (de m. rhomboideii stabiliseren hierbij de scapulapunt op de romp).
- m. serratus anterior: laat voor MRC 3 de arm naar voren uitstrekken (“alsof u iets aan wil tikken dat net te ver weg is”) en kijk hoe ver

de mediale scapularand verplaatst op de romp. Voor maximale kracht duwt u de arm met uw lichaamsgewicht terug naar achteren terwijl u met de andere hand de flank stabiliseert (anders duwt u patiënt om). U mag het schouderblad normaliter niet terug kunnen duwen. Bij zwakte op basis van perifeer zenuwletsel (zoals bijv. uitval van de n. thoracicus longus in het kader van neuralgische amyotrofie) is vaak ook een opvallende vermoeibaarheid van de spier aanwezig, zodat het afstaan van het schouderblad toeneemt naarmate de arm vaker geheven wordt. Dit kan een bruikbare aanvulling op het krachttesten zijn. **NB:** de veel gebruikte test waarbij de patiënt met uitgestrekte armen tegen een muur moet leunen is weinig sensitief voor serratuszwakte omdat hierbij de m. pectoralis major een flinke bijdrage cq. compensatie aan kracht kan leveren, m.n. als de handen wat verder uiteen geplaatst worden.

- m. supraspinatus: MRC 3 testen is niet geïsoleerd mogelijk. Voor MRC 5: laat patiënt met de gebogen armen tegen het lichaam een klein stukje naar buiten en naar beneden duwen en geef zelf tegendruk net boven de elleboog richting de flank (ook hierbij helpt de m. deltoïdeus mee).
- m. deltoïdeus: laat de arm zijwaarts heffen tot net onder schouderhoogte (de maximale bewegingsuitslag voor MRC 3 hebt u al eerder beoordeeld en zo kan ook nog getest worden bij scapulazwakte) en duw deze naar beneden, afhankelijk van uw kracht beiderzijds tegelijk of unilateraal.
- m. infraspinatus en m. teres minor: laat patiënt voor MRC 3 de gebogen arm met elleboog tegen de zij zo ver mogelijk naar buiten draaien (exorotatie schouder; bij deze beweging is het zeker aan te bevelen tevoren de passieve beweeglijkheid als oorzaak voor beperking te testen). Duw voor MRC 5 de arm tegen de hand krachtig terug naar voren en binnen.
- m. teres major en m. subscapularis: laat de gebogen arm met elleboog tegen de zij naar binnen draaien en/of een lift-off (zie boven bij m. rhomboïdeii) uitvoeren voor MRC 3. Houdt deze bewegingen tegen voor MRC 5.
- m. latissimus dorsi: MRC 3 is lastig geïsoleerd te testen. Laat patiënt voor maximale kracht de gestrekte arm met de handrug op het zitvlak tegen de zij aantrekken en probeer deze beweging tegen te houden of te doorbreken.

Basispatronen van schouderdysfunctie

Zowel op het niveau van het schouderblad als van het glenohumeraal gewricht komt dysfunctie in een aantal onderscheiden patronen van stand en beweging voor. [Krishnan 2004] Hieronder worden enkele van deze kort besproken.

Scapula

De asymmetrische schouder: unilaterale hoog- en laagstand

Indien bij inspectie een asymmetrische schouderhoogte gezien wordt is de eerste vraag welke schouder afwijkend is cq of er sprake is van een hoogstand of laagstand aan de aangedane zijde.

Oorzaken voor een unilaterale hoogstand zijn:

- compensatoir aanspannen van de m. trapezius en m. levator scapulae in rust bij serratuszwakte
- hoogstand laterale clavicula bij acromioclaviculaire luxatie (pianotoetsfenomeen)
- congenitale anatomische variant, de zgn. Sprengel deformiteit

Oorzaken van laagstand zijn:

- zwakte van de m. serratus anterior of m. trapezius (zonder compensatie vanuit andere houdingsspijeren)
- soms lijkt er sprake van laagstand maar wordt deze aanblik veroorzaakt door atrofie van de m. trapezius

NB: een geringe asymmetrie met laagstand kan fysiologisch zijn en wordt dan m.n. aan de dominante zijde gezien, vaak in combinatie met iets ingedraaid zijn van de humeruskop (de schouder staat dan a.h.w. meer “schrapp” voor actie van de hand).

Uitval van de m. trapezius is te onderscheiden van uitval van de m. serratus anterior door te letten op de kanteling van het schouderblad in rust en tijdens bewegen. Bij m. serratus anterior uitval met intacte m. trapezius kantelt de bovenzijde van het scapula naar binnen en de onderzijde naar buiten in rust en valt het afstaan vooral op bij voorwaarts heffen van de arm. Bij uitval van de m. trapezius met intacte serratus is dat net andersom en kantelt in rust de bovenzijde naar buiten waarbij het schouderblad vooral af staat bij zijwaarts heffen van de arm. [Faber 2002]

Het afstaande schouderblad (scapula alata)

Het schouderblad wordt in zittende of staande houding op de romp gefixeerd door spierkracht. De belangrijkste fixerende spieren zijn de m. serratus anterior en de m. trapezius (pars superior), daarnaast zorgen ook de mm. rhomboïdeii en de m. levator scapulae nog voor stabiliteit. Scapula alata of “geveleugeld schouderblad” is een beschrijvende term die aanduidt dat de mediale scapularand niet op de romp gefixeerd is en het schouderblad dus niet plat tegen de romp ligt maar afstaat. Deze stand kan in bepaalde gevallen fysiologisch zijn, zoals bij jonge kinderen of bij mensen die hun pectoralis minor in verhouding overmatig aanspannen (waardoor de scapulapunt opgetild wordt van de romp). De term wordt echter ook synoniem gebruikt met een afstaan van het schouderblad door zwakte van een of meer van de scapula-stabiliserende spieren. In die zin beschrijft de term “scapula alata” een toestand in rust, waarbij overigens de scapula-stabiliserende musculatuur wel tonisch aangespannen moet zijn als de romp verticaal is. Voor de neurologische praktijk is het echter minstens zo relevant om te onderzoeken of er periscapulaire zwakte en scapula-instabiliteit tijdens bewegen bestaat (zie tips voor lichamelijk onderzoek hierboven): soms zijn de periscapulaire spieren nog net sterk genoeg om in rust het schouderblad tegen de romp te houden maar komt het schouderblad meteen los bij heffen van de arm. Een scapula alata door spier- of zenuwuitval gaat eigenlijk altijd gepaard met een kanteling van het schouderblad in rust en een verminderd meebewegen tijdens heffen van de arm.

Bilaterale hoog- of laagstand

Een bilaterale hoogstand wordt eigenlijk vooral gezien bij patiënten die hun schouders als gewoonte (te) ver opgetrokken houden. Dit gaat vaak gepaard met pijnklachten in de schouders, nek en achterhoofd. Meer zeldzaam kan een congenitale Sprengel deformiteit bilateraal voorkomen.

Oorzaken voor een bilaterale laagstand zijn:

- diffuse periscapulaire zwakte, zoals in het kader van een limb-girdle verdeelde of gegeneraliseerde myopathie. Omdat de schouders nu niet meer op hun plaats kunnen worden gehouden door spierkracht zakt de hele arm met schouder beiderzijds naar voren en beneden van de romp af.

- cleidocraniale dysostose, een erfelijke aandoening waarbij o.a. de ossificatie van de claviculae gestoord is en de schouders door het daardoor aanwezige gebrek aan stut naar voren toe op de romp wegglijden

Glenohumeraal gewricht

Een aantal voorbeelden van glenohumerale afwijkingen die in de neurologische praktijk voorkomen wordt hieronder besproken.

Laagstand schouderkop in rust

Als er bij onderzoek in stand of zit een ruimte tussen het acromion en de humeruskop zichtbaar of palpabel is, dan is er sprake van een glenohumerale subluxatie. De meest voorkomende neurologische oorzaak is ernstige zwakte van de m. deltoïdeus door uitval van de n. axillaris. Hierdoor wordt de humeruskop niet meer tegen de kom van het schoudergewricht getrokken. Omdat de patiënt door de zwakte de arm ook niet meer kan heffen is er weinig gevaar voor het ontstaan van een echte luxatie. Wel leidt een subluxatie in combinatie met atrofie van de m. deltoïdeus vaak tot pijn bij op de schouder gaan liggen, wat de nachtrust verstoort.

Hoogstand schouderkop bij aanspannen

Als een of meer rotator cuff spieren zwak zijn terwijl de m. deltoïdeus sterk is dan kan bij optillen van de arm een zgn. dynamisch impingement ontstaan. Hierbij wordt de humeruskop te dicht tegen de kom van het gewricht getrokken waardoor de tussenliggende structuren bekneld raken en pijn ontstaat. Kenmerkend is dat de klachten niet of veel minder optreden als de arm passief opgetild wordt.

Frozen shoulder

Als de arm noch actief noch passief naar buiten gedraaid of geheven kan worden is er waarschijnlijk (ook) sprake van een zgn. frozen shoulder met een “capsulair patroon” van bewegingsbeperking. In milde gevallen is alleen bewegen in de eindstanden pijnlijk, in ernstige gevallen is de schouder continu pijnlijk met uitstraling naar de elleboog en kan patiënt er niet meer op liggen. Soms dooft dit acute beeld uit en blijft alleen de forse contractuur bestaan. Verschillende orthopedische en neurologische problemen kunnen

tot dit beeld leiden, en daarmee is een frozen shoulder eigenlijk geen geïsoleerde ziekte maar een complicatie bij een andere aandoening.

Hypermobiliteit

In alle richtingen: hypermobiliteit kan uiting zijn van een onderliggende bindweefselziekte zoals een Ehlers-Danlos syndroom of Marfan, waarbij recent onderzoek aangetoond heeft dat in een significant deel van de patiënten ook tekenen van een myopathie en polyneuropathie voorkomen.

Neurologische aandoeningen met schouderproblematiek

Schouderproblematiek kan het gevolg zijn van zowel centrale als perifere neurologische aandoeningen. Centrale aandoeningen waarbij schouderklachten gezien worden zijn o.a. na een CVA, bij de ziekte van Parkinson en dystonie. Perifere aandoeningen waarbij ze optreden zijn bij zenuwletsel in het verzorgingsgebied van de schouder zoals midcervicale radicaire pathologie met uitval van C4-C6, plexusletsel (neuralgische amyotrofie, Erbse parese, postoperatief) en bij spierziekten zoals facioscapulohumerale dystrofie, limb-girdle spierdystrofie, congenitale myopathieën, myositiden en scapulooperoneale syndromen. Ook kunnen één of meer schouderpijnen in aanleg afwezig of hypoplastisch zijn, al dan niet in het kader van een syndroom. [Zie o.a. <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/proxarm.html>]. Hieronder wordt kort op de verschillende groepen aandoeningen ingegaan.

Schouderklachten bij de ziekte van Parkinson

In een studie bij 150 patiënten en 60 gemaakte controles werd gevonden dat schouderklachten voorkwamen bij 43% van de Parkinson patiënten (vs. 23% bij de controles) en dat er bij 12.7% sprake was van een frozen shoulder (vs. 1.7%), m.n. bij patiënten met opvallende akinesie en minder bij de tremor dominantie vorm van de aandoening. Bij 8% van de patiënten waren de schouderklachten zelfs het eerste symptoom van ziekte van Parkinson. [Riley 1989].

Schouderklachten na een beroerte

De incidentie van schouderpijn na een beroerte is zeer hoog (tot 70-85% wordt gerapporteerd), met name als er sprake is van een hemiplegie.[Zie

o.a. <http://emedicine.medscape.com/article/328793-overview>] De klachten ontstaan meestal in de loop van 2-3 maanden na de beroerte en worden toegeschreven aan o.a. een de verstoorde spierbalans door zwakte met glenohumerale subluxatie en/of spasticiteit, bijkomend peesletsel van de rotator cuff, adhesieve capsulitis en een complex regionaal pijnsyndroom.

Schouderklachten bij perifeer zenuwletsel

Radiculaire pathologie op niveau C4-C6 of uitval van de bovenste plexus brachialis leidt tot zwakte in de periscapulaire en periglenohumerale spieren, waardoor de balans in houding en tijdens beweging van de schouder verstoord raakt. Dit maakt de schouder kwetsbaar voor gewrichtsproblemen zoals rotator cuff letsel en tevens voor overbelasting van zowel zwakke als compenserende spieren, met persisterende pijn, m.n. ter hoogte van de aanhechting van deze spieren aan occiput, nek en scapula ten gevolg. Met name bij neuralgische amyotrofie is bekend dat dit soort late restklachten frequent voorkomen (bij minstens de helft van de patiënten). [van Alfen 2009]

Schouderklachten bij spierziekten

Ook bij patiënten met spierziekten waarbij de proximale arm en schouder-musculatuur is aangedaan hebben naast functiebeperkingen voortkomend vanuit deze zwakte vaak pijnklachten bij een kwetsbaar geworden schouder. Bij een groep van 65 FSHD patiënten werd er actief gevraagd naar pijnklachten: ongeveer de helft van de patiënten gaf pijn aan aan één of beide schouders en/of tussen de schouderbladen, daarnaast had een derde van de patiënten nekkklachten en een vijfde klachten van de bovenarm. Het is niet goed bekend in welke mate het ziekteproces van de spieren zelf ook nog bijdraagt aan de pijn bij deze groep aandoeningen. [van der Kooi 2007]

LITERATUUR

- van Alfen N. The trouble with neuralgic amyotrophy. *Pract Neurol* 2006; 6: 298-307.
- van Alfen N, van der Werf SP, van Engelen BGM. Long-term pain, fatigue and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehab* 2009;90:435-439.
- Faber CG, Klaver MM, Wokke JHJ. Klinische les. Een afstaand schouderblad. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2002;146:1717-1720.
- Jobe CM, Coen MJ. Gross anatomy of the shoulder. In: Rockwood CA, Matsen FA, Wirth MA, Lippitt SB; eds. *The shoulder*, 3rd ed. 2004 Elsevier, Philadelphia, pp. 33-95.
- van der Kooi EL, Kalkman JS, Lindeman E, Hendriks JC, van Engelen BG, Bleijenberg G, Padberg GW. Effects of training and albuterol on pain and fatigue in facioscapulothoracic muscular dystrophy. *J Neurol* 2007;254:931-940.
- Krishnan SG, Hawkins RJ, Bokor DJ. Clinical evaluation of shoulder problems. In: Rockwood CA, Matsen FA, Wirth MA, Lippitt SB; eds. *The shoulder*, 3rd ed. 2004 Elsevier, Philadelphia, pp. 145-185.
- Riley D, Lang AE, Blair RDG, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;2 63-66.

PIJN EN TINTELINGEN: ZENUWSLOPEND?

C.G. Faber en W.L. van der Pol

Bij klachten van pijn en tintelingen in de extremiteiten wordt al snel gedacht aan een polyneuropathie. Echter, niet iedere neuropathie is pijnlijk. Wat is de differentiaal diagnose van een pijnlijke neuropathie? Zijn er diagnostische ‘clues’? Welk aanvullend onderzoek is nodig en zinvol? En welke vorm van symptomatische behandeling valt te overwegen en wat is hiervan te verwachten?

De presentatie zal zich richten op een aantal klinische casus, die handvatten bieden voor de dagelijkse praktijk. In de syllabus wordt een overzicht gegeven van de meest voorkomende pijnlijke neuropathieën, en worden therapeutische mogelijkheden besproken.

Neuropathische pijn

Neuropathische pijn ontstaat door schade of pathologische veranderingen van het centrale of perifere zenuwstelsel. In tegenstelling tot nociceptieve pijn, waarbij pijn wordt veroorzaakt door directe beschadiging van weefsel of door stimuli die potentieel tot schade kunnen leiden, hoeft neuropathische pijn dus niet te worden veroorzaakt door weefselschade. Schade aan het somatosensore systeem zal vaker leiden tot afwezigheid van sensatie en pijn, dan tot nieuw optredende pijn. Pathogenetische mechanismen zijn sensitatie van perifere zenuwen met ectopische of spontane activiteit en hyperexcitabiliteit in modulerende baansystemen van het centrale zenuwstelsel.

