

BOERHAAVE SYMPOSIUM

**SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND
SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN**

HOOFD, SCHOULDERS, KNIE EN TEEN

**Vrijdag 12 januari 2018
Amsterdam**

Onder redactie van:

C. Verhamme (voorzitter)

U.A. Badrising

M.A. van Es

J.G. Hoeijmakers

B.C. Jacobs

N.C. Notermans

M.C. de Rijk

C.G.J. Saris

N.B.M. Voet

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

ISBN/EAN: 978-90-6767-771-4

*Alle rechten zijn voorbehouden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (Boerhaave Nascholing).
Niets uit deze publicatie mag worden veeelvoudigd 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
Spierziekten Centrum Nederland	1
Hoofdzaken: neuromusculaire aandoeningen met hersensbetrokkenheid – “cerebromusculaire aandoeningen” J. Raaphorst en M.A. van Es	5
Schouder- en armzwakte: diagnostiek en behandeling J.T. Groothuis en C. Verhamme	23
Thuisbeademing bij neuromusculaire aandoeningen; die wind waait niet altijd uit dezelfde hoek M. Rutten en J.G. Hoeijmakers	47
Na waggelen weer springen: congenitale myasthenie E.H. Niks en C.E. Erasmus	57
Als de teen de knie niet volgt: de klapvoet M. Eurelings en D.C.G. Straver	65
Spreekers, voorzitters en commissieleden	77

PROGRAMMA

Vrijdag 12 januari 2018

- 08.45 **Ontvangst en registratie**
Voorzitter: Maarten de Rijk
- 09.20 **Opening**
Maarten de Rijk
- 09.25 **Welkom: Spierziekten Centrum Nederland**
Leonard van den Berg
- 09.35 **Hoofdzaken: cognitie en neuromusculaire aandoeningen**
Joost Raaphorst, Michael van Es
- 10.10 **Schouder- en armzwakte: diagnostiek en behandeling**
Jan Groothuis, Camiel Verhamme
- 10.45 **Koffiepauze**
- 11.15 **Thuisbeademing bij neuromusculaire aandoeningen;
die wind waait niet altijd uit dezelfde hoek**
Marijke Rutten, Janneke Hoeijmakers
- 11.50 **Neuromusculair nieuws**
Nadine van der Beek, Umesh Badrising
- 12.30 **Lunch**

Voorzitter: Nicole Voet

13.30 **Uitreiking Prinses Beatrix Spierfonds
Jaarprijs Neuromusculaire ziekten 2017 en voordracht
prijswinnaar**

14.10 **Na waggelen weer springen: congenitale myasthenie**
Erik Niks, Corrie Erasmus

14.45 **Theepauze**

15.10 **Als de teen de knie niet volgt: de klapvoet**
Dirk Straver, Marijke Eurelings

15.45 **Neuromusculaire quiz**
Filip Eftimov, Christiaan Saris

16.35 **Sluiting**
Nicole Voet

16.45 **Informele bijeenkomst**

Alle tijden zijn inclusief discussie

SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND

Dit jaar wordt het Symposium Neuromusculaire ziekten voor het eerst gehouden onder de vlag van het Spierziekten Centrum Nederland. Dit centrum is een samenwerkingsverband van de NFU geaccrediteerde expertisecentra voor neuromusculaire ziekten en biedt een platform voor de experimentele en klinische onderzoeksgroepen in de universitair medische centra.

Goede zorg voor de patiënt staat centraal

Het centrum werkt intensief aan de verbetering van diagnostiek, zorg en behandeling van mensen met spierziekten. Activiteiten van het centrum zijn het organiseren van symposia, informatie verstrekking via de website, het stimuleren van jong talent, het opzetten en afstemmen van richtlijnen rondom diagnostiek, zorg en behandeling, en het centraliseren van patiëntregistratie.

Wetenschappelijk onderzoek van internationale topniveau

Voor het bieden van vernieuwende en hoogwaardige zorg aan patiënten is alleen toegang tot nieuwe kennis voor ons niet voldoende. Bijdragen aan wetenschappelijk toponderzoek is daarom een belangrijke speerpunt van Spierziekten Centrum Nederland. Zo willen we neuromusculaire onderzoek in Nederland -ook binnen het centrum- meer zichtbaar maken. Daarnaast sturen we op meer coördinatie en betere samenwerking en zorgen we dat het subsidielandschap en kansen voor neuromusculaire onderzoekers/artsen beter in kaart wordt gebracht.

Door en voor het hele veld

Het neuromusculaire veld is zeer breed en complex. Het Spierziekten Centrum Nederland streeft daarom niet alleen in haar bestuur naar een goede vertegenwoordiging door alle centra, maar ook naar een goede weerspiegeling van alle disciplines.

Symposium Neuromusculaire ziekten

Goede kennisoverdracht en onderwijs op het gebied van spierziekten is essentieel en maakt onderdeel uit van onze missie. Het Spierziekten Centrum Nederland is dan ook met trots om met zijn symposiumcommissie deze jaarlijkse nascholing voor medische specialisten en artsen in opleiding op het gebied van spierziekten voor meerdere disciplines voor te zetten. Uiteraard doen we dit ook dit jaar niet zonder de ondersteuning en goede zorg van Boerhaave Nascholing en blijft de nauwe samenwerking met Prinses Beatrix Spierfonds.

HOOFDZAKEN: NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN MET HERSENBETROKKENHEID – “CEREBROMUSCULAIRE AANDOENINGEN”

J. Raaphorst en M.A. van Es

Inleiding

Traditioneel passen we een anatomische classificatie toe op neuromusculaire aandoeningen, waarbij we globaal de volgende groepen aanhouden; voorhoorn, radix, plexus, perifere zenuw, neuromusculaire overgang en spier. Veel neuromusculaire aandoeningen hebben een genetische oorzaak en een deel van de betrokken genen komt tot expressie in meerdere weefsels. Op grond daarvan is het logisch om te veronderstellen dat pathofysiologische processen niet beperkt zullen zijn tot een enkel celtype en dus ook op een breder niveau klachten kunnen veroorzaken. Dit fenomeen is bij myotone dystrofie bekend, waarbij er naast spierklachten ook o.a. suikerziekte, kaalheid, staar en betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel kan bestaan. Het is echter in toenemende mate duidelijk aan het worden dat dit ook voor andere aandoeningen geldt, zoals bijvoorbeeld ALS en sommige spierdystrofieën. Meer en meer wordt het concept van weefsel-specifieke aandoening losgelaten en vindt er een verschuiving plaats naar multisysteem-, of netwerkziekten waarbij de hersenen opvallend vaak betrokken zijn.

Hieronder zal de hersenbetrokkenheid bij achtereenvolgens myotone dystrofie type 1, ALS, oculopharyngeale spierdystrofie en Duchenne spierdystrofie worden besproken.

Myotone dystrofie

Myotone dystrofie type 1 (DM1) is een complexe multisysteemziekte, gekenmerkt door klinische variabiliteit, anticipatie en autosomaal dominante overerving. DM1 wordt beschouwd als een van de meest variabele ziekten. Er worden 4 typen herkend die hieronder eerst kort worden besproken. Hierna wordt ingegaan op de betrokkenheid van de hersenen bij vooral het volwassen type DM1.

Typen DM1

Congenitale DM1 presenteert zich bij neonaten met hypotonie, ademhalings- en slikproblemen en contracturen, waarbij ernstig aangedane kinderen een neonataal sterftecijfer hebben van 16%. Het IQ is verlaagd (40–69). De meeste kinderen leren praten en voor zichzelf zorgen, maar leren meestal niet goed lezen of schrijven. Vijftig procent van de patiënten met congenitale myotone dystrofie overleeft tot in het vierde decennium.

DM1 op de kinderleeftijd (**kindervorm van DM1**) begint tussen 1 en 12 jaar en wordt gekenmerkt door, in eerste instantie, leer- en spraakproblemen door onder andere bulbair spierzwakte, ook zijn er regelmatig slikproblemen en is de mimiek vaak verminderd. De intelligentie is laag normaal (IQ > 70–100) of licht verlaagd (70–50) en er wordt een aandachtstekort en hyperactiviteit gezien bij maximaal 50% van de kinderen. Ze kunnen het vaak niet bijbenen in een normale klas. Spierzwakte neemt langzaam toe en rolstoelafhankelijkheid kan aanwezig zijn na de leeftijd van 40 jaar, evenals ernstige dysartrie. Overleving is waarschijnlijk vergelijkbaar met het volwassen type.

DM1 van de volwassen leeftijd (**klassieke DM1**) begint tussen het 12^e en 50^e jaar met myotonie en spierzwakte in de gezichts- en distale ledematen. Spierzwakte neemt gedurende enkele decennia zeer langzaam toe, leidend, na 20–30 jaar, tot proximale ledemaatzwakte en tot rolstoelafhankelijkheid in tot 50% van de patiënten. Myotonie kan verdwijnen naarmate de spierzwakte vordert. Symptomen worden in andere organen (hart, longen, hersenen, oog, darmen) na verloop van tijd merkbaar, in verschillende mate. Ongeveer 50% van de aangedane personen overleeft tot de leeftijd van 60 jaar. De meest voorkomende doodsoorzaken zijn longontsteking en hartritmestoornissen. Een plotselinge dood is verantwoordelijk voor 20–30% van alle sterfgevallen.

DM1 die zich presenteert op 50-jarige leeftijd of ouder (**milde vorm**) wordt gekenmerkt door cataract, soms vergezeld van milde spierzwakte en milde of subklinische myotonie. Het ziekteverloop is over het algemeen goedaardig en de levensverwachting is waarschijnlijk normaal.

Hersenenbetrokkenheid bij myotone dystrofie

Betrokkenheid van de hersenen bij DM1 is onweerlegbaar aangetoond door neuropsychologische, beeldvormende, pathologische en genetische studies. Ook bij myotone dystrofie type 2 worden hersenafwijkingen gevonden. Opvallende klinische kenmerken zoals cognitieve stoornissen in meerdere domeinen (o.a. aandacht, visuospatiële en uitvoerende functies), persoonlijkheids-, en gedragsveranderingen, apathie en overmatige slaperigheid zijn belangrijke determinanten van de kwaliteit van leven. Deze determinanten worden hieronder besproken voorafgegaan door een paragraaf over beeldvormend onderzoek.

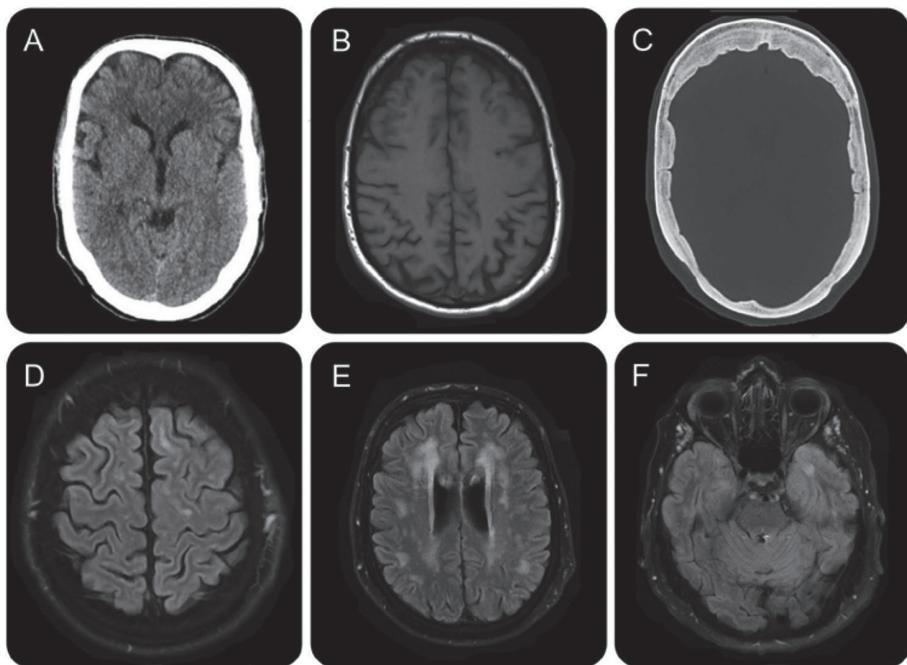
Beeldvormend onderzoek

Bij DM1 worden met beeldvormend onderzoek op verschillende plaatsen in de hersenen afwijkingen gevonden. Een systematische review van beeldvormende onderzoeken bij DM1 toont algemene atrofie (Figuur 1A en B) en wijdverspreide volumevermindering van grijze stof in alle hersenkwabben, de basale ganglia en het cerebellum. De gepoolde prevalentie van witte stof hyperintensiteiten is 70% (95% CI 64–77) in DM1, vergeleken met 6% (95% CI 3–12) in niet-aangedane controlepersonen (Figuur 1E). Diffusion Tensor Imaging (DTI) toont een gestoorde microstructurele integriteit van de witte stof (verhoogde gemiddelde diffusie) in de alle hersenkwabben en verminderde fractionele anisotropie in vrijwel alle belangrijke witte stof (associatie) banen. Functionele beeldvormende studies tonen verminderde glucoseopname en cerebrale perfusie in frontale, pariëtale en temporale kwabben, en abnormale fMRI-connectiviteitspatronen die correleren met persoonlijkheidskenmerken. Er is veel heterogeniteit tussen verschillende studies ten aanzien van beeldvormende technieken, die samen met de bekende klinische variabiliteit van DM1 uiteenlopende resultaten verklaren. Er is een lage correlatie gevonden tussen repeatlengte en MRI afwijkingen (vooral van de witte stof). Longitudinale studies naar de hersenenbetrokkenheid bij DM1 zijn opmerkelijk schaars.

Met betrekking tot de etiologie van de schade aan de witte stof bij myotone dystrofie type 1 (DM1) is een rol van traditionele cardiovasculaire risicofactoren niet uitgesloten omdat enkele risicofactoren (bijvoorbeeld roken en hypercholesterolemie) vaker voorkomen bij DM1 patiënten, die

er vaak ook een weinig actieve levensstijl op na houden. De aanwezigheid van temporopolaire witte stofafwijkingen (bijv. Figuur 1F) en de zgn. guirlandevormige afwijkingen hoog corticaal (Figuur 1D) pleiten evenwel tegen uitsluitend een cardiovasculaire etiologie van witte stofafwijkingen bij DM1.

Figuur 1. Enige illustratieve afwijkingen bij beeldvormend onderzoek van de hersenen van DM1-patiënten.

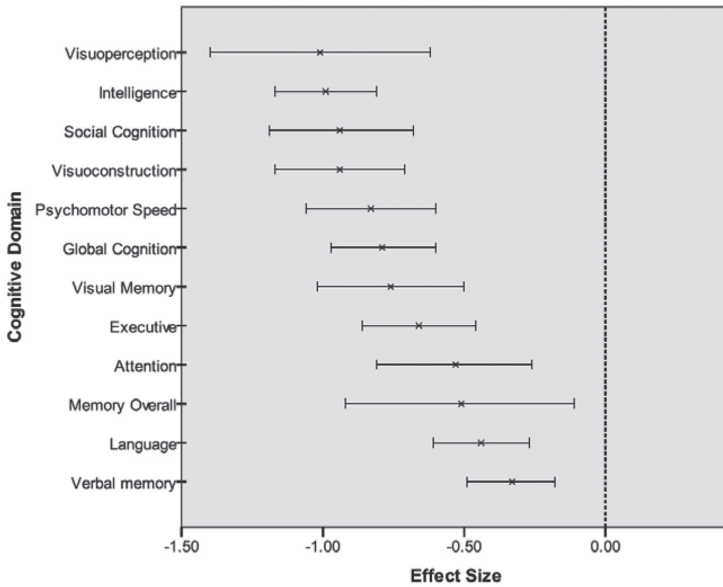


Figuur 1: CT-scan: frontale atrofie bij een 20-jarige man patiënt met juveniele DM1. (B) T1-gewogen axiale MRI-scan: (fronto)pariëtale atrofie bij een 60-jarige patiënt met volwassen DM1. (C) Hyperostose (meest prominent frontaal gelegen) bij een 46-jarige patiënte met volwassen DM1. (D-F) Subcorticale en periventriculaire witte stofafwijkingen bij een 53-jarige patiënt met volwassen DM1 zonder bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Let op de guirlande-vormige witte stofafwijkingen bij de convexiteit (D) en linker temporo-polaire witte stofafwijkingen (F), die pleit tegen een chronische ischemische etiologie. DM1 = myotone dystrofie type 1.

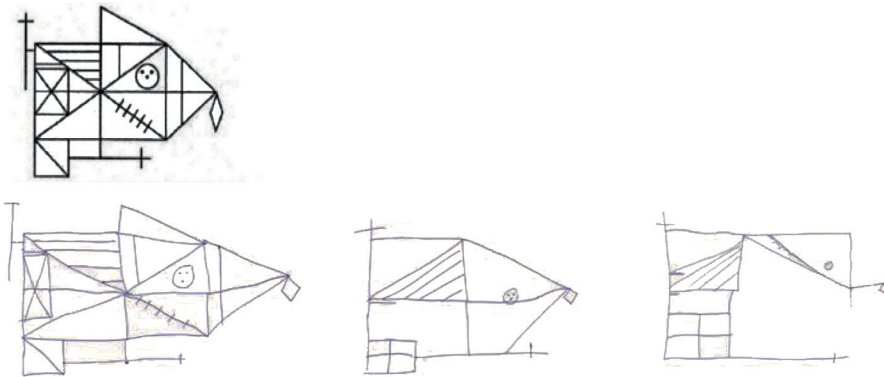
Cognitieve stoornissen

Afwijkende prestaties op cognitieve testen kunnen worden samengevat binnen cognitieve domeinen zoals geheugen, taal, executieve functies, aandacht en visuospatiele functies. De laatste jaren staat het domein sociale cognitie – het zich kunnen inleven in emoties van anderen- veel in de belangstelling. Sommige neurodegeneratieve aandoeningen hebben een specifiek profiel (zoals bijvoorbeeld FTD) terwijl andere neurodegeneratieve aandoeningen gekenmerkt worden door een meer globaal cognitief dysfunctioneren (Parkinson-dementie, m. Alzheimer). Dit laatste wordt ook bij een aantal psychiatrische ziektebeelden beschreven (ernstige depressie, borderline persoonlijkheidsstoornissen. Of het cognitieve profiel van DM1 afwijkingen in specifieke domeinen vertoont, zoals FTD, of meer globaal afwijkend is, was tot recent niet goed bekend. Een recente meta-analyse van het cognitieve profiel van meer dan 1000 DM1-patienten laat een globaal gestoord cognitief profiel zien met een relatief ernstig afwijkende sociale cognitie en visuospatiele functies. Binnen dit laatste domein kan de Rey-Osterrieth-figuur (visueel geheugen en visuoconstructie, Figuur 2) goed gebruikt worden door de neuropsycholoog, omdat deze vaak en consistente afwijkingen vertoonde in de gepoolde analyse van de literatuur (weinig heterogeniteit). Binnen deze test is het mogelijk om te corrigeren voor motorische beperkingen, wat belangrijk is bij cognitief testen van patienten met spierziekten.

Er worden ook aandachtsstoornissen gevonden bij DM1, waarvan bekend is dat ze een gerelateerd zijn met de kwaliteit van leven van DM1 patienten en hun omgeving.



Figuur 2: Effectgroottes per cognitief domein van patiënten met myotone dystrofie type 1. Samen-gestelde effectgroottes (Hedges' g – random effect sizes) met 95% betrouwbaarheids-intervallen voor elk cognitief domein. Domeinen zijn gesorteerd op effectgrootte. Negatieve effectgroottes (links naast de stippellijn) geven aan dat DM1-patiënten slechter presteren dan controles.



Figuur 2: Voorbeeld van een matige prestatie op de Rey-Osterrieth figuur door een patiënt met myotone dystrofie type 1: links onder natekenen, midden onder onmiddellijke reproductie, rechts onder de uitgestelde reproductie (na 10 minuten).

Overmatige slaperigheid

Overmatige slaperigheid overdag is een van de meest frequente niet-musculaire symptomen van DM1-patiënten met prevalenties tot 70–88%. Het is niet zelden het 1^e symptoom van DM1, dat gewoonlijk eerder gemeld wordt door echtgenoten en familieleden dan door de patiënten zelf. Op de kinderleeftijd wordt overmatige slaperigheid bij ongeveer 50% van de patiënten gezien. De slaperigheid duurt de hele dag en verbetert meestal niet na dutjes. Overmatige slaperigheid en vermoeidheid bij DM1 heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en verdient hierdoor aandacht bij elk consult.

Overmatige slaperigheid dient te worden onderscheiden van vermoeidheid en de gevolgen van nachtelijke hypoventilatie door ademspierzwakte of gestoorde slaap door obstructieve-, of centrale apneus. De nachtrust is nogal eens gefragmenteerd bij DM1 door een ontregeling van de REM-slaap, en het optreden van obstructieve en/of centrale apneu / hypopneu, periodic leg movement syndroom. Echter, de nachtrust kan ook volkomen normaal zijn ondanks de aanwezigheid van ernstige overmatige slaperigheid. Een polysomnografie (bij voorkeur inclusief transcutane pCO₂ meting) kan onderscheid maken tussen bovenstaande differentiaal diagnostische overwegingen en richting geven aan het bespreken van een behandeling van slaaperelateerde stoornissen. Over het algemeen is de therapietrouw ten aanzien van interventies (CPAP, BiPAP) in de DM1 patiëntengroep lager dan bij andere neuromusculaire aandoeningen. De klinische ervaring leert dat er aanzienlijke verschillen zijn tussen patiënten en dat non invasieve beademingstherapieën laagdrempelig moeten worden aangeboden, uiteraard in samenwerking met een van de centra voor thuisbeademing.

Behandeling van overmatige slaperigheid en vermoeidheid

Stimulerende medicijnen, worden in toenemende mate gebruikt om overmatige slaperigheid van patiënten met DM1 te behandelen. Gepoolde resultaten van 4 studies naar het effect van Modafinil (Modiodal) 200–300 mg per dag op overmatige slaperigheid laten een bescheiden gunstig effect zien op de Epworth Sleepiness Scale, op korte termijn (4 weken). Voor een effect van methylfenidaat op de slaperigheid is onvoldoende bewijs.

In navolging van goede effect van cognitieve gedragstherapie (CBT), inclusief een fysieke trainingsmodule, op vermoeidheid bij andere aandoeningen waaronder FSHD, is recent een RCT verricht naar het effect van CBT bij 255 patiënten met DM1. Er is een klinisch relevant effect van CBT gevonden op activiteit en participatie.