Pijn in een gebied met veranderde sensibiliteit (doofheid of hyperexcitabiliteit) is het kernsymptoom van neuropathische pijn. Klinische kenmerken van neuropathische pijn zijn spontane pijn, en afwijkende respons op niet-pijnlijke (allodynie) of pijnlijke stimuli (hyperalgesie). Daarnaast kunnen ook pijnlijke dyesthesieën (tintelingen, gevoel van naalden of steken), diepe pijn en afwijkende temperatuursensaties (brandend, of ijskoud) voorkomen. Paroxysmale pijnklachten, die worden omschreven als schietend, stekend of

elektrische schokken, komen ook voor, en zijn zelfs typisch voor zeldzame oorzaken als de ziekte van Fabry. Het pijnlijke gebied kan extreem gevoelig zijn voor onschuldige mechanische of thermale stimuli; kleding of lakens kunnen bijvoorbeeld een brandend gevoel op de huid veroorzaken.

In tabel 1 staan de verschillende neuropathische pijnsyndromen genoemd; in de tekst wordt verder ingegaan op polyneuropathieën die gepaard gaan met neuropathische pijn en dunne vezelneuropathieën. Focale zenuwlesies en aandoeningen van het centrale zenuwstelsel blijven hier buiten beschouwing.

Polyneuropathie, dunne vezel neuropathie of een combinatie?

Bij patiënten met neuropathische pijn zal het neurologisch onderzoek vaak afwijkend zijn. Als er zwakte van teen- en voetheffers, afwezigheid van APR en eventueel andere reflexen, en verminderde vibratiezin, positiezin en bewegingszin wordt gevonden is een polyneuropathie de voor de hand liggende diagnose. EMG onderzoek kan deze klinische diagnose bevestigen, maar is niet altijd nodig. Neuropathische pijn kan echter ook voorkomen zonder dat bij neurologisch of EMG onderzoek afwijkingen worden gevonden. In dat geval is een geïsoleerde dunne vezelneuropathie de meest waarschijnlijke diagnose.

Pijnlijke diabetische (poly)neuropathie

De meest voorkomende oorzaak voor een (pijnlijke) distale sensibele polyneuropathie is diabetes mellitus. Diabetische polyneuropathie kan optreden bij diabetes type 1 en 2, en gaat vaak gepaard met allodynie en hyperalgesie in de voeten. De klachten kunnen geleidelijk maar ook vrij acuut ontstaan. Microangiopathie, toxische metabolieten, mitochondriële dysfunctie en beperkte regeneratievermogens van zenuwen spelen waarschijnlijk een rol in de pathogenese. Polyneuropathie is een complicatie van diabetes mellitus type 1 en 2.

Zeldzamere complicaties van diabetes mellitus zijn pijnlijke mononeuropathieën, ook van intercostale en abdominale zenuwen (DD herpes zoster infectie), en de (vaak asymmetrische) zeer pijnlijke diabetische lumbosacralis plexopathie. Optimaliseren van diabetes regulatie is waarschijnlijk de belangrijkste behandeling.

Tabel 1. Neuropathische pijnsyndromen

Focale en multifocale aandoeningen van het perifere zenuwstelsel

Postherpetische neuralgie

Craniale neuralgieën (trigeminusneuralgie, glossopharyngeusneuralgie)

Diabetische mononeuropathie

Drukneuropathieën

Plexopathie door maligniteit of bestraling

Fantoompijn

Post-traumatische neuralgie

Ischemische neuropathie

Polyneuropathie

Metabool

- Diabetes mellitus
- Multipele voedingsdeficienties (pellagra, beriberi)
- Hypothyreoïdie

Toxisch

- Alcohol
- Chemotherapie (platinum/taxol)
- Isoniazide
- Antiretrovirale middelen
- Zware metalen (arseen, thallium)

Infectieus/immuungemedieerd

- HIV
- Guillain-Barré syndroom
- Vasculitis
- Neuroborreliose
- Monoclonale gammopathie
- Amyloidose

Erfelijk

- Ziekte van Fabry

Overig

- Dunne vezelneuropathie (zie tabel 2)
-

Andere

Complex regionaal pijnsyndroom type I en II

Polyneuropathie met monoclonale gammopathie (MGUS)

Polyneuropathieën geassocieerd met een IgM paraproteïnemie worden waarschijnlijk veroorzaakt door ontsteking na binding van IgM antistoffen aan glycoproteïnes en glycolipiden in zenuwen. Het zijn immuungemedieerde aandoeningen, waarbij uitgesproken pijnklachten meestal niet op de voorgrond staan. IgG paraproteïnemie, bijvoorbeeld in het kader van multipale myeloom, heeft een associatie met amyloïdose en vasculitis syndromen (zie hieronder).

Amyloïdose

Amyloïdose kan voorkomen als een erfelijke of als een verworven aandoening.

De erfelijke vorm wordt veroorzaakt door een mutatie in het TTR gen. De verworven vorm wordt onderscheiden in primaire amyloïdose of secundaire amyloïdose. De amyloïdose die door een paraproteïne (bij multipel myeloom of een MGUS) wordt veroorzaakt, wordt primaire amyloïdose genoemd. Vaak zijn het hart, de longen, de huid, de tong, de darmen, de lever, de nieren, de zenuwen en de milt betrokken. Secundaire amyloïdose ontwikkelt zich als een complicatie van een andere ziekte zoals tuberculose, reumatoïde artritis of osteomyelitis. Ook kan secundaire amyloïdose optreden bij (langdurige) dialyse vanwege nierfunctiestoornissen.

Alle vormen kenmerken zich vroeg in het beloop door een klachtenpatroon van een dunne vezelneuropathie, en neuropathische pijn is vaak het eerste teken van de ziekte. Autonome disfunctie treedt vroeg in het ziektebeloop op bij 75% van de patiënten.

Voor het opsporen van lichte ketens kan 24-uurs urine onderzoek nodig zijn. Bij 90% van de patiënten wordt in serum een monoclonale gammopathie gevonden. Het amyloid kan worden aangetoond in een biopt van beenmerg, zenuw, rectum slijmvlies of buikhuid. Behandeling vertraagt de progressie van nier- en hartafwijkingen, maar heeft vaak teleurstellend weinig effect op de polyneuropathie. Voor de erfelijke vorm is levertransplantatie een behandeloptie.

Chemotherapie geïnduceerde polyneuropathie (CIPN)

Een overwegend sensibele en pijnlijke neuropathie wordt veroorzaakt door cisplatin, oxaliplatin en carboplatin. Vincristine, taxol en suramin kunnen een sensorimotore neuropathie veroorzaken met of zonder autonome disfunctie. Patiënten met een pre-existente neuropathie hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van CIPN.

Humaan Immunodeficiëntie virus infectie

Zowel de HIV infectie zelf, als de behandeling met antiretrovirale middelen kan een polyneuropathie veroorzaken, meestal een pijnlijke sensibele neuropathie. Patiënten klagen over heftige paresthesieën in de voeten en allodynie, vaak disproportioneel ten opzichte van het gevoelsverlies. HIV neuropathie treedt meestal laat in het beloop van de ziekte op, en behandeling met antiretrovirale middelen kan HIV neuropathie voorkomen. Tegelijkertijd kan een myelopathie voorkomen, waarbij dan achillespeesreflex afwezig is, de kniepeesreflex juist levendig opwekbaar, en de voetzoolreflex verloopt volgens Babinski. Van lamotrigine en gabapentin is effect op de pijn bij HIV neuropathie aangetoond. Amitryptiline is niet effectief.

Syndroom van Wartenberg

Het syndroom van Wartenberg wordt gekenmerkt door het plotseling ontstaan van dove gebieden in het verzorgingsgebied van een perifere zenuw. De doofheid wordt meestal voorafgegaan door pijn. Neurologisch en EMG onderzoek zijn vaak normaal. Pijnklachten kunnen in het beloop van de ziekte verdwijnen, ook als de gevoelsstoornis blijft bestaan.

Chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP)

CIAP is de benaming voor de groep van axonale polyneuropathieën met een debuut na de leeftijd van 55 jaar zonder afwijkingen bij bloedonderzoek. Pijnklachten komen veel voor bij patiënten met CIAP, maar zijn mogelijk niet altijd neuropathisch van aard.

Hereditaire motorische en sensibele neuropathie (HMSN)

Motorische uitvalsverschijnselen staan bij HMSN op de voorgrond. Pijnlijke gevoelsstoornissen zijn zeldzaam bij HMSN, maar kunnen optreden bij axonale varianten ten gevolge van een P0 mutatie.

Immuungemedieerde neuropathieën

Guillain Barre syndroom

Tweederde van de patiënten met Guillain-Barré syndroom heeft pijnklachten in de acute fase van de ziekte. Het betreft een combinatie van radriculaire en neuropathische pijn. Neuropathische pijnklachten persisteren na 1 jaar bij 38% van de patiënten. De klachten treden met name op bij patiënten met een ernstig ziektebeloop, en bij patiënten met sensibele uitvalsverschijnselen. Subacute dunne vezelneuropathie is mogelijk een variant van het Guillain-Barré.

Vasculitis

Polyneuropathie ten gevolge van vasculitis wordt gekenmerkt door het (sub)acuut ontstaan van (multipale) mononeuropathieën in combinatie met pijn. De pijn is strikt genomen niet neuropathisch, maar waarschijnlijk het gevolg van ischaemie door vaatocclusie. Vasculitis neuropathie is vaak asymmetrisch, en kan het eerste symptoom zijn van systemische vasculitis. Betrokkenheid van andere orgaansystemen (huid, luchtwegen, nieren) moet daarom in kaart worden gebracht. Systemische vasculitiden die ook polyneuropathie veroorzaken zijn polyarteritis nodosa, granulomatose van Wegener, Churg-Strauss syndroom en microscopische polyangiitis. Vasculitis neuropathie zonder aanwijzingen voor betrokkenheid van andere orgaansystemen wordt non-systemische vasculitis genoemd. Het is niet duidelijk of dit een aparte entiteit is, of dat het vormen van systemische vasculitis betreft waarbij betrokkenheid van andere orgaansystemen (nog) niet kan worden aangetoond.

Vasculitis neuropathie kan ook secundair worden gezien bij bindweefselziekten (reumatoïde arthritis, SLE, M. Sjögren), virale infecties (hepatitis C, HIV, CMV) en sarcoidose. De behandeling van vasculitis neuropathie bestaat uit prednison, vaak in combinatie met immuunsuppressieve medicatie.

Dunne vezelneuropathie

Disfunctie van dunne zenuwvezels (A-delta en C vezels, pijn- en temperatuurzin en autonome functies) kan bij aanvang of in het verloop van een neuropathie op de voorgrond staan of geïsoleerd voorkomen. Bij geïsoleerde dunne vezel neuropathie kan de diagnose moeilijk zijn vanwege het ontbreken van afwijkingen bij standaard neurologisch onderzoek (normale kracht, vibratiezin en reflexen) en een normaal zenuwgeleidingsonderzoek. Het stellen van de diagnose geïsoleerde dunne vezel neuropathie (DVN) is van belang bij het zoeken naar een onderliggende oorzaak.

DVN uit zich met (doorgaans pijnlijke) paresthesieën (brandend gevoel, prikkelingen), schietende of stekende pijn en/of autonome klachten (veranderd transpiratiepatroon, facial flushing, droge ogen of droge mond, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie, en gastrointestinale verschijnselen). Ook een restless legs syndroom kan voorkomen.

Bij neurologisch onderzoek worden vaak helemaal geen afwijkingen gevonden. Afwijkende temperatuur- en pijnzin kan aanwezig zijn. Proprioceptie en vibratiezin horen normaal te zijn (dit zijn immers dikke vezel kwaliteiten), evenals peesreflexen. Spierzwakte of atrofie is niet aanwezig.

Oorzaken van dunne vezelneuropathie

Betrokkenheid van overwegend dunne zenuwvezels kan voorkomen bij verschillende verworven en erfelijke neuropathieën (tabel 2). Vaak blijft de oorzaak echter onbekend, vooral bij oudere patiënten.

Diabetes is de meest frequente oorzaak van DVN. Vaak echter is er bij diabetes ook sprake van betrokkenheid van dikke zenuwvezels. Een geïsoleerde DVN komt waarschijnlijk vooral voor in de vroege fase van diabetes, en kan ook voorkomen bij een gestoorde glucosetolerantie.

Aanvullend onderzoek

Huidbiopt voor bepaling intraepidermale zenuwvezeldichtheid (IENFD)

Bepaling van de intraepidermale zenuwvezeldichtheid (IENFD) in een huidbiopt is een betrouwbare en efficiënte methode om de diagnose DVN

te bevestigen, en wordt in het algemeen beschouwd als de standaard diagnostiek.

Het huidbiopt (een stansbiopt van 3 mm) wordt ca 10 cm boven de laterale malleolus afgenomen. Dit is een minimaal invasieve ingreep en ernstige complicaties komen vrijwel niet voor. Goede normaalwaarden zijn beschikbaar: IENFD is lager bij mannen dan vrouwen, en neemt af met de leeftijd. Recent zijn hernieuwde richtlijnen verschenen met betrekking tot het gebruik van het huidbiopt in de diagnostiek van perifere neuropathieën. Belangrijke aanbevelingen zijn dat ieder lab adequate training dient te volgen in een ervaren huidbiopt laboratorium, met bepaling van eigen gestratificeerde normaalwaarden, intra- en interobserver betrouwbaarheid, en interlaboratoriumbetrouwbaarheid.

Quantitative sensory testing

Dunne vezel functies worden meestal onderzocht met behulp van kwantitatieve sensore testen (QST), waarbij drempels voor warmte, koude en pijn worden bepaald. Er is een correlatie tussen warmte en hittpijn drempels en intraepidermale zenuwvezeldichtheid beschreven.

Evoked potentials

Verschillende andere testen zijn beschreven, waaronder laser evoked potentials (LEPs) en contact-heat evoked potentials (CHEPs). Bij beide methoden worden Ad- en C-vezels geactiveerd, waarna evoked potentials worden gemeten. De exacte waarde van LEPs en CHEPs bij het stellen van de diagnose DVN is nog niet bekend.

Behandeling van neuropathische pijn

Veelal is de behandeling teleurstellend, en moet worden overgestapt naar combinatietherapie. Een geneesmiddel dient voldoende lang (2-8 weken) te worden gegeven om het effect te kunnen beoordelen, en minimaal 1-2 weken in de maximale dosering.

Tricyclische antidepressiva, gabapentin, pregabaline en duloxetine en venlafaxine zijn middelen van eerste keus.

Tricyclische antidepressiva zijn niet effectief voor HIV neuropathie. Lamotrigine en gabapentine zijn middelen van eerste keuze.

Tabel 2. Differentiaal diagnostische overwegingen bij verdenking dunne vezelneuropathie

Metabool	Diabetes, glucose intolerantie Hyperlipidemie
Toxisch	Alcohol Antiretrovirale medicatie Chemotherapie Toxines Vitamine B6
Infectieus	HIV Epstein Barr Lepra Botulisme
Immuun-gemedieerd	Vasculitis, SLE, Sjögren Coeliakie Sarcoïdose Monoclonale gammopathie, amyloïdose Paraneoplastische neuropathie Inflammatory Bowel Disease Guillain Barre syndroom
Hereditair	M. Fabry M. Tangier Familiare amyloïdose Hereditaire sensore autonome neuropathie, Charcot Marie Tooth 2B Erythromelalgie/erythermalgie, burning feet syndroom
Idiopathisch	Idiopathische dunne vezel neuropathie

Tramadol is een tweede lijns middel, met uitzondering van patienten waarbij er een exacerbatie is van pijn (dan is de combinatie tramadol-acetamonphen een goed optie), of indien niet-neuropathische pijn overweegt (tramadol heeft een goed effect op nociceptieve pijn).