Persoonlijkheidsveranderingen

Patiënten met DM1 kunnen opvallende persoonlijkheidskenmerken vertonen zoals egocentrisme, vermijding, paranoia, mentale rigiditeit en agressiviteit. Verklaringen voor deze eigenschappen worden gezocht in een reactie op levensgebeurtenissen en/of pathofysiologische effecten van de genetische mutatie. Binnen de eerste verklaring wordt gedacht dat de symptomen veroorzaakt worden door natuurlijke coping-processen, uitgelokt door langzaam progressieve neuromusculaire achteruitgang en het daaruit voortvloeiende effect op het sociale leven. Dit is waarschijnlijk geen afdoende verklaring omdat we deze persoonlijkheidsveranderingen niet in deze mate bij veel andere langzaam progressieve spierziekten zien. Een tweede verklaring is een directe associatie tussen persoonlijkheidskenmerken en de gevolgen van de genetische mutatie op hersenenfuncties. Voor dit laatste lijkt recent enig bewijs gevonden. Persoonlijkheidskenmerken variërend van schizotypische persoonlijkheidskenmerken tot paranoïde persoonlijkheidsstoornissen blijken te correleren met afwijkende functionele connectiviteit, zoals gemeten met *resting state* functionele MRI, in het zogenaamde Default Mode Network (DMN) bij DM1 patiënten. Het is aannemelijk dat deze functionele hersenveranderingen, net zoals bij “pure” psychiatrische beelden, deels verantwoordelijk zijn voor de persoonlijkheidsveranderingen van DM1-patiënten.

Apathie

De prevalentie van apathie bij DM1 is slechts onderzocht in twee studies en varieert tussen 39.5% en 90%. Gemiddelde apathiescores voor groepen DM1 patiënten zijn vrijwel altijd hoger dan voor gezonde-, en spierziekten controles. De meeste studies vinden geen verband tussen apathie en affectieve stoornissen – deze laatste komen bij DM1-patiënten overigens niet vaker voor dan in controlepersonen met een andere spierziekte (HMSN of FSHD – depressie gemeten met een klinische vragenlijst komt bij ongeveer

18% van DM1-patiënten voor). Apathie lijkt te correleren met executieve dysfunctie en globale cognitieve stoornissen (MMSE), maar niet met andere ziektevariabelen, ook niet met de repeatlengte.

Klinische implicaties van hersenbetrokkenheid bij myotone dystrofie type 1
Diagnostiek

- Een neuropsychologische evaluatie kan worden overwogen als klinische symptomen en tekenen aanleiding geven tot deze aandoening. De Rey-Osterrieth figuur is een nuttige test bij DM1. Goed uitgevoerd neuropsychologisch onderzoek bij spierziektenpatiënten behelst correctie voor motorische beperkingen door het gebruik van niet getimed taken – of correctie binnen een test zelf (Trail B-A, Stroop kaart C gecorrigeerd voor score op kaart B = interferentiescore, Rey-Osterrieth figuur reproductie gecorrigeerd voor score op kopiëren). Ook dient men bij een klinische verdenking, ademspierzwakte (spirometrie zittend en liggend) en eventuele hypercapnie te bepalen om de resultaten van het NPO goed te kunnen interpreteren.
- Als vermoeidheid en slaperigheid overdag aanwezig zijn, moet men zich bewust zijn van de mogelijkheid van onderliggende nachtelijke ademhalingsstoornissen.
- Vermoeidheid en slaperigheid overdag kunnen worden geëvalueerd met behulp van de Fatigue and Daytime Sleepiness Scale (FDSS) of de subschaal vermoeidheid van de CIS-fatigue. Een polysomnografie (bij voorkeur met nachtelijke transcutane capnografie) is nuttig om het onderscheid te maken met ademspierzwakte en centrale en/of obstructieve apneus.
- De Beck Depression Inventory - (BDI) kan worden gebruikt om te screenen op depressie.
- Beeldvormend onderzoek van de hersenen is niet altijd geïndiceerd bij DM-1, maar kan worden overwogen als er tekenen zijn van cognitieve stoornissen, apathie, depressie of persoonlijkheidsveranderingen. Beeldvorming is dan mede van belang om te zien hoe ernstig de eventuele subcorticale wittestofafwijkingen zijn en hiermee (een gebrek) een succes van een interventie te voorspellen.

Behandeling

- Als cognitieve problemen interfereren met de eisen van een baan, moedig de patiënt aan advies in te winnen bij een bedrijfsarts.
- Overweeg modafinil en/of cognitieve gedragstherapie voor de behandeling van vermoeidheid en overmatige slaperigheid overdag als andere oorzaken zoals affectieve stoornissen of nachtelijke ademhalingsproblemen zijn uitgesloten
- Overweeg laagdrempelige te verwijzing naar een medisch psycholoog of maatschappelijk werker als er problemen zijn met de acceptatie van een ziekte of als de patiënt en / of partner hun onderlinge communicatie als een probleem beschouwen

Amyotrofische lateraal sclerose (ALS)

Alhoewel ALS is gedefinieerd als een ziekte waarbij er selectieve degeneratie optreedt van centrale en perifere motor neuronen is het al lang bekend dat een klein deel van patiënten ook frontotemporale dementie heeft. In de afgelopen 10 jaar heeft wetenschappelijk onderzoek duidelijk gemaakt dat de link tussen ALS en FTD veel sterker is dan eerder gedacht. Zo delen ALS en FTD genetische oorzaken en pathologische kenmerken zoals ophoping van het TDP-43 eiwit. Daarnaast is het percentage van ALS patiënten met kenmerken van FTD aanzienlijk (tot wel 50%) en heeft een vergelijkbaar deel van FTD patiënten ook motorische verschijnselen. Deze nieuwe inzichten hebben er toe geleid dat ALS en FTD nu worden gezien als de uitersten van een fenotypisch spectrum van 1 aandoening; het MND-FTD continuüm.

Wat is FTD?

FTD is een bijzondere vorm van dementie, die zich niet karakteriseert door uitgesproken geheugenproblemen, maar door veranderingen in taalvermogens of gedrag. Er worden dan ook 2 vormen onderscheiden; gedragsvariant FTD en de primair progressieve afasie (PPA, taalvorm). Alhoewel de presentatie van gedragsvariant FTD en PPA verschilt, ontwikkelen patiënten met taalproblemen in de loop van de ziekte ook gedragsstoornissen en vice versa.

Bij gedragsvariant FTD verandert het gedrag geleidelijk in de loop van maanden tot soms jaren. De veranderingen vinden plaats op de volgende domeinen en kunnen soms extreem zijn: ontremming, apathie, stereotype/

dwangmatig gedrag, verlies van sympathie/empathie, hyperoraliteit of executieve functie stoornissen.

Binnen de taalvariant van FTD wordt ook weer een onderverdeling gemaakt in verschillende vormen; progressieve niet-vloeiende afasie (PnvA) en semantische dementie (SD).

Het klinisch beeld van PnvA wordt gekenmerkt door een abnormale niet-vloeiende, hakkelende spraak, woordvindproblemen en een achteruitgang van de spelling.

Bij SD is er een geleidelijk progressieve stoornis van het semantisch geheugen, waardoor patiënten de betekenis van woorden en concepten vergeten. Over het algemeen zijn er problemen initieel vooral problemen met minder frequente voorkomende woorden en concepten. Dus men vergeet eerder wat een zebra is dan een paard.

Voorkomen

Ongeveer 5–15% van ALS patiënten voldoet ook aan diagnostische criteria voor FTD. Tot wel 50% van ALS patiënten heeft echter cognitieve en/of gedragsveranderingen die passen binnen het spectrum van FTD zonder dat deze diagnose formeel gesteld kan worden (Figuur 3). Er wordt dan gesproken van ALS met cognitive impairment (ci) of behavioral impairment (bi). Deze vormen kunnen ook samen voorkomen. Het aantal longitudinale studies bij ALS is op dit moment beperkt, maar het lijkt zo te zijn dat indien er ten tijde van diagnose geen cognitieve en/of gedragsveranderingen zijn, de kans ook erg laag is dat deze zich nog zullen ontwikkelen. Wanneer deze stoornissen wel bestaan, zijn ze over het algemeen (langzaam) progressief.

Diagnostiek

Screenen voor het bestaan van cognitieve en/of gedragsveranderingen is een standaard onderdeel geworden van de evaluatie van een ALS patiënt. De meeste standaard neuropsychologische onderzoeken vereisen dat patiënten kunnen spreken en schrijven, waarbij soms ook de snelheid mede bepalend is voor interpretatie. Derhalve zijn niet alle neuropsychologische onderzoeken geschikt voor het gebruik bij patiënten met ALS. Om die reden zijn er

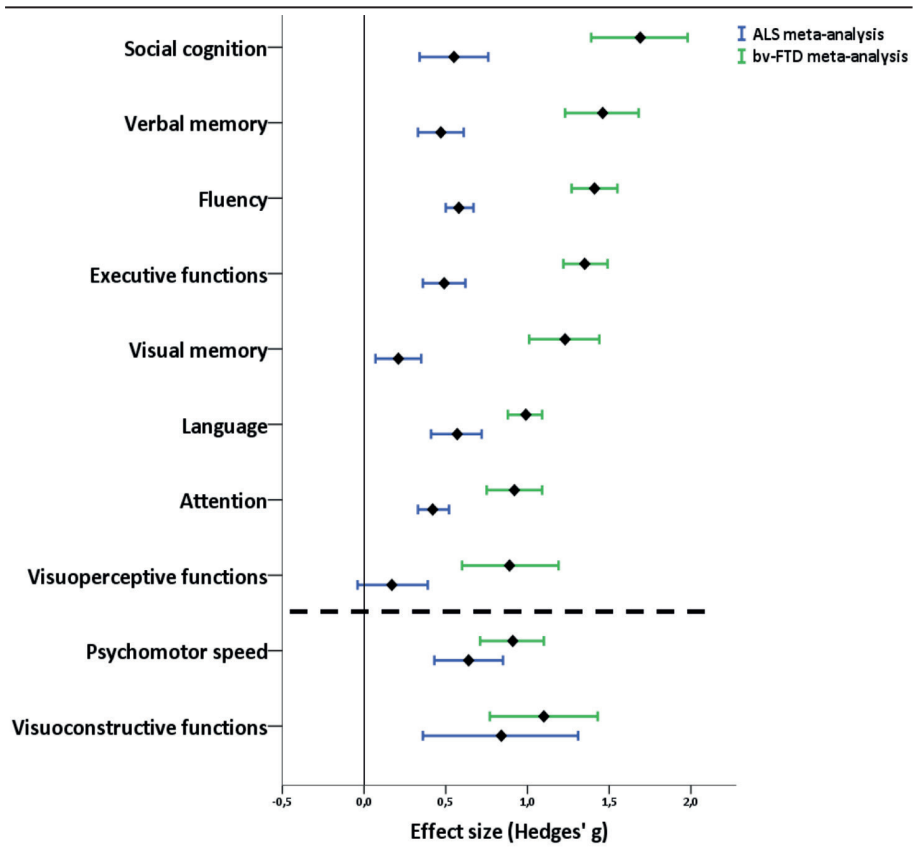
meerdere ALS specifieke screeners ontwikkeld die rekening houden met paresen en dysarthrie. De Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) is in Europa de meest gebruikte test. In Amerika gebruikt men vaker de ALS-cognitive and behavioral screen (ALS-CBS). Voor beiden is een Nederlandse versie beschikbaar via www.alscentrum.nl.

Bij een afwijkende score is een neuropsychologisch onderzoek geïndiceerd.

Bovenstaande screeners bevatten tevens een deel dat naar gedrag kijkt. Er is ook een aparte gedragsscreeener voor ALS (ALS-frontotemporal dementia questionnaire (ALS-FTD-Q – te downloaden na een korte registratie via www.alsftdq.nl). Het is van belang dat gedragsscreeners worden afgenomen bij een naaste (meestal de partner) zonder dat de patiënt daarbij aanwezig is. In die gevallen waar er bijvoorbeeld sprake is van ontremming of verlies van sympathie kan dit een moeilijk onderwerp zijn om over te spreken, zeker in bijzijn van de patiënt. Een gedragsanamnese bij de patiënt zelf levert vaak niet veel op, omdat gebrek aan ziekte-inzicht kenmerkend is voor FTD. Patiënten kunnen ernstige gedragsstoornissen zonder cognitieve tekorten en omgekeerd.

Gevolgen van cognitieve en/of gedragsveranderingen

Het bestaan van ALS met FTD, ci of bi is een duidelijke negatieve prognostische factor. Daarnaast is de kans op het hebben van een genetische mutaties (met name *C9orf72* en *TBKI*) groter in deze groepen. De therapietrouw is lager en de kans dat sommige interventies, met name niet invasieve ventilatie, succesvol zullen zijn is ook kleiner. De zorglast voor mantelzorgers is aanzienlijk hoger. Men dient aandacht te hebben voor educatie van de mantelzorgers. Aangezien cognitieve tekorten en gedragsstoornissen progressief kunnen zijn, is goed om in een relatief vroeg stadium belangrijke onderwerpen te bespreken wanneer er geen twijfels zijn rondom wilsbekwaamheid. Het is van belang om informatie aan deze patiëntengroep simpel aan te bieden.



Figuur 3: Effectgroottes van cognitieve domeinen uitgedrukt als Hedges' g op basis van twee meta-analyses. Positieve waarden duiden op een stoornis bij ALS-patiënten (blauw, n=1287) en patiënten met de gedragsvariant van FTD (bv-FTD, groen, n=1371) beide in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Ondanks de verklaarbare verschillen tussen effectgroottes (geen van de ALS-patiënten had dementie) is een verband zichtbaar tussen de effectgroottes van de cognitieve domeinen tussen ALS en bv-FTD. De domeinen onder de stippellijn tonen een verschillende relatie tussen ALS en bv-FTD in vergelijking met de andere domeinen. De verticale lijn geeft een effectgrootte van 0 aan: een betrouwbaarheidsinterval dat die lijn overschrijdt wordt als statistisch niet significant afwijkend beschouwd. Ontleend aan Beeldman E. et al. "The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis" – onder revisie.

Oculopharyngeale spierdystrofie

Oculopharyngeale spierdystrofie (OPMD) is een zeldzame spieraandoening die meestal autosomaal dominant overerft met een debuut op de volwassenen

leeftijd. Het kenmerkende klinische patroon is een combinatie van bilaterale ptosis, dysfagie en vroeg, of later in het beloop limb-girdle spierzwakte. De ziekteprogressie is meestal traag. De aandoening wordt histologisch gekenmerkt door de aanwezigheid van onoplosbare aggregaten/inclusies in de celkern van de skeletspiervezels. Het genetisch defect is een verlengde trinucleotide (GCN) repeat in het gen dat codeert voor PABPN1.

OPMD en FTD

Recent zijn door onderzoekers van het Radboudumc twee niet-gerelateerde OPMD-patiënten gerapporteerd met FTD en OPMD. Beide patiënten hadden ernstige genetische defecten: de eerste patiënt had een compound heterozygote (GCN) 12 / (GCN) 16-mutatie en de andere patiënt een heterozygote mutatie met een lange repeatlengte (GCN) 17. De meest gevonden repeatlengte bij OPMD is 13 a 14.

De FTD was in beide gevallen op het moment van diagnosticeren al flink gevorderd en vertoonde in ieder geval kenmerken van de gedragsvariant van FTD – waarbij opvallend was dat beide patiënten, naast taalstoornissen, ook prominente geheugenstoornissen hadden. Deze twee casus ondersteunen enkele eerdere meldingen van hersenbetrokkenheid in een deel van OPMD-patiënten, waarbij de cognitieve en gedragsmatige achteruitgang nogal eens voorafgaat aan de spierzwakte met intervallen van 10 jaar tussen mentale en spierklachten. Neuropsychologische evaluatie bij heterozygote OPMD-patiënten zonder cognitieve klachten toonde mindere prestaties vergeleken met een vergelijkbare gezonde controlegroep, met name van de uitvoerende functies.

De cognitieve en gedragsmatige achteruitgang met een frontotemporale profiel in de meest ernstige genotypen van OPMD (homozygote of samengestelde heterozygote mutaties) is waarschijnlijk gerelateerd aan de langere repeat. Verlengde PABPN1 repeats vormen onoplosbare intranucleaire aggregaten die ook ubiquitine, proteasoom en poly-A RNA bevatten. Onderzoek in transgene muizen en een enkel postmortem onderzoek laat inderdaad intranucleaire ophoping zien van ubiquitine in het centrale zenuwstelsel – tot nu toe werd in OPMD-patiënten alleen pathologisch-anatomisch onderzoek van het cerebellum gerapporteerd.

Het is op dit moment niet onderzocht of de hersenbetrokkenheid de overleving beïnvloedt bij OPMD-patiënten. Een dergelijke invloed is niet ondenkbaar wanneer we OPMD vergelijken met ALS, waarbij een negatief effect van frontotemporale dysfunctie op het aanleggen van een PEG-sonde (en overleving) wel is aangetoond.

Samenvattend dienen clinici zich bewust te zijn van het optreden van hersenbetrokkenheid bij OPMD patiënten, zich uitend in een cognitieve stoornissen volgens een frontotemporaal profiel en gedragsveranderingen zoals bij FTD wordt gezien - vooral in het geval van compound heterozygote overerving of een lange repeatlengte van de PABPN1 mutatie.

Duchenne spierdystrofie

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een X-gebonden spierdystrofie die wordt gekenmerkt door progressieve spierzwakte inclusief de ademhalings- en bulbair spieren. De gemiddelde overleving is de laatste decennia gestegen door ondersteunende behandelingen (o.a. corticosteroïden, respiratoire en cardiale zorg) en bedraagt 25–30 jaar. De mutaties in het DMD gen leiden tot afwezigheid van functioneel dystrofine eiwit.

In de hersenen komen meerdere varianten van het dystrofine eiwit voor, maar in tegenstelling tot dystrofine in de spieren, is er relatief weinig bekend over de functie van dystrofine in de hersenen. Leer- en gedragsproblemen komen vaak voor bij patiënten met DMD, en dan vooral bij patiënten met mutaties in het DMD gen waarbij meerdere dystrofine varianten zijn aangedaan. Recent onderzoek uit het LUMC heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de toename van kennis over hersenbetrokkenheid bij DMD.

MRI afwijkingen bij Duchenne spierdystrofie

Structurele veranderingen in de hersenen van jongens met DMD omvatten een kleiner totaal hersenvolume en verminderde grijze stof volume vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten. Ondanks een vergelijkbare witte stof volume bij Duchenne patiënten is de microstructurele integriteit van de witte stof aangedaan (diffusie-afwijkingen) in een wijdverspreid patroon en in het bijzonder bij een subgroep van patiënten die een tweede isoform van dystrofine (Dp140) missen. Deze laatste groep presteerde ook slechter bij neuropsychologisch onderzoek. De structurele veranderingen zijn niet altijd gecorreleerd met het cognitief functioneren.

Naast structurele veranderingen blijkt ook de doorbloeding van Duchenne hersenen verminderd met gemiddeld 17%, onafhankelijk van de verminderde hoeveelheid grijze stof – wederom waren de afwijkingen het sterkst in de subgroep van patiënten zonder Dp140. Studies in gezonde hersenen hebben laten zien dat het dystrofine eiwit vooral tot expressie komt in de amygdala en hippocampus – welke zijn betrokken bij complex gedrag en geheugen. Met behulp van co-expressie analyse is gekeken welke genen op dezelfde plekken binnen het brein tijdens dezelfde ontwikkelingsfase tot expressie komen. Er werd een hoge co-expressie gevonden van het dystrofinegen met genen die geassocieerd zijn met autisme, ADHD, OCD en dyslexie, wat een mogelijke verklaring biedt voor het vaker voorkomen van deze ziektebeelden bij Duchenne spierdystrofie.

Samenvatting en toekomstperspectief

We hebben 4 voorbeelden besproken van spierziekten waarvan de meerderheid voorheen werd beschouwd als vooral een spierziekte. Bij de 3 spierdystrofieën (DM1, OPMD en DMD) en bij ALS zijn de laatste decennia belangrijke inzichten over hersendysfunctie ontstaan vanuit neuropsychologisch, beeldvormend, pathologisch en genetisch onderzoek. De hersenbetrokkenheid vormt een integraal onderdeel van deze “cerebro-musculaire” aandoeningen, wat o.a. wordt geïllustreerd door associaties van hersenafwijkingen met genetische afwijkingen (repeatlengte, afwezigheid van isoformen) of met directe gevolgen hiervan. Pathologisch anatomisch onderzoek kan door het zichtbaar maken van intranucleair gelegen inclusies en expressieprofielen van eiwitten helpen begrijpen welke hersengebieden prominent afwijkende zijn. Goed uitgevoerd neuropsychologisch onderzoek en longitudinaal beeldvormend onderzoek inclusief netwerkanalyse van functionele en structurele data (EEG, fMRI, DTI) biedt mogelijkheden om, *in vivo*, de variatie te begrijpen tussen de cognitieve profielen, de gedrags-, en persoonlijkheidsveranderingen en de aan- of afwezigheid van apathie. Deze verschijnselen, inclusief ziektespecifieke kenmerken zoals overmatige slaperigheid bij DM1, kunnen een belangrijk effect op kwaliteit van leven betekenen en soms de overleving nadelig beïnvloeden. De cerebrale verschijnselen kunnen sociale relaties (thuis, werk) nadelig beïnvloeden alsook de communicatie tussen patiënten met hun naasten en zorgverleners. Het is dus van belang om hier in de spreekkamer bewust van te zijn.

LITERATUUR

Een deel van de tekst is gebaseerd op onderstaande referenties:

Myotone dystrofie type 1

Okkersen K, Monckton DG, Le N, Tuladhar AM, Raaphorst J, van Engelen BG. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1 A systematic review. *Neurology*. 2017

Okkersen K, Buskes M, Groenewoud J, et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1 A systematic review and meta-analysis. *Cortex*. 2017

Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013

Amyotrofische lateraal sclerose

Amyotrophic lateral sclerosis. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. *Lancet*. 2017

The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016

Oculopharyngeale spierdystrofie

Proefschrift “*Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) in the Netherlands. Beyond dysphagia and ptosis.*” Barbara van der Sluijs; Nijmegen, 2017; promotor prof. dr. B.G.M. van Engelen, co-promotor dr. N.C. Voermans

Duchenne spierdystrofie

Proefschrift “*The Duchenne Brain.*” Nathalie Doorenweerd; Leiden, 2017; promotor prof. dr. J.J.G.M. Verschuuren, co-promotores Dr. H.E. Kan, Dr. J.G.M. Hendriksen.