Derde lijns therapie omvat opiaten, vooral vanwege de nadelen van gebruik op langere termijn (afhankelijkheid, misbruik).

LITERATUUR

- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113-e88.
- Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;73(14):1142-8.
- Bakkers M, Faber CG, Drent M, Hermans MC, van Nes SI, Lauria G, et al. Pain and autonomic dysfunction in patients with sarcoidosis and small fibre neuropathy. *Journal of Neurology* 2010; in press
- CBO-Richtlijn Polyneuropathie?, Van Zuiden Communications BV, Alphen a/d Rijn, 2005 (ISBN 90-8523-040-3)
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131(Pt 7):1912-25.
- Erdmann PG, van Genderen FR, Teunissen LL, Notermans NC, Lindeman E, van Wijck AJ, et al. Pain in patients with chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Eur Neurol* 2010;64(1):58-64.
- Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009;339:b3002.
- Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005;18(5):591-7.
- Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(3):202-07.
- Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12(10):747-58.
- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108(8):2520-30.
- Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, Hop WC, Visser GH, Jacobs BC, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 2010;75(16):1439-47.
- Schaublin GA, Michet CJ, Jr., Dyck PJ, Burns TM. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. *Lancet neurology* 2005;4(12):853-65.
- Seneviratne U, Gunasekera S. Acute small fibre sensory neuropathy: another variant of Guillain-Barre syndrome? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2002;72(4):540-2.
- Singleton JR. Evaluation and treatment of painful peripheral polyneuropathy. *Semin Neurol* 2005;25(2):185-95.
- Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003;16(5):623-8.
- Stork AC, van der Meulen MF, van der Pol WL, Vrancken AF, Franssen H, Notermans NC. Wartenberg's migrant sensory neuritis: a prospective follow-up study. *Journal of neurology* 2010;257(8):1344-8.
- Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle & nerve* 2007;36(2):144-66

SPONTANE SPIERACTIVITEIT: OVER GOLVEN, TREKKINKJES EN KRAMPEN

G. Drost en J.H. Veldink

Inleiding

Spontane spieractiviteit betreft verschillende spierfenomenen die op kunnen treden zonder dat er sprake is van (bewust) actief aanspannen. Spontane spieractiviteit kan verwijzen naar pathologie bij neurologische aandoeningen, maar kan ook voorkomen als fysiologisch verschijnsel bij gezonde mensen. Soms kan een bepaalde vorm van spontane spieractiviteit, of in ruimere zin een positief spierfenomeen, een duidelijke aanwijzing zijn die leidt tot een diagnose.

Bij neuromusculaire aandoeningen is het daarom belangrijk om, naast de negatieve spierfenomenen, zoals zwakte of paralyse, oog te hebben voor deze positieve spierfenomenen. In het vervolg zullen we de positieve spierfenomenen die voorkomen in het kader van neuromusculaire aandoeningen behandelen. Uitgangspunt is de fenomenologie die gekoppeld wordt aan diagnostiek en behandeling.

Achtereenvolgens zullen we ingaan op: 1) definities van positieve spierfenomenen 2) een beschrijving van de fenomenologie en meer gedetailleerde achtergrond over de (patho)fysiologie, de diagnostiek alsmede de behandel-mogelijkheden.

De presentatie op de cursusdag zal veel beeldmateriaal bevatten die de fenomenologie weergeeft ten behoeve van de herkenning in de kliniek.

Definities

Veelal worden positieve spierfenomenen niet eenduidig gedefinieerd. De onderstaande definities zijn om die reden een door ons gekozen praktische invulling en zullen niet overal in de literatuur *exact* zo gehanteerd worden.

1. Spierkramp

Plotselinge onwillekeurige en pijnlijke spierverkorting van een spier of van een spiergroep, gepaard gaande met een zichtbare of voelbare verharding van de spier, soms met een abnormale stand van het betrokken gewricht, die opgeheven kan worden door rek (of massage).

2. Spasme

Een meer of minder plotselinge heftige en vaak zeer pijnlijke onwillekeurige spiercontractie, zowel van de gestreepte als van de gladde musculatuur, te onderscheiden in een aanhoudende, tonische en een intermitterende, clonische vorm.

3. Contractuur

Twee varianten:

1. Niet pijnlijke gefixeerde contractuur, wat een continue verkorting inhoudt van een spier die niet passief te rekken is tot zijn oorspronkelijk lengte.
2. Pijnlijke aanhoudende spierverkorting na inspanning met verharding, waarbij het onmogelijk is deze te relaxeren.

4. Tetanus

Een volgorde van gebeurtenissen waarbij er eerst sprake is van distale positieve sensibele fenomenen (prikkelingen/tintelingen) gevolgd door motorische, in de vorm van aanhoudende samentrekking van spieren met vaak standsafwijkingen van betrokken gewrichten.

5. Fasciculatie

Onwillekeurige contracties van spiervezels die te weinig zijn om een standsverandering van een betrokken gewricht te kunnen geven. Een fasciculatie ontstaat ten gevolge van een spontane actiepotentialen vanuit één motorunit en is als irregulaire ontlading zichtbaar op het EMG.

6. Myokymieën

Onwillekeurige, subtiele, continue golvende spierbewegingen die geen standsverandering geven van een betrokken gewricht. Hierbij kan een reeks korte bursts van spontane motor unit actiepotentialen zichtbaar op het EMG.

7. Myotonie

Een vertraagde relaxatie van een spier(groep) na willekeurige contractie (“actie-myotonie”) of na mechanische stimulatie, zoals percussie (“percussie-myotonie”).

8. ‘PIRC’

‘Percussion-induced rapid muscle contraction’: percussie geïnduceerde snelle spiercontractie.

9. Rippling

Willekeurige of mechanisch (door rek of percussie) geïnduceerde golfachtige bewegingen in spieren zonder elektrische activiteit op het EMG.

10. Myo-oedeem

‘Myoedema or muscle mounding’: zeer lokale, traag opkomende, niet uitbreidende, pijnloze, zwelling van spiervezels na tactiele of mechanische stimulatie, gebaseerd op contractie van het gestimuleerde gedeelte. Er is geen elektrische activiteit op het EMG zichtbaar.

Uiteraard bestaan er nog meer positieve fenomenen in spieren, maar die worden hier niet in detail besproken. Dit betreft onder meer: trismus, (hemifacialis) spasmen, tetanus, dystonie, tremor, tics, chorea, spasticiteit, (pseudo)athetose en myoklonieën.

Fenomenologie en achtergrond

1. Spierkramp

Spierkrampen komen veel voor, ook in de “gezonde” populatie. Uit een onderzoek uit 2002 van 780 Nederlandse volwassenen bleek dat 36% wel eens kramp had ervaren in het jaar ervoor. Vrouwen vaker dan mannen, en met name zwangere vrouwen (zie voor overzicht Janssen et al, 2002).

Spierkrampen kunnen met en zonder elektrische activiteit gepaard gaan op het EMG. De “stille” krampen zijn in feite de tweede variant contracturen zoals hierboven gedefinieerd.

De meest voorkomende spierkrampen zijn elektrisch niet stil en komen bij een veelheid van aandoeningen voor. De krampen worden meestal verlicht door rekken of massage van de spier.

Een zinvolle indeling is die van “neurogeen”, “metabool” en “idiopathisch”. Daarnaast zijn er nog “myopathische” oorzaken, maar veel minder typisch, zoals bij dragerschap van Duchenne of Becker dystrofie. De idiopathische vormen komen voor bij nachtelijke beenkrampen, na langdurige inspanning of in het kader van het benigne kramp-fasciculatiesyndroom, waarover later meer. De idiopathische vorm komt zowel sporadisch als familiair voor. De neurogene krampen komen voor bij voorhoorncel aandoeningen, radiculopathieën, plexopathieën, en polyneuropathieën. De metabole oorzaken bevatten elektrolytstoornissen, dehydratie, nierfunctiestoornissen, leverfalen, overmatig alcohol gebruik, hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiënte/Cushing, en diverse medicamenten (met name statinen, diuretica, bètablokkers, clonidine, nifedipine, captopril, lithium, corticosteroïden, ciclosporine, acetylcholine-esterase remmers, en goud).

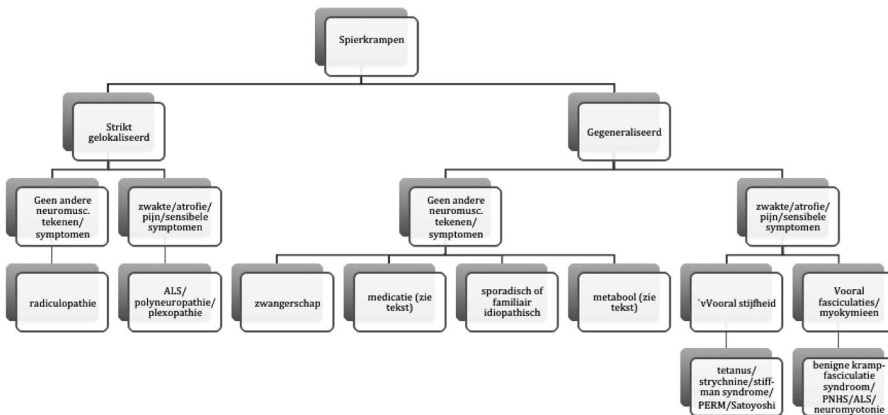


Fig. 1: Een diagnostisch algoritme voor spierkrampen.

De behandeling van krampen is vaak lastig, maar niet onmogelijk. Er is recent een nieuwe AAN-richtlijn uitgekomen waarin ook niet-farmacologische maatregelen op een rij werden gezet. Er is geen overtuigend bewijs dat door dit soort maatregelen, zoals 3x per dag strekken van spieren, krampen doen

verminderen. De auteurs van deze syllabus hebben de indruk dat een warme kruik nachtelijke krampen kan doen verminderen.

Het belang van deze richtlijn is verder dat vast staat dat hydrokinine (Inhibin) effectief is in het verminderen van krampen, maar dat het routinematige voorschrijven ervan wordt ontmoedigd in verband met zeldzame maar zeer ernstige bijwerkingen (o.a. fatale stollingsstoornissen). Bij ALS is er klasse I bewijs dat gabapentine niet effectief lijkt ten opzichte van placebo, er is klasse II bewijs dat vitamine B complex en diltiazem krampen wel doen verminderen, klasse II bewijs dat magnesium niet werkt, en er is geen overtuigend bewijs beschikbaar waarbij middelen onderzocht zijn zoals baclofen, carbamezepine en oxcarbazepine.

2. *Spasme*

Het onderscheid tussen spasme en kramp is niet altijd eenduidig. Toch is het klinische relevant het onderscheid te maken aangezien spasmen voorkomen in het kader van specifieke aandoeningen en ook omschreven worden in de literatuur als zodanig. Fenomenologisch lijkt het onderscheid met krampen vooral te zitten in de hypertone (“spastische”) context waarin de verkramping optreedt. Krampen beperken zich meestal beperken ook tot één spier en spasme betreft meer spiergroepen. De fysiologie van kramp is waarschijnlijk ook anders dan van spasme. Een kramp begint focaal in een spier en breidt zich daarna uit, terwijl spasme juist in meerdere spieren lijkt te ontstaan, waarbij er contractie van de gehele spier plaatsvindt. De aandoeningen waaraan gedacht moet worden zijn zeldzaam: ‘Stiff person syndrome’ (SPS) met als specifieke vorm het ‘stiff limb syndrome’ en progressieve encephalomyelitis met rigiditeit en myoclonus (PERM) en het syndroom van Satoyoshi.

SPS wordt gekenmerkt door een rigiditeit met daarbij episodische spasmen, vooral in thoracale paraspinale spieren en lumbaal de proximale beenspieren. Er is vaak een versterkte lumbale lordose en de spasmen zijn vaak zeer pijnlijk. Zij beginnen vaak met een abrupte schok, waarna er een tonische verkramping is van spieren die seconden tot minuten aanhoudt en soms dagen. Patiënten vallen vaak en zijn daar ook bang voor. De stijfheid is afwezig tijdens slaap. Initiële klachten zijn vaak “lage rugpijn”. Bij lichamelijk onderzoek zijn er vaak verhoogde reflexen, en zijn de spasmen

zeer stimulus responsief. Er kan betrokkenheid van ademhalingsspieren zijn en van oogspieren. Dit laatste kan ook in het kader van een co-existente myasthenia gravis. Ook komen paroxysmale autonome verschijnselen voor (zweeten, tachypneu, tachycardie, ‘sudden death’). Tevens is rhabdomyolyse beschreven door de continue spiercontracties.

Indien anti-GAD antilichamen negatief zijn, maar de verdenking is hoog (90% heeft anti-GAD antilichamen), moet gezocht worden naar amphiphysine, Ri and Gephyrine antilichamen. Deze antilichamen duiden op een paraneoplastische basis van de SPS, met name borstkanker, thymoom en kleincellig longcarcinoom. Uiteindelijk is 5% van SPS paraneoplastisch. Verder komen andere auto-immuun aandoeningen vaker voor: diabetes mellitus type I, thyroiditis, pernicioze anemie en de ziekte van Graves. Het naald EMG toont continue motorunit activiteit, met name in de lange rugmusculatuur. De behandeling bestaat, naast gerichte behandeling van de maligniteit indien aanwezig, uit benzodiazepines (aantal klasse IV studies), baclofen (klasse IV voor oraal, klasse I voor intrathecaal), plasmaferese (twee klasse III studies) en immunoglobulines (één klasse I studie). Zie voor overzicht Espay et al. 2006.

PERM – Progressieve encephalomyelitis met rigiditeit en myoclonus is een ernstige en progressieve variant van SPS. Na enkele jaren komen er stimulus responsieve myoklonieën bij en centraal motorische afwijkingen. Daarnaast uitgebreide hersenstamverschijnselen: nystagmus, dysarthrie, dysphagie, oogbewegingsstoornissen en doofheid. Na enkele jaren overlijden patiënten.

Het syndroom van Satoyoshi kan lijken op SPS: er zijn pijnlijke spasmen, gecombineerd met kaalheid, diarree en skelet en endocriene afwijkingen, vaak resulterend in ernstige invaliditeit en dood. De debuutleeftijd (tweede decade) is vaak wat lager dan bij SPS (derde/vierde decade). De origine is onbekend, maar een auto-immuun oorzaak is aannemelijk. Ook hierbij zijn in enkele gevallen anti-GAD antilichamen gevonden. (Drost 2004) Patiënten zijn behandeld met immuunglobuline en corticosteroïden, met wisselend resultaat.

3. Contracturen

“Stille” krampen komen vooral voor bij metabole myopathieën en zijn geassocieerd met glycogeen stoornissen in de spier. Tijdens “stille” krampen is er op het naaldEMG geen activiteit te zien gedurende de contractie, dit in tegenstelling tot kramp waarbij er juist hooggevolteerde activiteit zichtbaar is. Het is meestal niet makkelijk om tijdens EMG kramp op te wekken, maar indien “stille” kramp gevonden wordt is dit altijd pathologisch en kan het sterk wijzen in de richting van de diagnose. “Stille” kramp, of beter gezegd contracturen, komen vooral voor bij de ziekte van McArdle en andere glycolyse/glycogenolyse enzym defecten en daarnaast ook bij de ziekte van Brody. Deze laatste wordt gekenmerkt door een deficiëntie van het Ca²⁺-ATP-ase in het sarcoplasmatisch reticulum. Het is bekend dat spierrelaxatie een actief proces is, hetgeen verstoord verloopt bij de ziekte van Brody door deze deficiëntie.

Contracturen en ook hypermobiliteit zijn belangrijke bevindingen bij patiënten met een myopathie. Voor een uitgebreide differentiaaldiagnose en achtergrondinformatie verwijzen we u naar het artikel van Voermans 2008.