SCHOUDER- EN ARMZWAKTE: DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

J.T. Groothuis en C. Verhamme

In deze bijdrage zal worden ingegaan op de diagnostiek en behandeling van schouder-, arm-, en handzwakte. Voor een goede anamnese, lichamenlijk onderzoek en differentiaal diagnose zijn kennis van het verloop van perifere zenuwen, de innervatie van spieren en huidgebieden essentieel. Hiervoor verwijzen wij naar naslagwerken. Het aanvullend onderzoek kan bestaan uit EMG en beeldvormende technieken, zoals echo en MRI, en laboratoriumonderzoek. In deze bijdrage zal een aantal punten van de differentiaal diagnose worden uitgelicht, met adviezen voor aanvullend onderzoek. Daarnaast zal worden ingegaan op behandel mogelijkheden, met een nadruk op de begeleiding vanuit de revalidatie.

Anamnese

Schouder-, arm- en handspierzwakte kan geïsoleerd voorkomen, maar vaak zijn er ook andere klachten, zoals veranderd gevoel en pijn, en de (a) symmetrie die richting kunnen geven. Het beloop in de tijd is van groot belang. Spierzwakte van (een deel van) een bovenste ledemaat of ledematen kan vaak enorme gevolgen hebben voor het zelfstandig functioneren van een patiënt. Van dagelijkse verzorging tot (complexe) arbeid, sport en hobby, wordt de bovenste ledemaat ingezet ten dele, geheel of bilateraal. Een extra complicerende factor zijn de activiteiten die ‘boven de macht’ (boven schouder hoogte) plaats vinden, repeterende bewegingen en duurbelasting. Om de activiteiten toch te kunnen voortzetten vindt vaak compensatie plaats met risico op surmenage klachten.

Lichamenlijk onderzoek

Enkele algemene adviezen met betrekking tot het lichamenlijk onderzoek:

- Vergelijk indien mogelijk met de niet aangedane zijde.
- Zorg dat je goed zicht hebt op de te onderzoeken spieren en gewrichten. Dus zorg dat deze onbedekt zijn bij het onderzoek.

- In verband met mogelijke beperkte duurbelasting, begin je niet met krachtsonderzoek.
- Om duurbelasting te onderzoeken laat je de oefeningen een paar keer achter elkaar uitvoeren.
- Hoewel patiënten alleen klachten aan hun armen aan kunnen geven, blijft uitgebreider onderzoek van belang. Denk bijvoorbeeld aan mogelijke voethefferszwakte bij scapuloperoneale syndromen, maar ook aan hyperreflexie en pathologische voetzoolreflexen bij een cervicale kanaalstenose met radiculomyelopathie.

Het bewegingsonderzoek bestaat uit de volgende onderdelen:

- Inspectie (stand, symmetrie, contracturen, trofiek)
- Palpatie (tonus, spiervolume, tekenen van surmenage (peesaanhechtingen))
- Actieve mobiliteit (actieve range of motion), eventueel goniometrie
- Passieve mobiliteit (passieve range of motion), eventueel goniometrie
- Kracht (MRC, dynamometrie)

Daarnaast zijn onderzoek van de sensibiliteit en reflexen van belang en kunnen gestandaardiseerd onderzoek van bepaalde activiteiten worden toegevoegd (denk bijvoorbeeld aan Sollerman Hand function test).

Specifiek bewegingsonderzoek van de schouder:

- Ga *achter* de patiënt staan
- Bovenlichaam laten ontbloten (BH mag aan blijven, hemd niet)
- Inspectie:
 - Tekenen van asymmetrie
 - Afglijden van de schouder
 - Neiging tot protractie schouder
 - Afstaand schouderblad, bijvoorbeeld tipping of ‘winging’ scapula, scapula alata
 - Atrofie van musculatuur
 - Anteropositie hoofd/ extensie CWK
- Palpatie:
 - Palpatie van cuff inserties en kapsel
 - Palpatie van musculatuur

- Laat patiënt zelf bewegingen maken:
 - Endo-exorotatie
 - Anteflexie
 - Abductie
 - Rotaties van de cervicothoracale overgang
 - Beoordeel aanwezigheid van scapulaire dyskinesie bij langzame abductie-anteflexie van de schouder en vice versa
 - Let op duurbelasting
- Daarna passief onderzoek gewrichten
- Als laatste pas krachttesten

Scapulaire dyskinesie

Scapulaire dyskinesie komt bij bijna alle patiënten met neuralgische amyotrofie voor, maar ook frequent bij andere neuromusculaire aandoeningen zoals bijvoorbeeld FSHD. Uitval van de n. thoroacicus longus leidt tot parese van de m. serratus anterior en uitval van de n. accessorius tot parese van m trapezius en m sternocleidomastoideus, wat beide een scapula alata kan geven.

Bij scapularie dyskinesie laten patiënten in de regel een overactiviteit zien van de proximale scapulamuscultuur (mm. levator scapulae, trapezius descendens en pectoralis minor) ten nadele van de caudale scapulamuscultuur (mm. serratus anterior en trapezius ascendens). Het dyskinetisch beeld dat vaak zichtbaar wordt tijdens gebruik van de arm in anteflexie of abductie is te omschrijven als een forward tilt van het scapula tijdens heffen van de arm. Scapulaire laterorotatie is beperkt in de opgaande beweging en er treedt een mediorotatie-shift op in de neergaande beweging. Dit wordt dan vaak zichtbaar als een afstaand schouderblad, bijvoorbeeld een winging scapula alata of tipping scapula. Vaak hebben deze patiënten surmenage klachten van de proximale scapula muscultuur en vaak tekenen van subacromiaal impingement. Vaak zien we een relatief weinig spierzwakte van de m. serratus anterior, maar ontbreekt de juiste aansturing voor een goede scapulaire dyskinesie. Dus een scapula alata is niet per definitie een zwakte van de serratus anterior. Het probleem lijkt niet zozeer in de zenuwshade (hardware) te zitten, maar meer in de aansturing of coördinatie (software).

Een aantal voorbeelden van scapulaire dyskinesie is te vinden op:
<https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/aandoeningen/neuralgische-amyotrofie/voorbeelden>

Tabel 1: Differentiaal diagnose van schouder- en armzwakte

	Aantal kenmerken	Aanvullend onderzoek
Motorisch voorhoorn		
Segmentale spinale spieratrofie	Beperkt tot cervicale regio	EMG; MRI-CWK; lab
Distale segmentale spieratrofie (juvenile; Hirayama)	C7-Th1	EMG; MRI-CWK; lab
Amyotrofische lateraal sclerose	Spierkrampen, fasciculaties, vaak asymmetrisch begin zwakte; 1/3 begin in armen; centrale kenmerken	EMG, spierecho, lab, MRI (C-) WK, MRI hersenen
Postpoliosyndroom	Poliomyelitis anterior acuta in voorgeschiedenis	EMG, MRI spieren
Wortel		
Radiculopathie	Vaak ook pijn, gevoelsstoornissen	MRI-CWK, soms EMG
Plexus		
	Algemeen: vaak ook gevoelsstoornissen	
Neuralgische amyotrofie	Initieel heel pijnlijk; snel atrofie	Vaak klinische diagnose, eventueel EMG; zenuwecho
Neurogeen thoracic outlet syndroom (TOS)	Langzaam progressief, onderste plexus	EMG, MRI-plexus, zenuwecho
Tumor; Pancoast	Pijn; progressief; onderste plexus	EMG, MRI-plexus, CT thorax
Iatrogeen	Directe relatie in tijd; onderste plexus na mediane sternotomie	EMG, zenuwecho
Trauma	Directe relatie in tijd	EMG, zenuwecho, MRI plexus/zenuwen
Post-radiatie	(lange tijd) na radiotherapie; geen pijn	EMG: myokymieën; beeldvorming ter uitsluiting metastase
Zenuw		
Mononeuropathieën	Beperkt tot verzorgingsgebied een zenuw(tak)	EMG; zenuwecho

Tabel 1: Vervolg

	Aantal kenmerken	Aanvullend onderzoek
Multifocale chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie	Asymmetrische spierzwakte en gevoelsstoornissen	Vaak uitgebreide neurografie: proximale) geleidingsblokkades en demyeliniserende kenmerken; liquor; zenuw-echo, MRI-plexus, lab
Multifocale motorische neuropathie	Asymmetrische spierzwakte, vaak distaal	Vaak uitgebreide neurografie: (proximale) geleidingsblokkades; liquor; lab
Multipele mononeuropathieën; vasculitis	Vaak pijn; vaker eerste presentatie met klapvoet, maar multipele mononeuropathieën van arm mogelijk	Vaak uitgebreide neurografie: asymmetrieën, zenuwecho, lab
Hereditaire motorische neuropathieën; met arm predominantie; Charcot-Marie-Tooth type 2	Enkele vormen waarbij armen predominant (tabel 2)	EMG, DNA
Hereditaire drukneuropathie	Passagere drukneuropathieën, vaak sensomotorisch	EMG, zenuwecho; DNA
Neuromusculaire overgang		
Myasthenia gravis	Fluctuerende spierzwakte	Repetitieve zenuwstimulatie; single fiber EMG
Spier		
Scapuloperoneale syndroom: facioscapulo-humerale dystrofie	Scapula alata, vaak asymmetrisch	DNA; (beeldvorming)
Sporadische inclusion body myositis (sIBM)	Kan zich presenteren met zwakte van de diepe vingerflexoren en m. flexor pollicis longus, vaak ernstiger is in de non-dominante hand	CK; EMG; spierbiopt
Erfelijke distale myopathieën	Zeldzaam; eerste presentatie in handen mogelijk (tabel 3)	CK; spierbiopt; DNA
Centrale verschijnselen		
Cervicale radiculo- en myelopathie – kanaalstenose	Hyperreflexie aan de benen	MRI-CWK
Amyotrofische lateraal sclerose	<i>Zie motorische voorhoorn</i>	<i>Zie motorische voorhoorn</i>

Differentiaal diagnose

In tabel 1 wordt een differentiaal diagnose gegeven van schouder- arm- en handzwakte. Een aantal beelden zal verder worden uitgewerkt.

Voorhoorn

Segmentale spinale spieratrofie

Segmentale spinale spieratrofie wordt gekenmerkt door zwakte en atrofie beperkt tot een segment. Bij een brachiale amyotrofische diplegie, ook bekend als ‘man-in-the-barrel’ of ‘flail arm’ syndroom is het cervicale segment betrokken en ontstaat er geleidelijk ernstige proximale spierzwakte en atrofie aan de armen, waarbij er ernstige beperkingen in het functioneren kunnen ontstaan. [1] Mannen zijn veel vaker aangedaan dan vrouwen. Later in het beloop kunnen piramidale verschijnselen ontstaan en kan het beeld overgaan in amyotrofische laterale sclerose.

Distale segmentale spieratrofie

Distale segmentale spieratrofie kenmerkt zich door asymmetrische spierzwakte en atrofie die geleidelijk optreedt in met name distale arm spieren. Vaak zijn C7-Th1-geïnnerveerde spieren aangedaan. Meestal treedt er na een periode van enkele maanden tot jaren met geleidelijke progressie stabilisatie op. Bij een vijfde raken aangrenzende ruggenmergsegmenten betrokken, waardoor het beeld overgaat in een segmentale spinale spieratrofie. Klassiek gaat het vaak om jonge mannen (< 20 jaar), waardoor wel gesproken wordt van juveniele vorm, ook wel bekend als Hirayama. Een soortgelijk beloop en asymmetrische uitval wordt echter ook wel gezien bij mannen en vrouwen op middelbare leeftijd. Deze diagnose kan alleen gesteld worden na uitsluiten van andere diagnoses.

Amyotrofische laterale sclerose

Bij ongeveer een derde van de patiënten die uiteindelijk de diagnose ALS krijgen beginnen de verschijnselen in de armen. De klassieke combinatie van betrokkenheid van het perifeer en centraal motorisch neuron kan in de eerste fase ontbreken. [2]

Distale spinale spieratrofieën of hereditaire motorische neuropathieën

Een aantal zeldzame vormen kunnen beginnen met spierzwakte en atrofie in de handen, waarna na jaren tot zelfs decades, ook de benen betrokken kunnen raken (Tabel 2).