4. Fasciculaties

Fasciculaties komen bij uitstek voor in het kader van neurogene aandoeningen, maar ook in de gewone populatie. Met name de combinatie met krampen en het concept “benigne kramp fasciculatiesyndroom” heeft in de literatuur veel discussie opgeleverd. De vraag is of de klinisch neuroloog en/of neurofysioloog in staat zijn om goedaardige fasciculaties te scheiden van “kwaadaardige” fasciculaties, zoals deze voorkomen bij ALS. Het antwoord daarop is eenvoudig: nee.

Er is een klein aantal studies gedaan met deze vraagstelling, en voor een recent overzicht verwijzen wij graag naar Singh et al. 2010 en Mills 2010. De eerste studie geeft een samenvatting van de casuïstiek die tot nu toe is gepubliceerd met follow-up van patiënten met uitsluitend krampen en fasciculaties, zonder andere klinische of neurofysiologische afwijkingen (fibrillaties/positieve golven). De tweede studie heeft expliciet 28 patiënten met ALS vergeleken met 11 patiënten met een benigne kramp-fasciculatie syndroom. Die studie toonde aan dat er subtiele groepsverschillen zijn, met name in de duur van het vuurpatroon van de fasciculaties, maar noch het patroon (alleen in de kuiten of gegeneraliseerd), noch de intensiteit, noch

de vorm betrouwbaar zijn om onderscheid te maken met een voorhoorncel aandoening. Jarenlange follow-up (4-5 jaar) is het enige instrument om met zekerheid de diagnose “benigne kramp-fasciculatiesyndroom” te stellen.

Sommige patiënten ervaren fasciculaties als zeer hinderlijk, met name 's nachts omdat dit de nachtrust kan verstoren. Er zijn geen effectieve behandelingen van fasciculaties bekend.

5. Myokymieën

Klinisch zijn myokymieën en fasciculaties moeilijk van elkaar te onderscheiden, zoals ook blijkt uit de definities. Myokymieën zijn ritmische ontladingen waarbij telkens dezelfde motorunits geëxciteerd worden. Fasciculaties daarentegen zijn onwillekeurige, non-ritmische, spiertrekkingen, die zich verplaatsen over de spier. Beide fenomenen zijn pijnloos. Myokymieën kunnen focaal of gegeneraliseerd voorkomen. Ze kunnen van voorbijgaande aard zijn, of dagen tot maanden persisteren. De spontane spieractiviteit die het gevolg is, ontstaat door de hyperexcitabiliteit van het axon.

Op het EMG zijn myokymieën en fasciculaties goed van elkaar te onderscheiden.

Een bekend voorbeeld van myokymieën zijn de ritmische trillinkjes die we soms voelen bij ons oog of het ritmisch onwillekeurig aanspannen van steeds eenzelfde deel van een beenspier. Myokymieën kunnen, als ze sporadisch optreden aanwezig zijn, gezien worden als benigne verschijnsel. Echter myokymieën kunnen ook worden gezien in het kader van het ‘peripheral nerve hyperexcitability syndrome’ (PNHS). PNHS betreft eigenlijk een brede term die verschillende aandoeningen omvat. Indien het syndroom zich alleen beperkt tot het perifere zenuwstelsel, door met name myokymieën en krampen, wordt het ook wel het Isaacs’ syndroom genoemd. Daarnaast is het PNHS ook geassocieerd met neuropsychiatrische verschijnselen. Indien het centrale zenuwstelsel ook betrokken is spreken we van het syndroom van Morvan. Dit syndroom wordt onder andere gekenmerkt door slapeloosheid en hallucinaties.

Newsom-Davis en Mills hebben sinds 1991 de volgende patiëntengroepen beschreven: het betrof patiënten met klachten van spierstijfheid, krampen en fasciculaties waarbij een onderscheid werd gemaakt op basis van naald EMG: de aan- of afwezigheid van ‘myokymic discharges’, namelijk dupletten,

tripletten of multiplet ontladingen van meerdere groepen motorunits. Het betrof 60 patiënten, van wie er 42 ‘myokymic discharges’ hadden. In beide groepen waren er meer mannen dan vrouwen, en de gemiddelde debuutleeftijd was in beide groepen ~46 jaar, met een unimodale verdeling. Patiënten klaagden over krampen, spierstijfheid, inspanningsintolerantie, soms ook over stemmingsstoornissen en tintelingen, alle veel voorkomende klachten op een neuromusculaire polikliniek. Deze klachten kwamen gelijkelijk voor in beide groepen. De distale spieren lieten de meeste “overprikkelbaarheid” zien. In beide groepen kwam myasthenia gravis voor met of zonder thymoom, maar ook thymomen zonder myasthenia gravis. In beide groepen ontstond, gemiddeld 2.3 jaar na debuut van neurologische klachten, bij 6 tot 10% van de patiënten een (overwegend kleincellig) longcarcinoom. In beide groepen kwamen antilichamen voor tegen spanningsgemedieerde kaliumkanalen (VGKC, 38% en 28%). Bij positieve VGKC was er bijna altijd een thymoom. Het ziektebeeld was in deze gevallen niet ernstiger. In beide groepen was bij ongeveer de helft van de patiënten het CK verhoogd.

Op het eerste gezicht zou de eerste groep met ‘myokymic discharges’ geschaard kunnen worden onder de noemer van neuromyokymieën of neuromyotonie en de tweede groep onder de noemer “benigne kramp fasciculatiesyndroom”. Opvallend was alleen hoezeer beide groepen klinisch en immunologisch op elkaar leken. Vooral de associatie in beide groepen met longkanker en thymomen is relevant. De aanbevelingen die volgen uit deze studie zijn: patiënten met PNHS (dus zowel met als zonder ‘myokymic discharges’ op het EMG) dienen gescreend te worden, naast op het bestaan van een mogelijke voorhoorncel aandoening met behulp van EMG, op auto-antilichamen (VGKC, AChR), schildklierstoornissen en glucose intolerantie. Zeker bij positieve antilichamen dient gezocht te worden naar een thymoom/longcarcinoom, de vraag is alleen hoe lang (Titulaer et al 2010). Ter vergelijking: bij Lambert-Eaton volstaat 2 jaar screening. Bij de rest van de patiënten is het onzeker om een duidelijke aanbeveling hiertoe te doen (kosten/baten), vooral gezien het relatief hoge aantal patiënten met dergelijke klachten. Mogelijk dat leeftijd (>40 jaar) en roken dan nog extra doorslaggevend kunnen zijn.

De meest uitvoerige indeling van PNHS is te vinden in tabel 1.

Tabel 1. Indeling van PNHS (naar Hart et al. 2002)

Auto-antilichaam gemedieerd of auto-immuun

Geïsoleerd

Met neuropsychiatische verschijnselen (Morvan)

Paraneoplastisch

Thymoom met of zonder myasthenia gravis (MG)

Klein-cellig longcarcinoom

Adenocarcinoom

Hodgkin's lymfoom

Plasmacytoom met IgM paraproteinemie

In combinatie met CIAP

In combinatie met

Diabetes Mellitus

Myasthenia Gravis

CIDP

Guillain-Barre syndroom

Addison

Rheumatoïde artritis

Systemische Lupus erythematosus

Systemische Sclerose

Hyper-, hypothyreoïdie

Coeliakie

Amyloïdose met of zonder paraproteïne

Toxisch

Penicillamine

Insecticiden

Goud

Onderdeel van ALS/motor neuron disease

Genetisch

KCNA1 (kalium kanaal)

Familiair episodische ataxie type 1

De novo

PMP 22 (HNPP/CMT1A)

Er zijn sterke aanwijzingen dat de etiologie van PNHS veelal auto-immuun gemedieerd is (zie tabel 1). Bij het Isaacs'syndroom worden in 40% van de patiënten positieve antilichamen tegen VGKC gevonden en in 25% van de

gevallen is dit geassocieerd met een maligniteit. Myokymieën kunnen focaal of gegeneraliseerd voorkomen.

Persistente faciale myokymie is een syndroom dat relatief recent is beschreven. Het kan bilateraal of unilateraal voorkomen en jaren persisteren. Het kan zijn dat dit een milde, incomplete vorm is van gegeneraliseerde neuromyotonie (Isaacs' syndroom). Het fenomeen wordt ook geassocieerd met VGKC antilichamen.

Een focale voorkeurslokalisatie is de nervus facialis zoals gezien wordt bij pontine gliomen, multiple sclerose en het Guillain-Barre Syndroom (GBS). Faciale myokymieën treden op bij 15% van de patiënten met GBS, ze zijn meestal bilateraal en geassocieerd met milde spierzwakte in het gelaat. Het ontstaat vaak in de eerste drie weken van de ziekte en kan tot een maand aanwezig blijven.

In multiple sclerose vertonen de gezichtsspieren vaker myokymieën dan de extremiteiten. In het gezicht zijn de myokymieën vaak unilateraal, transiënt en aanwezig gedurende enkele weken. Het opnieuw optreden van deze verschijnselen komt voor en kunnen aan dezelfde of aan de andere gezichtshelft optreden.

Ook bij brachiale en lumbosacrale plexopathieën door radiatie zijn geassocieerd met myokymieën. Myokymieën zijn aanwezig in 60-70% van de gevallen en kunnen aanwezig zijn tientallen jaren na radiatie.

Diagnose

Verificatie dat het inderdaad myokymieën betreft, kan het best middels naald EMG onderzoek. Myokymieën zijn geassocieerd met karakteristieke spontane ontladingen en te onderscheiden van 'myokymic' of neuromyotone ontladingen. Dit zijn spontaan gegenereerde bursts van groepen motor unit potentialen (MUPs) die ritmisch of semiritmisch optreden, als dupletten, tripletten of multipletten, meestal een aantal malen per seconde. Ze kunnen wisselen van frequentie variërend rond de 5-150 Hz. Met name het geluid van multipletten is goed herkenbaar omdat de frequentie tussen bursts veel lager is (meestal < 2 Hz). Hierdoor ontstaat een soort 'marching sound' of geluid dat lijkt op een galopperend paard.

*Differentiaaldiagnostisch moet er gedacht worden aan de volgende aandoeningen:
(Gutmann et al. 2004)*

Focale myokymie	Gegeneraliseerde myokymie
Guillain- Barré Syndroom	Dendrotoxine (<i>Toxine van behaalde slangensoorten: o.a. Crotalus horridus, groene en zwarte mamba</i>)
Multiple Sclerose	Episodische ataxie met myokymie (EA1)
Radiatieplexopathie	Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)
Ruimte innemend proces pons neoplastische/inflammatoire meningoradiculitis anoxische/ischemische rhombencephalopathie syringobulbie basilaire invaginatie/impressie Cardiopulmonaire stilstand Subarachnoidale bloeding Aanhoudende faciale myokymie	

Therapeutisch dient er dus gezocht te worden naar een lokale oorzaak/maligniteit en indien gevonden dient deze behandeld te worden. Daarnaast zijn Carbamazepine en Fenytoïne symptomatisch effectief gebleken.

6. Myotonie

Myotonie duidt op een overprikkelbaarheid van de spiervezelmembranen die wordt veroorzaakt door een gestoorde transmembraangeleiding van chloride of natrium ionen. Over het algemeen is myotonie klinisch goed te onderscheiden van andere positieve spierfenomenen. Myotonie verbetert doorgaans door het herhaaldelijk uitvoeren van dezelfde beweging, het zogenaamde 'warm-up' fenomeen. Dit in tegenstelling tot paradoxale myotonie of paramyotonie, waarbij de myotonie toeneemt na herhaaldelijke bewegingen. Myotonie kan voorkomen bij diverse neuromusculaire aandoeningen. Deze myotone syndromen kunnen worden onderverdeeld in dystrofische myotonieën en non-dystrofische myotonieën.

Voorheen dacht men dat alleen dystrofische myotonieën (DM), en niet de non-dystrofische myotonieën (NDM), gepaard gaan met spieratrofie en

degeneratie. Tegenwoordig zijn er echter aanwijzingen dat er ook bij de NDM structurele spierafwijkingen bestaan.

Dystrofische myotonieën (DM) zijn autosomaal dominante aandoeningen waarbij het pathofysiologisch mechanisme berust op mutaties in genen met niet gedefinieerde nucleotide repeats. De bekende DM subtypen, DM type 1 (ziekte van Steinert) en DM type 2 (PROMM= proximale myotone myopathie) worden veroorzaakt door verlenging van zulke repeats op verschillende genen. DM1 door een CTG-repeat op chromosoom 19q13.3 (DMPK-gen) en DM2 door een CCTG-repeat op chromosoom 3q21.3 (ZNF9-gen). In de overerving nemen de repeats toe (anticipatie), maar ook tijdens het leven kunnen de repeats toenemen. Transcriptie van deze verlengde genen resulteert in foutieve mRNA splicing in de cel en productie van non-functionele proteïnen, o.a. van de spanningsgemedieerde chloor kanalen. De myotonie wordt veroorzaakt door abnormaal functionerende chloorkanalen in de spiervezelmembraan. De systemische verschijnselen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat andere proteïnen door hetzelfde mechanisme aangedaan zijn. DM1 is de meest voorkomende neuromusculaire aandoening met een prevalentie van 5:100.000. De prevalentie van DM2 is waarschijnlijk lager.

Non-dystrofische myotonieën (NDM) zijn kanalopathieën die zich onderscheiden van myotone dystrofie door afwezigheid van systemische verschijnselen. Ook is de progressieve spierzwakte afwezig of minder uitgesproken. De wereldwijde prevalentie van non-dystrofische myotonieën wordt geschat op ongeveer 1/100.000 (Emery 1991), maar de prevalentie verschilt tussen geografische gebieden. Zo is de prevalentie in Scandinavische landen een factor 10 hoger.

NDM wordt veroorzaakt door afwijkingen in de ionkanalen van de skeletspiervezelmembraan. Deze kunnen worden onderverdeeld in chloorkanaal myotonieën, veroorzaakt door een mutatie of mutaties in het *CLCN1-gen* en de natriumkanal myotonieën, veroorzaakt door een mutatie in het *SCN4A-gen*. De chloorkanalopathieën oftewel myotonia congenita kunnen autosomaal dominant (ziekte van Thomsen) of autosomaal recessief (ziekte van Becker) overerven. De natriumkanalopathieën worden onderverdeeld in paramyotonia congenita, kaliumsensitieve myotonieën (myotonia fluctuans,

myotonia permanens, acetazolamide-responsieve myotonia congenita) en hyperkaliëemische periodieke paralyse met myotonia. De kaliumsensitieve kanalopathiën worden tegenwoordig ook wel samengevat onder de naam ‘sodium channel myotonias’.

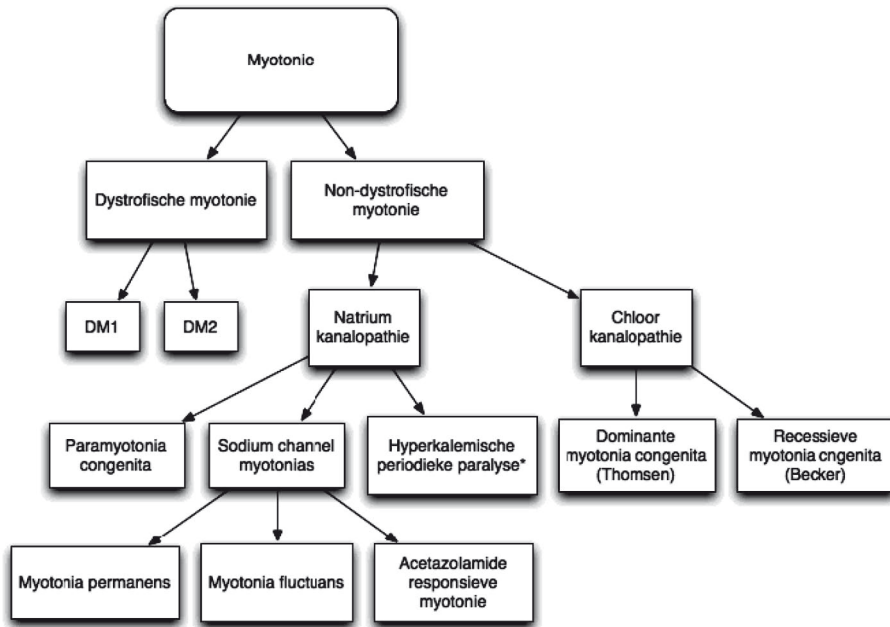


Fig. 2: Indeling myotone syndromen

Diagnostiek

Myotonie is relatief goed te diagnosticeren op basis van het klinisch beeld. De verschillende myotone syndromen hebben echter een grote verscheidenheid aan klinisch fenotype en daarnaast is er tussen de myotone syndromen veel overlap, hetgeen de diagnostiek kan bemoeilijken. Zo kunnen patiënten met myotone dystrofie type 2 zich presenteren met een klinisch fenotype dat soms moeilijk te onderscheiden is myotone dystrofie type 1 of van myotonia congenita. Klinische differentiatie is gewenst omdat het klinisch grote consequenties kan hebben. Gericht inzetten van genetische diagnostiek is

belangrijk vanuit zowel patiëntenperspectief als kostenperspectief. Er is een aantal onderzoeken en klinische aanwijzingen dat hierbij kan helpen.

Zo komen er bij dystrofe myotonieën vaak systemische verschijnselen voor zoals: prematuur cataract, primair hypogonadisme (vooral bij mannen), frontaal haarverlies, insulineresistentie, hartafwijkingen in de vorm van geleidingsstoornissen of cardiomyopathie, gastrointestinale klachten en centrale zenuwstelsel pathologie in de vorm van mentale of psychomotore retardatie of overmatige slaperigheid. Het klinisch spectrum van DM is breed en ook zijn de systemische symptomen vaak sterk wisselend per patiënt. Ook is dit afhankelijk van de debuutleeftijd en de repeatlengte. Bij neurologisch onderzoek kenmerken patiënten met MD zich, in tegenstelling tot NDM, vaak door faciale zwakte (met name DMI) en meer distale zwakte. De NDM kunnen onderling onderscheiden worden door aanwezigheid van onder andere paradoxale myotonie, koude sensitiviteit, leeftijd waarop eerste symptomen zich presenteren, ooglidmyotonie en transiënte parese. Een transiënte parese is een voorbijgaand krachtsverlies dat optreedt na vrijwillig (isometrisch) aanspannen en weer verbetert na herhaaldelijk aanspannen ('warm-up'). (Drost 2001) Nederlands onderzoek door Trip et al. laat zien dat, als zowel ooglidmyotonie en transiënte parese afwezig zijn, of als transiënte parese aanwezig is (ongeachte de aan- of afwezigheid van ooglidmyotonie), dat dan pathologie van de chloorkanalen het meest waarschijnlijk is. Omgekeerd, als ooglidmyotonie aanwezig is en transiënte parese afwezig, dan is pathologie van de natriumkanalen waarschijnlijker. Het testen op deze symptoomcombinatie heeft een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 90.6% en 96.7%.

Van de klinische symptomen werd paradoxale myotonie alleen gezien bij natriumkanal myotonieën en transiënte parese alleen bij chloorkanaal myotonieën. Verrassend is dat het 'warm-up' fenomeen bij zowel natrium- als chloorkanaal myotonieën gezien wordt, omdat dit fenomeen eerder hoofdzakelijk werd toegeschreven aan chloorkanaal myotonieën. Onze ervaring is dat transiënte parese door patiënten niet goed wordt herkend en dus bij lichamelijk onderzoek getest moet worden. Belangrijk bij dit onderzoek is de kracht isometrisch te testen na een periode van rust. Indien er dan een duidelijke terugval van de kracht is, kort na het maximaal aanspannen en weer verbetert na repeterend aanspannen, is er sprake van een transiënte

parese (met 'warm-up' fenomeen). Ook kan repetitief zenuwstimulatie onderzoek een inzakken van de CMAP laten zien als teken van verminderde spiervezelmembraan prikkelbaarheid.

Het hieronder beschreven stroomdiagram geeft schematisch aanwijzingen in de richting van verschillende myotone syndromen (zie figuur2). De uiteindelijke diagnose van de myotone syndromen kan worden gesteld middels DNA onderzoek.

Aanvullend onderzoek in de vorm van naaldEMG laat spontane spiervezelontladingen zien met een karakteristieke toenemende en afnemende frequentie en amplitude: myotone ontladingen. Middels analyse van deze myotone ontladingen kan onderscheid gemaakt worden tussen natrium- en chloorkanalopathieën. Dit is echter nog niet klinisch op grote schaal toepasbaar. Myotone ontladingen, zonder prominente klinische myotonie, kunnen ook voorkomen bij andere myopathieën. Zo zijn deze beschreven bij zure maltase deficiëntie (AMD/ z.v.Pompe), myotubulaire congenitale myopathie, polymyositis, hypothyroidie, maligne hyperthermie en blootstelling aan de medicijnen clofibrate, HMG CoA remmers, propranolol, cyclosporine, colchicine en penicillamine (Mankodi 2008). Ook kan CMAP analyse bij zenuwstimulatie (lange en korte 'exercise test') behulpzaam zijn om te onderzoeken of er naast myotonie een parese aanwezig is en ook kan deze test richting geven aan de genetische diagnostiek (Fournier et al, 2009).

Andere onderzoeken kunnen gericht zijn op systemische aandoeningen die voorkomen bij de dystrofische myotonieën, zoals: spleetlamponderzoek, HbA1c, bloedglucose, schildklierfunctie parameters, transaminasen en een ECG. Serum creatinekinase (CK) is vaak licht verhoogd bij myotone syndromen. Bij de NDM levert genetische diagnostiek door directe sequenzen van SCN4A of CLCN-1 in bijna alle gevallen de definitieve diagnose.

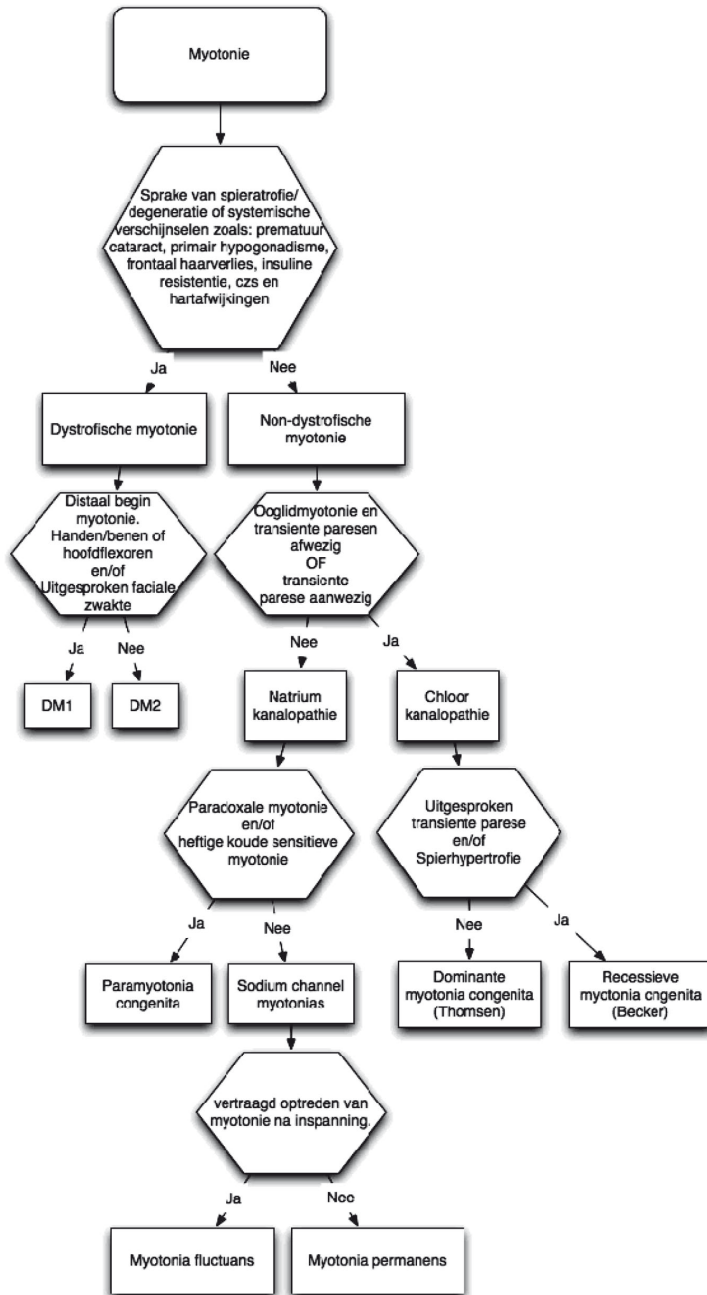


Fig. 3: Klinisch Stroomdiagram ter differentiatie myotone syndromen

*Episodische paralyse aanwezig, dan hyperkalemische periodieke paralyse met myotonie overwegen.

Therapie

De therapie zal voor patiënten met DM anders zijn dan voor patiënten met NDM. Dit heeft met name te maken met de systemische complicaties van DM waardoor deze patiënten een verkorte levensverwachting hebben. De meest voorkomende oorzaak van mortaliteit bij DM patiënten zijn respiratoire complicaties door zwakte van de pharyngooesofagale en respiratoire spieren en op de tweede plaats “sudden death” ten gevolge van cardiale complicaties zoals geleidingsstoornissen, aritmieën waaronder atriumflutter en ventriculaire tachycardie. Cardiomyopathieën zijn minder frequent. Management van deze respiratoire en cardiale complicaties is daarom belangrijk. Tijdens slaap kunnen veelal forse respiratoire problemen worden gezien. Hiervoor worden patiënten, zeker in een later stadium van de ziekte, verwezen naar het centrum voor thuisbeademing. Daarnaast is een goede controle van de hartfunctie belangrijk. De cardiale complicaties zullen grotendeels door de cardioloog worden vervolgd, maar toch is het de moeite om een aantal aanbevelingen op dit gebied te bespreken. Gezien het feit dat cardiale aritmieën zich asymptomatisch kunnen voordoen wordt geadviseerd om elk jaar een ECG te verrichten bij DM patiënten en zo nodig vaker bij jonge DM1 patiënten die fysiek actief zijn. Met name hartritmestoorissen kunnen, indien nodig, behandeld worden middels een pacemaker of een ICD. Behandeling van myotonie is bij DM is mogelijk middels natriumkanalblokkers (mexiletine, phenytoïne, procainamide), TCA's (imipramine en clomipramine) en andere membraanstablisatoren zoals het aminozuur taurine. De lange termijn effecten hiervan zijn echter onbekend. In Nederland is men momenteel bezig met het ontwikkelen van een CBSrichtlijn voor behandeling van MD type I. Duidelijk is wel dat een multidisciplinaire benadering voor de vele symptomen aangewezen is. Een aan te bevelen artikel hierover is het artikel van Gagnon et al.

Bij patiënten met een NDM beperken de symptomen voor zover nu bekend, zich tot de spiervezelmembraan. Voor personen met milde symptomen is geen specifieke behandeling met medicamenten noodzakelijk. Uit een Cochrane review blijkt dat er geen goede medicatiestudies bij NDM zijn om ‘evidence based’ therapie op te baseren. Dit Cochrane review concludeert dat indien medicamenteuze interventie gewenst is, het middel van eerste keus Mexiletine is. Momenteel is de verstrekking van dit middel niet

eenvoudig en is er discussie gaande over vergoeding door de verzekeringen. Mexiletine is een klasse 1b anti-aritmicum die zijn werking heeft op de snelle natriumkanalen. Een ECG, bloeddruk, lever- en nierfunctie zouden moeten worden gedaan vooraf aan behandeling met Mexiletine en zou om de drie maanden herhaald moeten worden. Andere middelen die gebruikt kunnen worden zijn: Tocainide, carbamazepine, lithium of antihistaminen. Acetazolamide is een koolzuuranhydraseremmer en is effectief gebleken in een beperkt aantal natriumkanal myotonieën. Deze worden vaak specifiek aangeduid als acetazolamide responsieve myotonie (ARM). Recent is er in de VS een randomized control trial (RCT) met Mexiletine uitgevoerd onder patiënten met NDM. De resultaten hiervan zijn nog niet bekend. Volgend jaar zal in Nederland een n-of-1 trial met Mexiletine starten bij patiënten met NDM.

7 en 8. Percussion induced rapid muscle contraction (PIRC) en 'rippling muscle'

PIRC is een 'rippling' spierfenomeen: er zijn elektrisch stille, rollende spiercontracties geïnduceerd door mechanische stimuli, onder andere door het rekken van de spier. De term PIRC is voor het eerst geïntroduceerd in 1999 (Vogler et al.) in een onderzoek naar fenotypische variabiliteit van 'rippling muscle disease' (RMD). Hierin werden 46 personen onderzocht uit twee ongerelateerde RMD families, waarvan er 19 RMD hadden. Zij concludeerden dat PIRC de meest constante klinische bevinding was in hun proefpersonen en dat deze in de diagnostische criteria voor RMD moest worden opgenomen. (Torbergson 2002) (Voermans 2008) RMD is een autosomaal dominante myopathie, gekarakteriseerd door spierhyperexcitabiliteit in de vorm van PIRC's, rippling, myo-oedeem, kramp-achtige symptomen en CK stijging. Recentelijk is er ook een ernstigere recessieve vorm beschreven. (Graham 2005). In de meeste gevallen van RMD wordt er een mutatie gevonden in het caveolin-3 gen. Dit gen speelt een grote rol in de ontwikkeling van het transverse T-buis systeem. Mutaties in dit zelfde gen zijn geassocieerd met hyper CKemie, limb-girdle muscular dystrophy en distale myopathie. Het mechanisme achter PIRC en rippling is nog niet opgehelderd. De snelheid van de "rippling" contractie wordt geschat op een factor 10 lager dan de spiervezel actiepotentiaal (0.6 m/s) (Vogler et al. 1999). Deze observatie, samen met de elektrische stilte op het EMG lijkt een propagerende spiervezel

actiepotentiaal uit te sluiten als oorzaak van deze “rippling” contractie. (Torbergson 2002). Ondanks meerdere hypothesen, deels ondersteund door dierexperimenteel werk (Lamb 2005), is nog geen bewezen verklaring.

9. Myo-oedeem

Myo-oedeem zijn lokale spiercontracties van die elektrisch stil zijn. De benaming dateert uit een periode dat dit nog niet bekend was. Bevindingen uit fundamenteel spieronderzoek van dit fenomeen leidde tot de conclusie dat myo-oedeem een lokale spiercontractie is, geïnduceerd door het vrijkomen van calciumionen uit het sarcoplasmatisch reticulum.

Myo-oedeem wordt o.a. gezien bij gezonde personen, maar vooral bij malnutritie en is een bruikbaar klinisch symptoom bij o.a. anorexia nervosa (Morgan et al. 2008). Verder is myo-oedeem beschreven in patiënten met cachexie, malabsorptie, maligniteiten, pulmonaire TBC, postictale staat, hypothyreoïdie en zeer consistent in patiënten met “rippling muscle disease” (RMD) (Torbergson 2002)(Burns et al. 1994). Kollert et al rapporteerden in 1925 al dat 40% IV glucose myo-oedeem deed verdwijnen. Het toevoegen van insuline aan IV glucose versterkte het positieve effect van de glucose. Zij suggereerden dat het fenomeen gerelateerd is aan een falend koolhydraatmetabolisme. Smart et al vond in 1948 dat het fenomeen in duur en ernst afnam nadat voedingssupplementen werden gegeven aan groepen Belgische werkers die onvoldoende gevoed waren. (Taylor 1949) Analyse van deze gegevens geeft aan dat in het kader van malnutritie, het myo-oedeem verholpen kan worden door het suppleren van voedingsstoffen, vooral glucose en vitaminen.