Tabel 2: Erfelijke aandoeningen van de motorische voorhoorn met (vooral) uiting in bovenste extremiteit; overlap met Charcot-Marie-Tooth type 2

Type	Overerving	Gen	Initiële spierzwakte	Beginleeftijd
HMN5A (ook CMT2D)	AD	<i>GARS</i>	Duimmuis en IO-I Na 2 jaar bij 50% benen betrokken	Tweede decade
HMN5B	AD	<i>REEP1</i>	Intrinsieke handspieren, distale benen	Tweede decade
HMN5C; SPG17 (Silver); CMT2-like	AD	<i>BSCL2</i>	Duimmuis meer dan IO-I, asymmetrisch, handen vaak vroeg betrokken; levendige reflexen	2 tot 40 jaar

AD = autosomaal dominant BSCL2 = Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2 (Seipin); GARS = glycyl tRNA synthetase; IO-1 = m. interosseus I; REEP1 = Receptor expression-enhancing protein 1

Wortel

Het radiculair syndroom is een veel voorkomende aandoening, waarbij anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel aanvullend beeldvormend onderzoek vaak al richting geven. Het EMG kan behulpzaam zijn als onvoldoende onderscheid gemaakt kan worden tussen een (multipole) radiculopathie en andere (neurologische) oorzaken van pijn, mogelijk gecombineerd met gevoelsstoornissen of krachtverlies in (nek en) arm.

Brachiale plexus

Een plexopathie als oorzaak voor een perifeer letsel in een arm moet worden overwogen, wanneer het letsel zich bevindt in de distributie van twee of meer zenuwwortels en in de distributie van twee of meer perifere zenuwen.

Neuralgische amyotrofie

Neuralgische amyotrofie heeft een incidentie van ongeveer 1 per 1000 individuen. De oorzaak is waarschijnlijk multifactorieel (genetisch, auto-immuun, en biomechanisch). Het typische of 'klassieke' NA fenotype (2/3

patiënten) kan worden gezien bij patiënten die wakker worden met pijn in de schouder en bovenarm die ondragelijk wordt in een aantal uur. [3] Enige uren tot dagen later ontstaat spierzwakte, waarbij spieren betrokken zijn die geïnnerveerd worden door n. thoracicus longus, n. suprascapularis en n. interosseus posterior, vaak met tintelingen in huidarealen van de n. radialis superficialis of n. cutaneus antebrachii lateralis en doofheid ter hoogte van de laterale bovenarm huidareaal van de n. radialis. De pijn duurt meestal 2–3 weken en is erg moeilijk te behandelen. Meer atypische varianten zijn de distale variant, en de mononeuropathieën van de n. interosseus anterior en posterior, n. thoracicus longus en n. phrenicus. [3] Bijzonder is dat ongeveer 4% een soortgelijk beloop heeft, maar geen pijn bij aanvang. Recidieven komen vaak voor; bij tenminste 25% van de idiopathische vorm en 75% van de erfelijke vorm is er een tweede episode binnen het eerste jaar. Deze recidieven kunnen ook voorkomen in een andere verdeling of lidmaat.

In de acute situatie kan gestart worden met pijnstilling, een combinatie van langwerkend morfine (bijv. MS Contin 2 dd 10–20 mg) met een langwerkend NSAID (bijv. Diclofenac 2 dd 100 mg Retard) wordt geadviseerd. Als er geen contra-indicaties zijn kan ook een korte stootkuur prednison per os overwogen worden (prednison 60 mg per dag (bij kinderen: 1 mg/kg) gedurende 7 dagen, in de week erna met 10 mg / dag af te bouwen tot nul). [4] Als de pijn terugkomt tijdens afbouwen kan overwogen worden de hogere dosering nog een week langer te continueren. Chronische cq. onderhoudsbehandeling met steroïden is echter niet zinvol bij neuralgische amyotrofie. [3]

Persisterende klachten komen vaak voor en een multidisciplinair revalidatieprogramma gericht op schouderblad-coördinatie, energie verdeling en zelfmanagement kan behulpzaam zijn. [5]

Aandachtspunt

Overweeg de diagnose bij

- iedere patiënt met acute, zeer heftige en medicatieresistente pijn in de schouder of bovenarm (score ≥ 7 op een 10-punts pijnschaal)
- pijn die verergert gedurende de nacht en ook heftig is in rust
- multifocale symptomen en klachten, mogelijk bilateraal maar wel asymmetrisch

Lichamelijk onderzoek

- laat de patiënt het bovenlijf ontbloten
 - inspecteer en palpeer de schouder op scapulaire asymmetrie en spieratrofie
 - kijk naar scapulaire dyskinesie, beoordelend van de achterzijde, bij langzame abductie-anteflexie van de schouder en vice versa*
 - test en vergelijk bilateraal de kracht van de M. serratus anterior, de schouderexorotatie, de lange flexoren van duim en wijsvinger en de pronatie: elke combinatie van zwaktes is een aanwijzing voor de diagnose en zeer zeldzaam bij andere ziektebeelden
-

Overgenomen uit. [6]

Onderste plexuslesies

Hierbij is de truncus inferior vanuit niveau C8 en Th1 aangedaan. Naast spierzwakte zijn er in principe gevoelsstoornissen aan de mediale zijde van de hand (C8) en/of onderarm (Th1). [7]

Het neurogeen thoracic outlet syndroom (TOS)

Dit zeldzame beeld wordt veroorzaakt door compressie op de truncus inferior door een fibreuze streng die ontspringt aan een meestal verlengde processus transversus (halsrib) van wervel C7. Vaak zijn er langzaam progressieve tintelingen in de mediale zijde van de onderarm en later ulnaire zijde van de hand, met verminderde knijpkracht en fijne handmotoriek. Omdat vooral de Th1 vezels vaak bij voorkeur aangedaan zijn, is er vaak meer atrofie van de duimmuis dan van de pinkmuis. Later ontstaat ook krachtsverlies in de lange vingerflexoren met atrofie van de mediale zijde van de onderarm. EMG onderzoek kan de diagnose ondersteunen. Bij verdenking op een neurogeen TOS dient aanvullend een MRI van de onderste plexus en halswervels vervaardigd te worden; een andere mogelijkheid is (eerst) een echo te verrichten, voor het aantonen van een extra halsrib of een streng.

Onderste plexuslesie na mediane sternotomie

Na een mediane sternotomie procedure, bijvoorbeeld voor een CABG, treedt in ongeveer 5% van de patiënten een onderste plexus brachialis lesie op door tractie aan m.n. het C8 (en in mindere mate Th1) segment. Postoperatief is er sprake van zwakte van de hand en doofheid in het C8/ ulnaris gebied. De prognose is meestal gunstig en patiënten herstellen vaak in 3–4 maanden. Differentiaal diagnostisch is een peroperatieve drukneuropathie van de n. ulnaris ter hoogte van de elleboog te overwegen. Dit onderscheid is met een EMG te maken; een echo kan een ulnaropathie ter hoogte van de elleboog ondersteunen.

Tumor

Het Pancoast syndroom wordt veroorzaakt door een neoplasma in de longtop of sulcus superior dat doorgroeit in de plexus brachialis. Vaak is er een toenemende pijn in de schouder en oksel met uitstraling in de mediale boven- en onderarm naar de ulnaire zijde van de hand. Een kwart tot de helft van de patiënten heeft daarbij met een Horner syndroom, door betrokkenheid van de halssympaticus die met segment Th1 meeloopt in de plexus. Daarna ontstaat krachtsverlies in de hand, onderarm, en verder uitbreidend naar proximaal naar mate de tumor doorgroeit. Vaak ontstaan verder in het beloop ook lange baansverschijnselen wanneer de tumor doorgroeit in het wervelkanaal. Het EMG kan een letsel van de onderste plexus ondersteunen, waarna beeldvorming verricht dient te worden (CT thorax; MRI plexus).

Zenuw

Mononeuropathieën, zeker in de vorm van drukneuropathieën, komen vaak voor. Ze worden gekenmerkt door paresthesieën, doofheid, zwakte en atrofie, en soms (veel) pijn, passend bij een zenuw. In enkele gevallen treden er echter alleen motorische verschijnselen op. Deze zullen in deze bijdrage worden uitgelicht.

N. medianus

De meest voorkomende mononeuropathie is het carpaletunnelsyndroom, maar hierbij staan de gevoelsstoornissen meestal op de voorgrond. Juist de veel zeldzamere proximale medianopathieën kunnen motorische uitval geven. Bij het anterior interosseus syndroom is de n. anterior interosseus

aangedaan. Er treedt zwakte op van de m. flexor policis longus en m. flexor digitorum profundus van de wijsvinger (flexie distale phalanx), waardoor het ‘pinch sign’ wordt gevonden: de duim en wijsvinger kunnen geen rondje meer vormen. Daarbij kan er zwakte zijn van de m. pronator quadratus (te testen met geflecteerde elleboog). Vaak blijkt het syndroom overigens onderdeel te zijn van NA. [8,9]

N. radialis

De nervus radialis kent zowel motorische als sensibele innervatie. Ook bij proximale lesies, zoals ter hoogte van de spirale groeve, kan sensibiliteit echter ongestoord zijn. Het is daarom van belang ook proximale n. radialis geïnnerveerde spieren te onderzoeken. Bij een letsel van de n. radialis kunnen de vingers niet meer goed worden geëxtendeerd, wat noodzakelijk is om vingerspreiding goed te kunnen testen. Om de mm. interossei, geïnnerveerd door de n. ulnaris, goed te kunnen onderzoeken moeten de vingers daarom eerst worden gestrekt (bijv. door ze op een tafelblad te leggen), omdat het anders lijkt of de n. ulnaris ook betrokken is. Bij het posterior interosseus of supinator syndroom is de n. posterior interosseus aangedaan, een puur motorische tak. Het beeld is te onthouden als ‘dropping fingers without dropping hand’: de vingers en duim kunnen niet meer worden gestrekt in de metacarpofalangeale gewrichten. De m. extensor carpi ulnaris is ook aangedaan, waardoor bij testen van de polsextensie er een radiaire deviatie optreedt, omdat de zenuwvezels voor de mm. extensor carpi radialis al meer proximaal zijn afgetakt. Een lokale structurele afwijking kan worden overwogen (beeldvorming), waardoor compressie optreedt, maar dit syndroom kan ook een onderdeel zijn van NA.

Wanneer er overigens in de tijd meerdere drukneuropathieën voorkomen, is de diagnose Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP) te overwegen, zeker bij een positieve familieanamnese.