Een case-report rapporteerde een ongewone presentatie van hypothyreoïde myopathie, namelijk met myo-oedeem, rhabdomyolyse en sensorische en motorische uitvalsverschijnselen. Na therapie met o.a. immunosuppressiva en toenemende doseringen L-Thyroxine kon de rhabdomyolyse worden gestopt en genas patiënt ook van zijn bijkomende klachten. (Bhansali et al. 1999). Het onderliggend biomechanisme van myo-oedeem is onbekend en gerichte therapie is dus niet mogelijk. Echter als myo-oedeem voorkomt in het kader van een behandelbare ziekte dan lijkt behandeling, of een adequatere instelling hiervan, het fenomeen te genezen.

LITERATUUR

- Bhansali et al. Acute myoedema: an unusual presenting manifestation of hypothyroid myopathy. *Postgrad Med J* (2000) vol. 76 (892) pp. 99-100
- Burns et al. Benign familial disease with muscle mounding and rippling. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (1994) vol. 57 (3) pp. 344-7
- Conravey and Santana-Gould. Myotonia congenita and myotonic dystrophy: surveillance and management. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:16-28
- Drost G, Blok JH, Stegeman DF, van Dijk JP, van Engelen BGM, Zwarts MJ. Propagation disturbance of motor unit action potentials during transient paresis in generalized myotonia: A high density surface EMG study. *Brain* 2001; 124: 352- 60
- Drost G, Verrips A, Hooijkaas H, Zwarts MJ. Glutamic acid decarboxylase antibodies in Satoyoshi syndrome. *Ann Neurol* 2004;55:450-1.
- Espay AJ, Chen R. Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies: stiff-person syndrome. *Muscle Nerve*. 2006 Dec 1;34(6):677-90.
- Fournier E., Arzel M., Sternberg, D., Vicart, S., Laforet, P., Eymard, B., Willer, J.-C., Tabti, N. and Fontaine, B. (2004), Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Annals of Neurology*, 56: 650–661.
- Gagnon C, Noreau L, Moxley RT, Laberge L, Jean S, Richer L, Perron M, Veillette S, Mathieu J. Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:800-806
- Gutmann and Gutmann. Myokymia and neuromyotonia 2004. *J Neurol* (2004) vol. 251 (2) pp. 138-42
- Gutmann et al. When is myokymia neuromyotonia?. *Muscle Nerve* (2001) vol. 24 (2) pp. 151-3
- Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*. 2002 Aug 1;125(Pt 8):1887-95.
- Heatwole and Moxley. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007;4:238-51
- Jansen PHP, Gabreels FJM, Van Engelen BGM. Diagnosis and differential diagnosis of muscle cramps: a clinical approach. *J Clin Neuromusc Dis*. 2000; 4: 89-94.
- Lamb. Rippling muscle disease may be caused by “silent” action potentials in the tubular system of skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve* 2005;31:652-8
- Lehmann-Horn et al. Diagnostics and therapy of muscle channelopathies--Guidelines of the Ulm Muscle Centre. *Acta Myol* 2008;27:98-113
- Mankodi. Myotonic disorders. *Neurol India* 2008;56:298-304
- Matthews et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain* 2010;133:9-22
- Mills KR. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain*. 2010 Nov 1;133(11):3458-69.
- Morgan et al. Myoedema in anorexia nervosa: a useful clinical sign. *Eur Eat Disord Rev* (2008) vol. 16 (5) pp. 352-4
- Singh V, Gibson J, McLean B, Boggild M, Silver N, White R. Fasciculations and cramps: how benign? Report of four cases progressing to ALS. *Journal of neurology*. 2010 Oct 22.
- Taylor et al. Myoidema. *Br Med J* (1949) vol. 2 (4631) pp. 784-7
- Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2010 Sep 29.

- Torbergesen. Rippling muscle disease: a review. *Muscle Nerve* (2002) vol. Suppl 11 pp. S103-7
- Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD004762.
- Trip J, Drost G, Ginjaar HB, Nieman FH, van der Kooi AJ, de VM, et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Jun;80(6):647-52.
- N.C. Voermans, C.G. Bönnemann, P.A. Huijting, B. Hamel, T.H. van Kuppevelte, A. de Haan, J. Schalkwijk, B.G. van Engelen, G.J. Jenniskense. Clinical and molecular overlap between myopathies and inherited connective tissue diseases. *Neuromuscular Disorders* 2008;18: 843-856
- Voermans NC, Drost G, van Kampen A, Gabreels-Festen AA, Lammens M, Hamel BC, Schalkwijk J, van Engelen BGM. Recurrent neuropathy associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Neurol* 2006;253:670-1.
- Vorgerd M , Ricker K , Ziemssen F , Kress W , Goebel HH , Nix WA et al . A sporadic case of rippling muscle disease caused by a de novo caveolin-3 mutation . *Neurology* 2001 ; 57 : 2273 – 2277
- Vorgerd M , Bolz H , Patzold T , Kubisch C , Malin JP , Mortier W . Phenotypic variability in rippling muscle disease . *Neurology* 1999 ; 52 :1453 – 1459

KNIKKENDE KNIEËN EN SLAPPE SPIEREN

P.W. Wirtz en J.J.G.M. Verschuuren

De laatste jaren is op het Prinses Beatrix Fonds symposium neuromusculaire aandoeningen herhaald aandacht geweest voor proximale spierzwakte. Vorig jaar werden 10 gouden regels besproken voor de diagnostiek van proximale spierzwakte (Brusse, 2010). In 2008 kwam de ISNO richtlijn ‘diagnostiek bij limb-girdle zwakte’ uit (www.ISNO.nl). In dit hoofdstuk proberen we verdere regels en praktische adviezen te geven om tot een diagnose te komen bij een patiënt die zich presenteert met proximale spierzwakte. Allereerst wordt aandacht besteed aan de frequentie van vóórkomen van de verschillende oorzaken in Nederland, aangezien het goed is om te weten wat de a priori kans van een dergelijke aandoening is en welke mimics voorkomen (zie tabel 1 en 2). Vervolgens worden klinische aanknopingspunten en de waarde van het aanvullend onderzoek besproken.

Hoe vaak komen de neuromusculaire aandoeningen die zich presenteren met proximale spierzwakte voor?

De limb-girdle spierdystrofieën (LGMD) zijn op zichzelf zeldzame aandoeningen (zie tabellen). Veel inflammatoire aandoeningen van de spier, zoals inclusion body myositis, zijn ongeveer even frequent als de groep van erfelijke spieraandoeningen. Zeker drie myopathieën komen bij volwassenen in Nederland relatief veel vaker voor en zouden dus altijd overwogen moeten worden. Het betreft dystrofia myotonia, FSHD en de ziekte van Pompe. Myasthenia Gravis is de meest frequente auto-immuun aandoening die moet worden overwogen, maar gezien het patroon van zwakte, met de nadruk op de ptosis en oogspierzwakte, meestal geen probleem om te onderscheiden. In zeldzame gevallen (minder dan 3%) presenteert MG zich als een limb-girdle zwakte. Aandacht voor de vermoedelijkheid en laagdrempelig EMG met repetitieve stimulatie helpt om de diagnose te stellen. Op jonge leeftijd is het goed om een -mogelijk behandelbare- congenitale MG te overwegen bij een presentatie met limb-girdle zwakte.

Tabel 1. Incidentie en prevalentie gegevens die zijn verzameld uit diverse artikelen.

	Incidentie per miljoen/jaar	Prevalentie per miljoen
Erfelijk kinder		
Duchenne spierdystrofie		31-42
Congenitale myopathie		25
Spinale spieratrofie		19
Sarcoglycanopathie		10
Erfelijk volwassen		
Dystrofia myotonica		50-100
Pompe		25
FSHD		22-40
Becker spierdystrofie		12-36
LGMD		8-23
Distale myopathie		3
Inflammatoir		
MG met AChR	7	106
Polymyositis	4	7-35
IBM	2-8	5
CIDP		5
Dermatomyositis	1	3
LEMS	0,5	2

Waar in het perifere zenuwstelsel is de proximale zwakte gelocaliseerd?

Bevindingen bij anamnese en neurologisch onderzoek kunnen verschillende clues geven voor de lokalisatie van de proximale spierzwakte. Allereerst dient te worden uitgesloten dat sprake is van een niet-neurologische oorzaak. Het betreft hier dan vaak geen zwakte, maar vaak een bewegingsbeperking door gewrichtspijn, bijvoorbeeld bij coxartrose. *Pijn* anders dan spierpijn wijst vaak op een neurogene oorzaak en niet op een myopathie. *Spierpijn* wordt vooral meestal geassocieerd met inflammatoire myopathieën, terwijl bij inspanningsgebonden spierpijn voorkomt bij mitochondriële aandoeningen en de ziekte van McArdle. Er dient echter bedacht te worden dat ook bij chronische spierdystrofieën vaak over pijn wordt geklaagd, vooral bij proximale myotone myopathie (PROMM/DM2) is opvallend vaak pijn aanwezig (George, 2004). Verscheidene verschijnselen kunnen voor

of juist tegen een bepaalde perifere lokalisatie pleiten. Zo pleit *wisselende zwakte* voor LEMS of MG. MG kan zich presenteren met geïsoleerde proximale spierzwakte, maar veel minder vaak dan LEMS. Bij LEMS vindt men verlaagde peesreflexen en vaak autonome disfunctie, hetgeen bij MG ontbreekt. Overigens is de spierzwakte bij een duidelijk manifeste myasthenie grotendeels constant aanwezig. *Atrofie* pleit tegen de myasthene aandoeningen, maar bij MG met MuSK antistoffen kan er opvallende tongatrofie zijn.

Tabel 2. Gegevens over aantallen patiënten uit een Italiaanse cohort van ongeveer 500 (Fanin, 2009) en een Nederlandse cohort van 105 patiënten met LGMD (van der Kooi, 2007).

Ziekte	Gen	Aantal patiënten		Beginleeftijd	CK
		Italiaans	Nederlands		
LGMD	onbekend	40%	40%		
<i>Autosomaal dominant</i>					
LGMD1	onbekend			39 (30-69)	3-34x
LGMD1B	Lamine A/C	1%	14%		
LGMD1C	Caveoline-3	1%		23 (3-49)	2-8x
<i>Autosomaal recessief</i>					
LGMD2	onbekend			25 (1-53)	
LGMD2A	Calpaine-3	25%	21%	18 (2-55)	N-110x
LGMD2B	Dysferline	11%	1%	24 (10-54)	3-125x
LGMD2C-F	Sarcoglycaan	15%	16%	11 (2-20)	4-90x
LGMD2I	Fukutine-related protein	4%	5%	23 (5-54)	5-45x

Sensibele afwijkingen worden uiteraard alleen bij radiculo- en neuropathieën gezien.

Krampen en fasciculaties bij onderzoek pleiten voor een voorhoorn-celaandoening, maar kunnen in principe voorkomen bij iedere vorm van axonaal letsel. De diagnostische valkuilen en ALS-mimics zijn recent beschreven in het PBF symposium van 2007. (van den Bergh, 2007)

Kuithypertrofie wordt gezien bij de dystrofinopathieën, bepaalde LGMD, PROMM, en de ziekte van Pompe.

Contracturen worden vooral gezien bij de (congenitale) spierdystrofieën.

Ook moet tijdens anamnese en onderzoek gelet worden op “niet-neurologische” klinische tekenen, zoals huidafwijkingen die gezien kunnen worden bij dermatomyositis.

Hoe is het tijdsbeloop?

Voor het bepalen van de debuutleeftijd is de vraag “wanneer zijn de klachten begonnen?” helaas vaak onvoldoende. De patiënt bezoekt de dokter omdat hij de zwakte nu als hinderlijk is gaan ervaren, maar bij expliciet navragen kan blijken dat hij als kind al achterbleef bij leeftijdsgenoten, of dat hij al lange tijd geleden met sporten is gestopt omdat hij niet meer meekon. Ook de hetero-anamnese kan verhelderend zijn; de partner vond hem al langere tijd vreemd lopen of rennen naar de bushalte zat er al jaren niet meer in. De debuutleeftijd geeft een belangrijke aanwijzing voor de aard van de aandoening; verworven aandoeningen (myositis, myasthenie, etc) beginnen meestal op volwassen leeftijd, de genetische spierdystrofieën en spinale spieratrofie op jongere leeftijd

De meeste spierziekten zijn chronisch progressief. Bij een acute presentatie moeten naast een myositis ook rhabdomyolyse (Zutt, 2010) of een Guillain-Barré syndroom worden overwogen. Bij Guillain-Barre ziet men vaak radiculaire pijn en sensibele klachten, maar dit is niet noodzakelijk. Een subacuut beloop past bij inflammatoire myopathieën, maar ook LEMS kan subacuut beginnen, vooral in associatie met het kleincellig longcarcinoom. Bij wisselende zwakte gedurende de dag moet uiteraard aan een myastheen syndroom worden gedacht.

Zijn er anamnestiche aanwijzingen voor de oorzaak?

Een uitgebreide anamnese kan verschillende aanknopingspunten vinden voor de oorzaak van de zwakte. Uiteraard betreft het hier voorgeschiedenis (schildklier) en medicatie (statine, prednison). Het belang van een uitgebreide familie-anamnese kan niet genoeg worden benadrukt; de vraag of er spierziekten in de familie voorkomen is onvoldoende, van ieder familielid zal middels een stamboom klachten en ziekten moet worden genoteerd om omissies te voorkomen; ook bij twijfelachtige klachten van familieleden kan het zelf onderzoeken van deze personen veel opheldering geven.

Bij algemene klachten als malaise, koorts en gewichtsverlies moet aan inflammatoire myopathie worden gedacht.

Indien er klachten zijn die wijzen op disfunctie van het autonome zenuwstelsel, met name een droge mond, obstipatie en impotentie, moet aan LEMS worden gedacht. Ook voor deze klachten geldt, dat ze moeten worden nagevraagd, omdat patiënten ze vaak spontaan niet vermelden.

Bulbaire klachten komen niet alleen voor bij MG en voorhoorn cелаandoeningen, maar worden ook gezien bij de inflammatoire myopathieën, dystrophia myotonica en mitochondriale myopathie. Wanneer de voorgeschiedenis een cardiomyopathie vermeldt moet aan een spierdystrofie worden gedacht. Slechthorend, ptosis met ophthalmoplegie / wijst op een mitochondriële aandoening.

Wat is het CK?

Vaak worden wel de “leverfuncties” routinematig geprikt, maar de CK vergeten. Elk jaar wordt er wel een patiënt met chronische spierklachten verdacht van leverproblemen. Het is goed te blijven benadrukken dat ASAT en ALAT géén “leverfuncties” zijn, maar “transaminasen” die ook in de spier voorkomen.

Als eerste vuistregel geldt dat een CK dat minder dan 5 keer verhoogd is niet differentieert tussen een neurogene of myogene oorzaak. Bij een CK meer dan 5 keer verhoogd (meer dan 1000), wordt een myogene oorzaak aannemelijker, bij meer dan 10 keer vrijwel zeker.

Ten tweede geldt dat patiënten met een autosomaal recessieve LGMD meestal een hoger CK hebben dan de patiënten met autosomaal dominante spierdystrofieën. Dit geldt uiteraard op groepsniveau, en kan dus in de individuele gevallen niet volledig het onderscheid maken.

Bij een myopathie met een normaal CK moet vooral aan een mitochondriële of een congenitale myopathie worden gedacht

Is verder aanvullend bloedonderzoek geïndiceerd?

Bij patiënten met een proximale spierzwakte moet een metabole of endocriene myopathie worden uitgesloten. De belangrijkste oorzaken zijn hyper- en hypothyreoïdie, hypokaliaemie, hyperparathyreoïdie en vitamine D tekort (Ceglia, 2008). Bij verdenking op een mitochondriële myopathie kan het rustlactaat verhoogd zijn. Bij verdenking op LEMS kunnen anticalciumkanaal antilichamen worden bepaald, bij MG antilichamen tegen de acetylcholinereceptor, en indien negatief, tegen MuSK. Tijdens een actieve

fase van myositis kan de BSE of CRP verhoogd zijn. ANF antistoffen worden in ongeveer 50% van de patiënten gevonden. Verschillende myositis-specifieke of myositis-geassocieerde antistoffen zijn beschreven bij myositis. Bij polymyositis of dermatomyositis kunnen deze bij ongeveer 30-40% van de patiënten in het serum worden aangetroffen. De anti-Jo-1 antilichamen komen met 10% waarschijnlijk het meest frequent voor. Indien positief moet ook gedacht worden aan een bijkomende interstitiële longziekte. Bij een volwassene met een proximale spierzwakte en een verhoogd CK is diagnostiek naar de ziekte van Pompe aan te bevelen. Het wordt in eerste instantie gedaan door bepaling van de α -glucosidase activiteit in leucocyten.

Is een EMG noodzakelijk?

Een EMG heeft alleen toegevoegde waarde wanneer onderscheid gemaakt moet worden tussen een neurogene stoornis, een neuromusculaire transmissie stoornis of een myogene stoornis. Wanneer het CK sterk verhoogd is ($> 10\times$) en er dus sprake is van een myopathie, is EMG-onderzoek over het algemeen dus niet zinvol. Het vaststellen van myotone ontladingen kan helpen om een myopathie met myotonie te diagnosticeren.

Wanneer een neuromusculaire transmissiestoornis wordt overwogen, dient een repetitieve stimulatietest worden verricht; alleen geleidingsonderzoek en naaldonderzoek is hiervoor onvoldoende. Bij de repetitieve stimulatie is het noodzakelijk een inspanningstest te verrichten om onderscheid te kunnen maken tussen MG en LEMS.

Is beeldvorming noodzakelijk?

Momenteel worden echografie en MRI het meest toegepast om de spieren en zenuwen in beeld te brengen. De echografie van zenuwen is in 2005 uitgebreid aan de orde geweest tijdens de neuromusculaire Boerhaave cursus (Visser, 2005). Het echo onderzoek van de spieren heeft de laatste jaren veel aandacht gekregen in Nijmegen (Pillen, 2005). Echografisch onderzoek kan bij kinderen helpen om onderscheid te maken tussen kinderen mét of zonder neuromusculaire aandoening op basis van echantensiteit van het spierweefsel. Ook fasciculaties en zelfs fibrillaties zijn zichtbaar op een echo van de spieren (Pillen, 2009). Gezien de resultaten van recent onderzoek, de patiëntvriendelijkheid van dit niet-invasieve onderzoek worden de mogelijkheden op dit moment waarschijnlijk nog onvoldoende benut. Het

zou bijvoorbeeld een nuttige aanvulling kunnen zijn op EMG onderzoek, waarbij de echografische bevindingen de electromyografische bevindingen kunnen ondersteunen en vice versa.

MRI werd aanvankelijk veel gebruikt om de spieren bij patiënten met inflammatoire myopathieën af te beelden (Curiel, 2009). Recent is er veel aandacht voor de toepassing van MRI bij genetisch bepaalde limb-girdle myopathieën en congenitale myopathieën. Het voordeel van MRI is een fraaie anatomische doorsnede, toepasbaar voor meerdere ledematen of zelfs heel de mens. Dieper gelegen spieren kunnen goed worden afgebeeld zonder storing door bovenliggende vervette spieren. Dit laatste kan soms storend zijn bij echografie. Daarnaast is het mogelijk middels verschillende technieken onderscheid te maken tussen vet en ontsteking, en is met een hoge resolutie 7 Tesla MRI ook spectroscopie van de spier mogelijk. Nadelen zijn dat het onderzoek veel bewerkelijker en kostbaarder is dan een echografie (Mercuri, 2005; Mercuri, 2007)

Is DNA-onderzoek of spierbiopt noodzakelijk?

Wanneer de klinische verdenking of de familie-anamnese op een bekende spierdystrofie of PROMM hoog is, zoals een Duchenne, Becker, FSHD, kan direct DNA-diagnostiek worden verricht zonder voorafgaand spierbiopt (Brusse, 2010; zie flowchart diagnostiek bij limb-girdle zwakte). Ook bij verdenking op een spinale spieratrofie is DNA, vaak na het EMG, geïndiceerd en een spierbiopt niet nodig. Als vuistregel geldt dat bij een snelle uitslag een spierbiopt uitkomst kan bieden. Een DNA uitslag kan binnen 6 weken beschikbaar zijn indien het een grote deletie of duidelijk waarneembare mutatie betreft. Indien er verder gezocht moet worden naar kleine of weinig frequente mutaties kan de uitslag vaak pas na maanden gegeven worden. Op zich is er ook wat voor te zeggen om een DNA uitslag te bevestigen met een (afwijkend) spierbiopt. In overleg met de patiënt kan meestal een weloverwogen keus gemaakt worden welke testen wanneer worden ingezet.

Handige links om een diagnostisch laboratorium te vinden zijn voor Nederland het Landelijk Overleg DNA-diagnostiek (LOD) (<http://www.dnadiagnostiek.nl/>) en Europees de European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (<http://www.eddnl.com/directory/choice.php>).

LITERATUUR

- Ahlström G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjöden PO. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):262-9.
- Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713–716
- Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, van den Hoogen F, Hoogendijk J, Höweler C, de Jager A, Jennekens F, Koehler P, van der Leeuw H, de Visser M, Verschuuren JJ, Wintzen AR. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1385-7.
- van den Bergh-Vos RM, Veldink JH. Diagnostische valkuilen: ALS-mimics. In: Prinses Beatrix Fonds Symposium “Van hangend hoofd tot tintelende tenen”. ISBN 13:978-90-6767-610-6
- Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006 May;39(3):161-70.
- Brusse E, van der Kooi A. Proximale spierzwakte: een richtlijn voor de praktijk. In: Prinses Beatrix Fonds Symposium. Neuromusculaire aandoeningen: “10 gouden regels voor elk probleem”. ISBN/EAN: 978-90-6767-6724
- Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med*. 2008 Dec;29(6):407-14.
- Curiel RV, Jones R, Brindle K. Magnetic resonance imaging of the idiopathic inflammatory myopathies: structural and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Feb;1154:101-14.
- Fanin M, Nascimbeni AC, Aurino S, Tasca E, Pegoraro E, Nigro V, Angelini C. Frequency of LGMD gene mutations in Italian patients with distinct clinical phenotypes. *Neurology*. 2009 Apr 21;72(16):1432-5.
- George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol*. 2004 Dec;61(12):1938-42.
- van der Kooi AJ, Frankhuizen WS, Barth PG, Howeler CJ, Padberg GW, Spaans F, Wintzen AR, Wokke JH, van Ommen GJ, de Visser M, Bakker E, Ginjaar HB. Limb-girdle muscular dystrophy in the Netherlands: gene defect identified in half the families. *Neurology*. 2007 Jun 12;68(24):2125-8.
- Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, van Doorn PA. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *J Peripher Nerv Syst*. 2009 Dec;14(4):310-5.
- Mercuri E, Jungbluth H, Muntoni F. Muscle imaging in clinical practice: diagnostic value of muscle magnetic resonance imaging in inherited neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol*. 2005 Oct;18(5):526-37
- Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, Muntoni F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Feb;25(2):433-40
- Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):3175-86
- Padberg GW, Frants RR, Brouwer OF, Wijmenga C, Bakker E, Sandkuijl LA. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in the Dutch population. *Muscle Nerve*. 1995;2:S81-4.

- Pillen S, Verrips A, Zwarts MJ. Echo onderzoek bij myopathie. In: Prinses Beatrix Fonds Symposium “Nieuwe klinische en therapeutische inzichten binnen de neuromusculaire aandoeningen”. ISBN 90-6767-564-46 blz 55-61
- Pillen S, Nienhuis M, van Dijk JP, Arts IM, van Alfen N, Zwarts MJ. Muscles alive: ultrasound detects fibrillations. *Clin Neurophysiol.* 2009 May;120(5):932-6.
- Visser LH, Stapper G. Hoge resolutie echografie van perifere zenuwen: zenuwen in beeld. In: Prinses Beatrix Fonds Symposium “Nieuwe klinische en therapeutische inzichten binnen de neuromusculaire aandoeningen”. ISBN 90-6767-564-46 blz 43-53
- Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, Reed AM. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):445-7
- Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M, Willems LN, Brahim JJ, Putter H, Wintzen AR, Verschuuren JJ; Dutch Myasthenia Study Group. The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol.* 2003 Jun;250(6):698-701.
- Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, Verschuuren JJ, de Visser M. Recidiverende rabdomyolyse: zoek naar de onderliggende aandoening. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154(43):A2290

PRINSES BEATRIX FONDS

55 jaar

Het Prinses Beatrix Fonds bestaat dit jaar 55 jaar. In 1956 woedde een ernstige polio-epidemie in Nederland. Een vaccin was nog niet voorhanden en 2200 mensen (vooral kinderen) kregen te maken met blijvende spierzwakte en verlamming. Reden genoeg voor de oprichting van het Fonds ter bestrijding van Kinderverlamming. Kroonprinses Beatrix was de aangewezen persoon om Nederland wakker te schudden en geld in te zamelen. De 18-jarige prinses werd geïnstalleerd als beschermvrouwe. Bij die gelegenheid veranderde de naam van het fonds in Prinses Beatrix Fonds.



55 jaar later bestrijdt het Prinses Beatrix Fonds spierziekten en bewegingsstoornissen door het financieren van wetenschappelijk onderzoek en zet zich in om de kwaliteit van leven van patiënten en hun familie te verbeteren.

Bijzonder hoogleraar

Op 1 september 2010 is neuroloog dr. Jan Verschuuren benoemd tot bijzonder hoogleraar Neuromusculaire ziekten bij het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Deze leerstoel is ingesteld voor een periode van vijf jaar en wordt gefinancierd door het Prinses Beatrix Fonds. Professor Verschuuren richt zijn onderzoek op neuromusculaire aandoeningen en myasthenieën. Met het instellen van bijzondere leerstoelen zorgt het fonds ervoor dat spierziekten en bewegingsstoornissen een strategische positie krijgen binnen universitair medische centra. Hiermee wordt onderzoek gewaarborgd en internationale samenwerking gestimuleerd.



Kom in actie

Om dit allemaal te kunnen realiseren hebben we ook uw hulp nodig. Want immers, hoe meer mensen weten van het onmisbare onderzoek dat het Prinses Beatrix Fonds steunt, hoe meer mensen er geld zullen geven om deze onderzoeken te kunnen financieren. Daarom vragen we u uw betrokkenheid bij het Prinses Beatrix Fonds uit te dragen en iedereen het belang ervan te doen inzien.

Heeft u een jubileum te vieren, bent u jarig of gaat u een sportieve uitdaging aan? Denk er dan eens aan om het Prinses Beatrix Fonds hiermee te steunen. Via www.acties.prinsesbeatrixfonds.nl kunt u online een eigen pagina maken waarop u de actie omschrijft. Attendeer uw netwerk op deze website en vraag hen om een donatie of sponsorbedrag voor het Prinses Beatrix Fonds.

Deadlines

De deadline voor het indienen van onderzoeksvorstellen voor de reguliere ronde is **2 mei 2011**. Zowel fundamenteel als zorgonderzoek kan ingediend worden. Op dit moment wordt een digitale portal ontwikkeld voor het online indienen van de aanvragen en rapportages. Net als in 2010, worden de onderzoeksvorstellen aan buitenlandse referenten voorgelegd en zal er ook dit jaar weer een wederhoor procedure zijn. De wetenschappelijke adviesraad stelt vervolgens op basis van de referentenbeoordelingen en het wederhoor een advies op voor het bestuur van het Prinses Beatrix Fonds. In deze jaarlijkse ronde van het Prinses Beatrix Fonds kunnen onderzoekers projectvoorstellen voorleggen voor een financiële bijdrage tot € 250.000.

Meer informatie

Kijk voor meer informatie, deadlines en lopende onderzoeken op onze website: www.prinsesbeatrixfonds.nl/onderzoek

**STICHTING INTERUNIVERSITAIR STEUNPUNT
NEUROMUSCULAIR ONDERZOEK (ISNO)
1986-2010**

In 1986 is de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten opgericht met als doel om onderzoek naar en zorg voor mensen met een neuromusculaire ziekte op een hoger plan te tillen. Het was een samenwerkingsverband tussen patiënten (Vereniging Spierziekten Nederland, VSN), artsen/onderzoekers, werkzaam op het gebied van neuromusculaire ziekten, en het belangrijkste derdegeldstroomfonds op het gebied van neuromusculaire ziekten, het Prinses Beatrix Fonds.

In 1993 is in samenwerking met de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) en financieel gesteund door de Stichting Vrienden van de VSN het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) opgericht. Het ISNO had een beleidsvoorbereidende en een beleidsuitvoerende taak ten opzichte van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten. De achterban van het ISNO groeide uit tot 155 klinische en niet-klinische onderzoekers in Nederland. Er werden sinds 1995 in totaal 8 retraites georganiseerd waarop een groot deel van de Nederlandse neuromusculaire onderzoekers over verdergaande samenwerking in verschillende activiteiten plannen heeft gemaakt. In november 2009 werd de retraite 'ISNO is the Bush' gehouden op de Veluwe. ISNO heeft bemiddeld bij de instelling van neuromusculaire leerstoelen dat mede een sterke injectie betekende voor het onderzoek op dit gebied.

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. Voor een actueel overzicht van lopende en afgeronde activiteiten kunt u kijken op www.isno.nl.

Bestuur

Het bestuur van de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek telt maximaal tien leden waarvan zeven artsen/onderzoekers, twee vertegenwoordigers van de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) en een vertegenwoordiger van het Prinses Beatrix Fonds (PBF). Onderzoekers en artsen zijn afkomstig uit verschillende universitaire neuromusculaire centra met een spreiding van disciplines (neurologie, genetica, revalidatie) en locaties in de bezetting van het bestuur. Het bestuur bepaalt het beleid van de stichting. De voorbereiding en uitvoering worden ondersteund door een beleidsmedewerker en een secretaresse.

Activiteiten

Speciale kwalificatie in de ‘neuromyologie’

Sinds 2001 is er in samenwerking tussen ISNO en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie een aanvullende scholing voor neuromyologen gestart in de vorm van een experiment. Het Prinses Beatrix Fonds verklaarde zich bereid de kosten van maximaal twee neuromusculaire fellows per jaar te financieren. In 2004 en in 2008 is de eenjarige opleiding tot ‘neuromyoloog’ geëvalueerd. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie is positief en ondersteunt voortzetting van de speciale kwalificatie. Inmiddels zijn er door financiering van deze opleidingsplaatsen door het Prinses Beatrix Fonds zestien fellows opgeleid tot ‘neuromyoloog’. Vanaf 2009 financiert het Prinses Beatrix Fonds één neuromusculaire fellow per jaar.

Landelijk registratiesysteem CRAMP en protocol landelijk wetenschappelijk onderzoek

De werkgroep ‘Registratie van neuromusculaire aandoeningen’ heeft een landelijk registratiesysteem ontwikkeld om met name epidemiologisch onderzoek te stimuleren en ander neuromusculair onderzoek te faciliteren. In de werkgroep zijn de neuromusculaire centra van de academische ziekenhuizen alsmede een niet-universitair ziekenhuis vertegenwoordigd. Het registratiesysteem is inmiddels in 9 deelnemende ziekenhuizen geïmplementeerd en de eerste gegevensverzameling heeft geleid tot het volgende artikel in *Neuromuscular Disorders*: The Dutch neuromuscular database CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies):

Development and preliminary data, van Engelen BG, van Veenendaal H, van Doorn PA, Faber CG, van der Hoeven JH, Janssen NG, Notermans NC, van Schaik IN, Visser LH, Verschuuren JJ. 2007 Jan;17(1):33-7. Op dit moment zijn er al meer dan 13.000 patiënten met een neuromusculaire aandoening geregistreerd. De database wordt bijgehouden in alle universitaire centra en enkele niet-academische ziekenhuizen. Dit project is mogelijk gemaakt door financiering van het Prinses Beatrix Fonds.