Atypische CIDP/MADSAM

Bij multifocale chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP), ook wel genoemd multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM) neuropathie of Lewis-Sumner syndroom, staat vaak distaal krachtverlies in de armen op de voorgrond. Voor de diagnose

CIDP zijn consensuscriteria opgesteld, [10] waarbij elektroneurografische afwijkingen (definite en probable) een belangrijke plaats innemen. Ondersteunende criteria zijn een verhoogd eiwit in de liquor, plexus-MRI afwijkingen en objectieveerbare verbetering na immunomodulerende therapie. De richtlijn wordt op dit moment gereviseerd en zeer waarschijnlijk zal de hoge-resolutie zenuwechografie een plaats gaan krijgen. [11] Corticosteroïden en immunoglobulines zijn eerste keus behandelingen voor CIDP, gedetailleerde schema's voeren te ver voor deze bijdrage. [12]

Multifocale motorische neuropathie

Multifocale motorische neuropathie is erg zeldzaam, maar is te overwegen bij geleidelijk progressieve asymmetrische (distale) spierzwakte, waarbij atrofie kan optreden. De aandoening komt vaker bij mannen dan vrouwen voor (3:1) en de gemiddelde beginleeftijd is 40 jaar. Meestal zijn de spierrekkingsreflexen behorend bij verzwakte spieren verlaagd tot afwezig, maar deze kunnen ook verhoogd zijn. Ondersteunende criteria zijn de aanwezigheid van anti-GM1 IgM antiïstoffen, een verhoogd eiwit in de liquor, plexus-MRI afwijkingen en objectieveerbare verbetering na behandeling met intraveneus immunoglobulines. [13] De richtlijn wordt op dit moment gereviseerd en zeer waarschijnlijk zal de hoge-resolutie zenuwechografie een plaats gaan krijgen. [11] Immunoglobulines zijn de enige bewezen behandeling voor MMN. [12]

Spier

Facioscapulohumerale dystrofie

Scapuloperoneale syndromen worden gekenmerkt door spierzwakte van de schoudergordel en onderbeenspieren. De meest voorkomende is facioscapulohumerale dystrofie (FSHD). [14] Het is een relatief veel voorkomende autosomaal overervende aandoening (prevalentie 5 per 100.000), waarbij er een duidelijke betrokkenheid kan zijn van de schoudergordel- en gelaatsmusculatuur. Bij FSHD is er vaak sprake van een afstaand schouderblad, meestal tweezijdig, en vaak asymmetrisch. Door te letten op een aantal aanvullende klinische karakteristieken [14] kan de diagnose vaak worden vermoed, waarna deze met DNA onderzoek bevestigd kan worden.

Sporadische inclusion body myositis

Sporadische inclusion body myositis (sIBM) ontstaat meestal na het 50^e levensjaar. De meerderheid van de patiënten heeft een typisch beeld van langzaam progressieve spierzwakte en atrofie van de quadriceps en onderarms spieren. Een kleinere groep presenteert zich echter initieel met alleen zwakte van de diepe vingerflexoren en m. flexor pollicis longus, die vaak ernstiger is in de non-dominante hand. [15] De intrinsieke handmusculatuur is daarbij gespaard. Het onderzoek van de diepe vingerflexoren moet gericht gebeuren. Het eindkootje wordt door de patiënt (tegen weerstand) geflecteerd, terwijl het middelste kootje wordt gefixeerd door de onderzoeker. De ziekteprogressie is erg variabel met het interval tussen ziektebegin tot rolstoelafhankelijkheid tussen 6 en 32 jaar. Het CK is meestal sterk verhoogd (< 15x), maar een normaal CK sluit de diagnose niet uit. Een spierbiopt is vaak noodzakelijk om de diagnose te bevestigen. Het anti-5'-nucleotidase (anti-cN1A) antilichaam is bij ongeveer 30% aanwezig. Het EMG kan behulpzaam zijn, waarbij zowel neurogene als myopathische afwijkingen kunnen worden gevonden. [15]

Erfelijke distale myopathie

Enkele distale myopathieën beginnen met (distale) zwakte aan de armen. Gedacht kan worden aan Welander myopathie en myopathie bij VCP-mutatie (Tabel 3).

Tabel 3: Distale myopathieën beginnend met (distale) zwakte aan de armen

Type	Overerving	Gen	Initiële spierzwakte	CK/spierbiopt	Beginleeftijd
Myopathie bij VCP mutatie	AD	<i>VCP</i>	Zwakte strekkers vingers (of klapvoet), symmetrisch Ook scapula alata	Normaal tot matig verhoogd/ myopathisch, gerande vacuoles	20–40 jaar
Welander	AD Mn. Zweden en Finland	<i>TIA1</i>	Initieel zwakte wijsvinger extensie, gevolgd door andere vingers	Normaal tot licht verhoogd/ Myopathisch +/- vacuoles	> 40 jaar

Neuromusculaire overgang

Bij myasthenia gravis kan initiële fluctuerende zwakte van de distale intrinsieke handspieren en vingerstrekkers op de voorgrond staan. [16] Vaak is het beeld natuurlijk echter veel uitgebreider.

Spierzwakte en centrale kenmerken

Hersenen

Dropping hand en dropping fingers kunnen voorkomen bij centrale lesies, maar de radiale pols extensoren zijn dan niet gespaard, in tegenstelling tot bij het posterior interosseus syndroom. Vaak is bij een centrale lesie de uitval dus uitgebreider en zijn er ook centrale kenmerken, zoals hyperreflexie.

Cervicale radiculo- en myelopathie

Bij spierzwakte in de armen en piramidale verschijnselen in de benen kan er sprake zijn van cervicale myelopathie, gecombineerd met een cervicale radiculopathie. Een MRI van de cervicale wervelkolom is dan noodzakelijk, waarbij bijvoorbeeld een cervicale kanaalstenose of een andere structurele oorzaak kan worden vastgesteld. Om die reden is een MRI-CWK van belang ter uitsluiting van andere verklarende pathologie, wanneer amyotrofische lateraal sclerose wordt overwogen.

Aanvullend onderzoek

EMG

Een EMG kan behulpzaam zijn in het uitwerken van de differentiaal diagnose, waarbij een zo gericht mogelijke vraagstelling van belang is. Enkele punten worden wat verder uitgewerkt.

Bij geleidingsonderzoek geven de (distaal gemeten) afnames van CMAP en SNAP amplitudes een maat voor de opgetreden axonale schade. Voor de CMAP amplitudes geldt dat de sensitiviteit van amplitudeverlies voor de aan- of afwezigheid van axonale schade afhangt van de duur en ernst van de aandoening en met name van de vraag of de perifere zenuwen tijd hebben gehad de bijbehorende spieren (collateraal) te reïnnerven. Ondanks dat de CMAP amplitudes in de normale range zijn, kan er dus toch sprake zijn (geweest) van axonale schade. Aanvullend naaldonderzoek is dan noodzakelijk.

Het EMG kan de diagnose plexopathie ondersteunen door afwijkingen aan te tonen in (sub)klinisch aangedane segmenten, en deze af te grenzen door normale metingen in niet-aangedane segmenten. Hiervoor kan motor en sensibel geleidingsonderzoek (met vergelijk van metingen tussen aangedane en niet-aangedane zijde) behulpzaam zijn, maar zeker ook het naaldonderzoek. In een aangedaan sensibel gebied is het bij een plexopathie de verwachting dat de SNAP amplitudes verlaagd tot afwezig zijn, omdat er sprake is van een postganglionair letsel, waardoor axonale degeneratie van sensibele axonen kan optreden. Wanneer in een aangedaan sensibel gebied de SNAP amplitudes normaal zijn, moet juist een preganglionair letsel, zoals een (multipale) radiculopathie, worden overwogen. Overigens is het opvallend dat bij een amyotrofische neuralgie met vermoeden van betrokkenheid van de plexus de SNAPS vaak binnen de norm blijven bij sensibele neurografie, ook bij sensibele klachten. [3]

Bij verdenking op een verworven inflammatoire neuropathie (multifocale motore neuropathie of Lewis-Sumner syndroom – multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy), is uitgebreid geleidingsonderzoek noodzakelijk, waarbij wordt gezocht naar (proximale) geleidingsblokkades en demyeliniserende kenmerken zoals sterk vertraagde geleidingsnelheden, temporele dispersie en sterk verlengde distale latentietijden. De armenzenuwen worden dan vaak t/m het punt van Erb gestimuleerd en de F-responsen hebben een grotere betekenis.

Bij verdenking op een aandoening van een motorische voorhoornaandoening is vaak uitgebreidere myografie noodzakelijk om na te gaan of er de- en reïnnervatie is in de verschillende regionen.

Beeldvorming

Beeldvorming in het kader van verdenking radiculopathie of myelopathie wordt als bekend verondersteld. Enkele punten over echografie en MRI van spieren en zenuwen zullen worden besproken.

Echografie van zenuwen en spieren

De zenuwen en spieren in arm en schouder zijn met hoge-resolutie-echografie goed in kaart te brengen, waarbij natuurlijk scholing van de uitvoerder van belang is. Echografie neemt een steeds belangrijkere plaats in bij de diagnostiek van mononeuropathieën, zoals het carpaletunnelsyndroom,

ulnaropathie ter hoogte van de elleboog en de radialis (druk)neuropathie. Ook bij uitzonderlijkere beelden en voor het afbeelden van het meer proximale deel van de zenuwen is de echografie uitermate geschikt. De plexus brachialis kan grotendeels worden beoordeeld, maar dit vereist de nodige oefening. De beoordeling is kwantitatief.

De waarde van zenuwechografie wordt steeds groter in de ondersteuning van diagnose van een verworven inflammatoire neuropathie, zoals de multifocale inflammatoire demyeliniserende neuropathie en multifocale motorische neuropathie. [11] Vooral verdikkingen in de n. medianus in de bovenarm en plexus blijken een hoge sensitiviteit te hebben voor deze aandoeningen. Overigens zijn bijvoorbeeld ook bij amyotrofische neuralgie verdikkingen in zenuwen en plexus mogelijk; [17] een bijzonderheid is dat hier vaak sprake zou zijn van een spildraai in de zenuw. Het klachtenpatroon (initieel pijn?) en verloop van de klachten in de tijd is dan mede van belang voor het onderscheid.

Daarnaast kan (kwantitatieve) echografie behulpzaam van het in kaart brengen van veranderingen in echointensiteit van spieren ten gevolge van vervetting en verbindweefseling en atrofie. [18]

MRI van zenuwen en spieren

MRI van zenuwen is goed mogelijk, maar de spatiële resolutie is met de huidige veldsterktes van 1,5 en 3 Tesla minder dan van hoge-resolutie-echografie. Daarbij is het lastiger langere zenuwtrajecten te beoordelen. Wat betreft de armen geldt dat met name dat de dieper gelegen en complexe zenuwstructuren als de brachiale plexus met een MRI goed in kaart gebracht kunnen worden, ook voor het eventueel aantonen van bijvoorbeeld compressie. De MRI-plexus is opgenomen in meerdere diagnostische consensuscriteria van verworven inflammatoire neuropathieën (chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie en varianten, multifocale motorische neuropathie) en geldt dan als een ondersteunend criterium. Vooral de T2 gewogen opnames met vet suppressie (short tau inversion recovery STIR) opnames zijn tot op heden van belang. [19] Er wordt dan kwalitatief beoordeeld of de wortels verdikt zijn en of er een hyperintens signaal is. Het gebruik van een contrastmiddel (gadolinium) heeft geen meerwaarde. [19] Geavanceerdere MRI-neurografie is in opkomst, maar is vooral nog een techniek gebruikt in onderzoeksverband.

Een MRI van de spieren kan behulpzaam zijn om een specifiek patroon van spierbetrokkenheid in kaart te brengen. Patronen van atrofie, vervetting en/of oedeem kunnen wijzen op een specifieke subgroep. [18] Daarnaast kan een MRI van de spieren behulpzaam zijn bij het bepalen van een biopst locatie.