Diagnostische criteria en richtlijnen voor klinisch handelen (zie ook www.isno.nl)

Voor goede interuniversitaire samenwerking bij het onderzoek op het gebied van spierziekten is het noodzakelijk dat men dezelfde criteria hanteert voor de diagnostiek en behandeling van deze ziekten. De Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten en ISNO hebben daarom het initiatief genomen tot het opstellen van diagnostische criteria voor de meest voorkomende neuromusculaire aandoeningen. Zo zijn van 1995 tot 2002 diagnostische criteria geformuleerd voor: de spierdystrofieën van Duchenne en Becker, de proximale spinale spieratrofieën, dystrofia myotonica (ziekte van Curshmann-Steinert), inclusion body myositis, chronische inflammatoire demyeliserende polyneuropathie (CIDP), multifocale motore neuropathie (MMN), het Guillain-Barré syndroom (GBS), myasthenia gravis en het Lambert Eaton myastheen syndroom (LEMS).

In 2008 is een start gemaakt om praktisch gerichte neuromusculaire richtlijnen te verzamelen en breed beschikbaar te maken of te verbeteren. Doel is om deze te verspreiden onder de ISNO-achterban en te plaatsen op de ISNO-website. De eerste richtlijn in deze serie gaat over limb-girdle spierzwakte.

Samenwerking in het neuromusculaire onderzoek: een brug tussen patiënt en wetenschap

Stichting ISNO vindt het belangrijk dat patiënten goed worden geïnformeerd over het wetenschappelijk onderzoek naar neuromusculaire ziekten. Zij werkt daarom samen met de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) aan het ontwikkelen van goede informatie over neuromusculaire ziekten. Zo werd in 2003 een landelijke wetenschapsmarkt georganiseerd voor mensen

met een neuromusculaire ziekte, waarop zij met artsen, onderzoekers en andere betrokkenen bij het neuromusculaire onderzoek informatie konden uitwisselen. Daarnaast tracht ISNO een ‘partnership’ tussen onderzoekers en patiënten te bevorderen dat ervoor kan zorgen dat de belangen van patiënten bij de ontwikkeling van de ISNO-activiteiten gewaarborgd zijn en kennis van patiënten kan worden benut.

NMZ-bulletin

Eenmaal per jaar geeft Stichting ISNO een tijdschrift uit: het NMZ-bulletin. Met het NMZ-bulletin brengt de stichting onderzoekers, artsen, zorgverleners en andere geïnteresseerden op de hoogte van recente ontwikkelingen binnen het neuromusculaire vakgebied en de door de stichting ontplooiide activiteiten. Eind 2010 is er weer een nieuw NMZ-bulletin verschenen met daarin o.a. een overzicht van het patiëntgebonden onderzoek naar neuromusculaire ziekten in Nederland.

Landelijke website NMZ (www.isno.nl)

Het ISNO ontwikkelde samen met zeven centra voor neuromusculaire ziekten een overwegend Engelstalige site met onder meer:

- Recente en praktische klinische informatie over neuromusculaire ziekten
- Lopende trials en patiëntgebonden onderzoek in Nederland
- Adressen van experts voor intercollegiaal overleg of doorverwijzen
- Genetica van neuromusculaire ziekten
- Alle diagnostische tests en adressen van de laboratoria
- Overzicht van behandelingsmogelijkheden van neuromusculaire ziekten
- Overzicht van fondsen die interesse hebben in financiering van onderzoek

In ieder academisch centrum houdt een redacteur deze items up to date. In 2008 is de website geheel vernieuwd. De ISNO website commissie heeft hier een grote rol bij gespeeld.

Symposia

De Stichting ISNO organiseert ieder jaar in januari een nascholings symposium. In deze symposia worden recente ontwikkelingen op het gebied van de pathogenese, diagnostiek en therapie besproken. In onderstaande tabel staat vermeld welke onderwerpen tot nu toe aan de orde zijn geweest.

Datum	Onderwerp	Plaats
14 januari 2011	Houd het simpel, herken de patronen	Amsterdam
8 januari 2010	Neuromusculaire aandoeningen: 10 gouden regels voor elk probleem	Amsterdam
9 januari 2009	Van ziekte naar gen naar genezing	Leiden
11 januari 2008	Neuromusculaire aandoeningen; Denken en doen	Leiden
12 januari 2007	Van hangend hoofd tot tintelende tenen	Leiden
13 januari 2006	Diagnostische dilemma's en bewezen behandelingen	Leiden
14 januari 2005	Nieuwe klinische en therapeutische inzichten binnen de neuromusculaire aandoeningen	Leiden
9 januari 2004	Een brede kijk op neuromusculaire ziekten	Leiden
10 januari 2003	Van voorhoorncel tot spier: richtlijnen voor de praktijk	Leiden
11 januari 2002	Veranderende diagnostische mogelijkheden en nieuwe therapeutische opties bij neuromusculaire ziekten	Leiden
12 januari 2001	Het kind met een neuromusculaire ziekte	Leiden
14 januari 2000	De internist, reumatoloog en neuroloog rond de neuromusculaire patiënt	Leiden
8 januari 1999	Neuromusculaire ziekten in de praktijk: Patroonherkenning en Pitfalls	Leiden
9 januari 1998	Een jaartje ouder, neuromusculaire aandoeningen op middelbare leeftijd en daarna	Leiden
10 januari 1997	Falende spierfunctie bij kinderen	Leiden
19 januari 1996	Vallen en opstaan: Behandeling van Neuromusculaire Ziekten	Leiden
13 januari 1995	Neuromusculaire Genetica	Leiden
14 januari 1994	Neuromusculaire aandoeningen bij interne stoornissen	Leiden
15 januari 1993	Neuromusculaire ziekten en inspanning	Zwolle
17 januari 1992	Immunologische basis van neuromusculaire ziekten	Nijmegen
11 januari 1991	Dystrofia myotonica	Utrecht
13 januari 1989	Zieke motorische neuronen	Utrecht
15 januari 1988	Nieuwe spierziekten door falende mitochondriën	Amsterdam

NMZ-jaarprijs

De jaarprijs neuromusculaire ziekten is in 1992 ingesteld door de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten voor het beste wetenschappelijke artikel over Nederlands neuromusculair onderzoek. De NMZ-jaarprijs wordt uitgereikt tijdens het jaarlijkse symposium van de stichting. Sinds 1998 stelt het Prinses Beatrix Fonds de prijs beschikbaar.

Publicaties bekroond met de Jaarprijs neuromusculaire ziekten

- 2009** S.A. Mulders et al. 'Triplet-repeat oligonucleotide-mediated reversal of RNA toxicity in myotonic dystrophy.' *PNAS* 2009 Aug 18;106(33): 13915-20.
- 2008** M.J. Titulaer et al. 'Screening for small-cell lung cancer; a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome.' *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4276-81.
- 2007** M. van Es et al. 'ITPR2 as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study', *Lancet Neurology* 2007 Oct;6(10):869-877.
- 2006** K. Geleijns et al. 'Mannose-binding lectin contributes to the severity of Guillain-Barré syndrome.' *J.Immunol.* 2006, 177: 4211–4217.
- 2005** P.W. Wirtz et al. 'HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome'. *J. Neuroimmunol.* 2005 Feb;159(1-2):230-7.Epub2004 Dec 24.
- 2004** P.G. van Overveld et al. 'Hypomethylation of D4Z4 in 4q-linked and non-4q-linked facioscapulohumeral muscular dystrophy', *Nature Genetics* 2003 Dec;35(4):315-317.
- 2003** M.F. van der Meulen en I.M. Bronner et al. Polymyositis: An overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003 Aug 12;61(3):316-21.
- 2002** E. Hoitsma et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet.* 2002 Jun 15;359(9323):2085-6.
- 2001** R.M. van den Berg-Vos et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol.* 2000 Dec;48(6):919-26.
- J.C.T. van Deutekom et al. Antisense-induced exon skipping restores dystrophin expression in DMD patient derived muscle cells. *Hum Mol Genet.* 2001 Jul 15;10(15):1547-54.
-

Publicaties bekroond met de Jaarprijs neuromusculaire ziekten

- 2000** N. van Alfen et al. The natural history of hereditary neuralgic amyotrophy in the Dutch population: two distinct types? *Brain*. 2000 Apr; 123 (Pt 4):718-23.
- S. Ferdinandusse et al. Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nat Genet*. 2000 Feb; 24(2):188-91.
- 1999** A.G.A. Bijvoet et al. Human acid α -glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II. *Hum Mol Genet*. 1999 Nov; 8(12):2145-53.
- 1998** L.P. van den Heuvel et al. Demonstration of a New Pathogenic Mutation in Human Complex I Deficiency: A 5-bp Duplication in the Nuclear Gene Encoding the 18-kD (AQDQ) Subunit. *Am J Hum Genet*. 1998 Feb; 62(2):262-8.
- 1997** B.C. Jacobs et al. Human IGM paraproteins demonstrate shared reactivity between *Campylobacter* Jejuni liposaccharides and human nerve disialyated gangliosides. *J. Neuroimmunol*. Dec; 80(1-2):23-30.
- 1996** G.J. Jöbsis et al. Type IV collagen mutations in Bethlem myopathy, an autosomal dominant myopathy with contractures. *Nature Genetics* 1996; 14: 113-115
- 1995** I.N. van Schaik et al. Diagnostic value of GM₁ antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: A meta-analysis. *Neurology* 1995; 45: 1570-1577
- 1994** H.J. Duckers et al. Effective use of a neurotrophic ACTH₄₋₉ analogue in the treatment of a peripheral demyelinating syndrome (experimental allergic neuritis). An intervention study. *Brain* 1994; 117: 365-374
- J.H. van der Hoeven et al. Muscle Fiber conduction velocity in the diagnosis of familial hypokalemic periodic paralysis - invasive versus surface determination. *Muscle and Nerve* 1994; 17: 898-905
- 1993** H.G. Brunner et al. Reverse mutation in myotonic dystrophy. *New England Journal of Medicine* 1993; 328; 476-480
- 1992** C. Wijmenga et al. Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nature Genetics* 1992; 2: 26-30
-

Samenwerking met het ENMC

De Stichting ISNO onderhoudt goede contacten met het European Neuromuscular Centre (ENMC). Het ENMC organiseert per jaar vijftien of meer internationale bijeenkomsten van onderzoekers uit Europa, maar ook uit andere delen van de wereld, die zich bezighouden met een specifiek neuromusculair onderwerp.

Het Prinses Beatrix Fonds

Het Prinses Beatrix Fonds steunt de stichting financieel bij haar activiteiten op het gebied van de verbreiding van kennis en de promotie van onderzoek. Het Prinses Beatrix Fonds is het belangrijkste derdegeldstroomfonds voor het wetenschappelijk onderzoek naar neuromusculaire ziekten in Nederland. Ook het jaarlijkse neuromusculaire symposium wordt sinds jaren door het PBF ondersteund.

Mensen achter stichting ISNO

Bestuur

Prof.dr. J.J.G.M. Verschuuren (voorzitter)
Prof.dr. E. Bakker
Prof.dr. L.H. van den Berg
Prof.dr. B.G.M. van Engelen
Mw. Dr. C.G. Faber
Mw. S. Goemans- van der Woude (VSN)
Dr. B.C. Jacobs
D. van der Meer (Prinses Beatrix Fonds)
Prof.dr. F. Nollet
Drs. M. Timmen (directeur VSN)

Medewerkers ISNO

Prof.dr. J.J.G.M. Verschuuren (wetenschapsmoderator)
Mw. Dr. E. Sterrenburg (beleidsmedewerker)
Mw. S. Valentim (secretaresse)

Bereikbaar via:

Stichting ISNO
Postbus 85810
2508 CM Den Haag
tel. 070-302 97 22
e-mail isno@isno.nl

Samenvatting en toekomstverwachting

Neuromusculaire ziekten vormen een ernstig en omvangrijk gezondheidsprobleem. De Stichting ISNO probeert voortvarend en met toenemend succes het onderzoek te bevorderen. Dit geschiedt niet alleen door jonge onderzoekers aan te moedigen, maar ook door een strategisch beleid

te ontwikkelen en een faciliterend werkprogramma te realiseren. Het grote aantal neuromusculaire ziekten, de verscheidenheid in oorzaken, symptomen en verloop, als ook de bijzondere problematiek voor de patiënten tot goede afstemming en samenwerking tussen alle betrokkenen. Resultaten van onderzoek blijken van directe betekenis (diagnostiek, erfelijkheidsvoorlichting, behandeling) voor de betrokken patiënten te zijn. Het laatste jaar is ISNO zich ook intensief bezig gaan houden met de zorg voor neuromusculaire aandoeningen. Een belangrijke reden hiervoor is de discussie rond het instellen van expertcentra. De huidige structuur van de neuromusculaire centra lijkt al veel op een evenwichtige verdeling van expertcentra in Nederland. Het ISNO kijkt naar manieren om deze structuur te behouden en beter zichtbaar te maken.

Steun de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek

Het wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken en behandeling van neuromusculaire aandoeningen biedt steeds meer perspectieven en is van hoge kwaliteit. Tegelijkertijd wordt er van overheidswege in zeer geringe mate geld beschikbaar gesteld voor onderzoek op dit gebied en is het voor neuromusculaire onderzoekers vaak moeilijk om subsidies te verwerven. De Stichting ISNO doet haar uiterste best om financiële middelen te vinden om haar doelstellingen te realiseren. Wilt u hieraan bijdragen?

U kunt al donateur worden voor € 10,= per jaar. Donateurs ontvangen het NMZ-bulletin, aankondigingen van symposia en andere activiteiten van de Stichting ISNO.

S.v.p. onderstaande donateurkaart uitknippen of kopiëren en retourneren aan de

**Stichting ISNO,
Postbus 85810
2508 CM Den Haag**

tel. 070- 302 97 22 e-mail isno@isno.nl

website : www.isno.nl

Postbank 516464

D O N A T E U R K A R T	Ondergetekende meldt zich aan als donateur van de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek	
	Naam	:..... m/v
	Adres	:.....
	Postcode/plaats	:.....
	Hij/zij wil de Stichting ISNO financieel ondersteunen met een bijdrage van (s.v.p. aankruisen wat van toepassing is:)	
	<input type="checkbox"/> € 10,=	<input type="checkbox"/> € 25,= <input type="checkbox"/> € 35,= <input type="checkbox"/> € per jaar.
	Datum	:.....
	Handtekening	:.....
	Door donateur van de Stichting ISNO te worden, draagt u bij aan	
	– het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, preventie, behandeling/ genezing van neuromusculaire aandoeningen;	
– het stimuleren van de verbreiding van kennis hierover.		
–Als donateur ontvangt u het NMZ-bulletin, aankondigingen van symposia en andere activiteiten van de Stichting ISNO.		

SPREKERS, VOORZITTERS EN COMMISSIELEDEN

- mw.dr. N. van Alfen, neuroloog/klinisch neurofysioloog, UMC St Radboud
- prof.dr. L.H. van den Berg, neuroloog, UMCU
- prof.dr. P.A. van Doorn, neuroloog, Erasmus MC
- mw.dr. G. Drost, neuroloog, UMC St Radboud
- mw.dr. C.G. Faber, neuroloog, MUMC
- dr. B.C. Jacobs, neuroloog, Erasmus MC
- mw.dr. A.J. van der Kooi, neuroloog, AMC
- mw.dr. E.L. van der Kooi, neuroloog, Medisch Centrum Leeuwarden
- prof.dr. J.B.M. Kuks, neuroloog, UMCG
- dr. W.L. van der Pol, neuroloog, UMCU
- dr. M.C. de Rijk, neuroloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- B.W. Smits, neuroloog, Havenziekenhuis, Rotterdam
- dr. J.H. Veldink, neuroloog, UMCU
- dr. J.J.G.M. Verschuuren, neuroloog, LUMC
- mw.prof.dr. M. de Visser, neuroloog, AMC
- dr. P. Wirtz, neuroloog, HagaZiekenhuis, Den Haag