Revalidatie behandeling

Afhankelijk van de klachten en problemen in functie, activiteit en participatie van de patiënt (volgens de ICF) in combinatie met zijn hulpvraag en doelstelling kan er een poliklinische revalidatie behandeling opgestart worden. Hierbij zal er een behandelplan worden opgesteld in overleg met de patiënt door revalidatiearts met fysiotherapie en ergotherapie. Vaak aangevuld met handtherapie (fysiotherapie of ergotherapie), arbeid (ergotherapie) en/of psychosociale ondersteuning (medisch maatschappelijk werk, psycholoog). Naast anamnese en onderzoek kan hierbij ook gebruik gemaakt worden van specifieke vragenlijsten, zoals de Disability of arm shoulder hand (DASH) en shoulder rating questionnaire (SRQ).

Indien mogelijk kan de revalidatie behandeling of wanneer monodisciplinaire behandeling ook in de 1^e lijn plaatsvinden. Poliklinische revalidatie behandeling vindt bij voorkeur plaats binnen een Neuromusculaire aandoeningen revalidatieteam in een Revalidatiecentrum of Afdeling Revalidatie binnen een ziekenhuis of umc.

Algemene adviezen

- Gericht op hulpvraag en doelstelling patiënt
- Use it or lose it (disuse voorkomen)
- No pain is gain
- Krachttraining is niet zinvol bij MRC 3 of minder
- Voorkomen van surmenage
- Balans in belasting-belastbaarheid
- Ergonomie
- Adequate rustmomenten
- Aandacht voor arbeid/scholing

Specifiek scapulaire dyskinesie

Bij scapulaire dyskinesie lijkt het probleem niet zozeer in de zenuwschade (hardware) te zitten, maar meer in de aansturing of coördinatie (software).

We zien bijvoorbeeld relatieve beperkte uitval van de m. serratus anterior bij aanwezigheid van scapula alata. Veel patiënten compenseren met de proximale scapula musculatuur en dit leidt tot surmenage klachten en vaak tekenen van subacromiaal impingement. Het reduceren van provocerende momenten door de activiteiten en belasting gedurende de dag in kaart te brengen is hiervoor onontbeerlijk. Daarbij zien we in de regel een disbalans tussen belasting en belastbaarheid. Veel patiënten met scapulaire dyskinesie hebben ook algehele vermoeidheid, zoals bij veel neuromusculaire aandoeningen.

De behandeling van scapulaire dyskinesie is over het algemeen een multidisciplinaire aanpak met fysiotherapie en ergotherapie. Fysiotherapie is gericht op het herwinnen van scapulaire coördinatie en stabiliteit, zo lang als deze pijnvrij (of zonder verergering van pijn) uitgevoerd kan worden. [5] Patiënten moeten zichzelf leren scapulaire stabiliteit te handhaven terwijl er activiteiten met de bovenste extremiteiten uitgevoerd worden. Hierbij ligt het accent qua stabilisatie bij inzet van de m. serratus anterior voor handhaving van een effectieve scapula setting tijdens dagelijks handelen. Patiënten leren dat in basale houdingen aan, om geleidelijk taakspecifiek te gaan trainen. Het handhaven van een adequate scapula setting met minimale inzet van de proximale scapula musculatuur blijft echter steeds leidend. Ergotherapie is gericht op energiemanagement, ergonomie principes, omgaan met vermoeidheid en grenshantering.

Do's

- Educatie over scapulaire dyskinesie
- Effectieve rust strategieën
- Pijnreductie (eventueel met analgetica)
- Coördinatie training van scapula
- Training binnen pijngrenzen
- Training in thuissituatie
- Training die simpel begint
- Praktische bewegingen simuleren

Dont's

- Training bovenop normale activiteiten
- Pijnreductie (eventueel met analgetica) als hoofdbehandeling

- Krachttraining
- Training waardoor pijn ontstaat
- Sportschooltraining (toestellen)
- Geleidelijk verzwaren zonder dat scapula gecontroleerd wordt

Soms is het noodzakelijk om de schouder te tapen, zogenoemd reminder tape, zodat de juiste positie gehandhaafd blijft gedurende de dag. De inzet van een schouder orthese kan ook behulpzaam zijn, maar de meerderheid van de schouder ortheses heeft niet de juiste eigenschappen en is daardoor ongeschikt. Ook zijn ze vaak niet heel cosmetisch en onprettig om te dragen. Armondersteuning is een mogelijkheid wanneer de spierkracht onvoldoende is om dagelijkse activiteiten uit te voeren. Dit kan een aanpassing aan een bureaublad zijn, tot geavanceerde armondersteuning met zwaartekracht compensatie.

Specifiek handproblematiek

Afhankelijk van het spierkracht verlies en aanwezigheid van contracturen, kan er actieve dan wel passieve handtherapie gestart worden. De passieve therapie bestaat uit rekken, op lengte houden van de spier/pees en soepel houden van de gewrichten, met name als doel om contractuur vorming tegen te gaan. Actieve therapie is afhankelijk van de kracht in de spieren, bij MRC 3 of minder heeft training van kracht geen zin. Oefeningen waarbij de zwaartekracht uitgeschakeld wordt is in sommige gevallen wel mogelijk.

Mogelijke spalken:

- Preventieve (nacht)spalk hand/vingers/pols
- Oppositie bandje of carpometacarpale spalk (n. medianus)
- Knucklebender (n. ulnaris)
- Cock-up spalk (n. radialis)

Daarnaast zijn er allerhande hulpmiddelen voorradig om de handfunctie te ondersteunen of (voor een deel) over te nemen. Het is ook mogelijk om eenhandigheids training te starten bij een volledige afunctionele hand/arm.

Bij ernstige handproblemen zijn er operatieve ingrepen mogelijk om de handfunctie te verbeteren. Deze kunnen bijvoorbeeld bestaan uit

peestransposities en osteotomieën. Er is maar weinig informatie beschikbaar vanuit wetenschappelijk onderzoek over de indicatie en type van ingreep. [20]

Mogelijke indicaties voor operatieve ingreep zijn:

- verminderde oppositie duim
- verminderd pincet- en driepunt greep
- klauwen van de vingers
- (dreigende) contractuurvorming
- drukneuropathie
- beperkte of geen mogelijkheid tot verzorging van de hand

Belangrijk is om mogelijkheden van operatieve ingrepen tijdig te bespreken en patiënten te verwijzen naar een ervaren handchirurg. Met name voor het moment dat er contracturen ontstaan omdat deze een negatieve invloed hebben op de functionele uitkomst van een operatie.

Conclusie

Schouder-, arm en hand spierzwakte is een belangrijk onderdeel van de diagnostiek en behandeling van neuromusculaire aandoeningen. In een aantal gevallen is het een eerste symptoom of zelfs het enige symptoom van de neuromusculaire aandoeningen. Gedegen anamnese in combinatie met goed lichamelijk en neurologisch onderzoek is essentieel voor de richting van de diagnose. Specifiek aanvullend onderzoek kan deze diagnose ondersteunen en/of bevestigen. Afhankelijk van de klachten en problemen in functie, activiteiten en participatie in combinatie met de hulpvraag en doelstelling van de patiënt kan er met gerichte revalidatie behandeling verbetering van het functioneren en/of verlichting van de klachten bereikt worden.

LITERATUUR

1. Visser J, de Jong JM, de Visser M. The history of progressive muscular atrophy: syndrome or disease? *Neurology*. 2008;70(9):723-7.
2. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10107):2084-98.
3. Van Eijk JJ, Groothuis JT, Van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: An update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve*. 2016;53(3):337-50.
4. van Eijk JJ, van Alfen N, Berrevoets M, van der Wilt GJ, Pillen S, van Engelen BG. Evaluation of prednisolone treatment in the acute phase of neuralgic amyotrophy: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1120-4.
5. Ijspeert J, Janssen RM, Murgia A, Pisters MF, Cup EH, Groothuis JT, et al. Efficacy of a combined physical and occupational therapy intervention in patients with subacute neuralgic amyotrophy: A pilot study. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(4):657-65.
6. Groothuis JT, van Eijk JJ, van de Laar FA, van Alfen N. [Incidence of neuralgic amyotrophy in a primary care setting: a prospective cohort study]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2015;160:A9957.
7. Ferrante MA. Brachial plexopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1323-42.
8. Noda Y, Sekiguchi K, Tokuoka H, Oda T, Hamaguchi H, Kanda F, et al. Ultrasonographic findings of proximal median neuropathy: A case series of suspected distal neuralgic amyotrophy. *J Neurol Sci*. 2017;377:1-5.
9. Maldonado AA, Amrami KK, Mauerer ML, Spinner RJ. Reinterpretation of Electrodiagnostic Studies and Magnetic Resonance Imaging Scans in Patients with Nontraumatic "Isolated" Anterior Interosseous Nerve Palsy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;138(5):1033-9.
10. Hadden RD, Nobile-Orazio E, Sommer CL, Hahn AF, Illa I, Morra E, Pollard JD, Lunn MP, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Koski CL, Léger JM, Van den Bergh P, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2010;15(1):1-9.
11. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJ, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2017;88(2):143-51.
12. Jacobs B, Eftimov F. Zenuwontsteking: van diagnose naar therapie. *Prinses Beatrix Spierfonds Symposium Neuromusculaire ziekten. Een routekaart voor neuromusculaire aandoeningen*, 2017.
13. van Schaik IN, Léger JM, Nobile-Orazio E, Cornblath DR, Hadden RD, Koski CL, Pollard JD, Sommer C, Illa I, van den Bergh P, van Doorn PA. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2010;15(4):295-301.
14. Mul K, Lassche S, Voermans NC, Padberg GW, Horlings CG, van Engelen BG. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Practical neurology*. 2016;16(3):201-7.

15. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(3):1764-73.
16. Werner P, Kiechl S, Loscher W, Poewe W, Willeit J. Distal myasthenia gravis frequency and clinical course in a large prospective series. *Acta Neurol Scand.* 2003;108(3):209-11.
17. Aranyi Z, Csillik A, Devay K, Rosero M, Barsi P, Bohm J, et al. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: Enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. *Muscle Nerve.* 2015;52(4):503-11.
18. Ten Dam L, van der Kooij AJ, Verhamme C, Wattjes MP, de Visser M. Muscle imaging in inherited and acquired muscle diseases. *Eur J Neurol.* 2016;23(4):688-703.
19. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, Hendrikse J, Vrancken A, Franssen H, et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol.* 2017.
20. Wood VE, Huene D, Nguyen J. Treatment of the upper limb in Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of hand surgery.* 1995;20(4):511-8.

THUISBEADEMING BIJ NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN; DIE WIND WAAIT NIET ALTIJD UIT DEZELFDE HOEK

M. Rutten en J.G. Hoeijmakers

Chronische beademing in Nederland

Het aantal chronisch beademden is in ruim 20 jaar meer dan 10 keer zo groot geworden en vertoont een gelijkmatige groei. In 2017 zijn er in Nederland meer dan 3200 chronisch beademde patiënten. Deze patiënten worden geïndiceerd en vervolgd in de vier centra voor thuisbeademing (CTB) (Groningen, Rotterdam, Utrecht en Maastricht). De grootste groep patiënten met chronische beademing behoort tot de diagnosegroep neurologische aandoeningen en bevat circa 53% van de beademde patiënten. Dit zijn met name patiënten met neuromusculaire aandoeningen, aangezien een aanzienlijk deel van deze aandoeningen gepaard gaat met acute en/of chronische respiratoire insufficiëntie.

Bij welke symptomen moet gedacht worden aan respiratoire insufficiëntie?

Met een gerichte anamnese kunnen symptomen die passen bij respiratoire insufficiëntie bij patiënten met een neuromusculaire aandoening worden uitgevraagd. Deze symptomen zijn afname van de kwaliteit van slaap, onrustig slapen, enge dromen, ochtendhoofdpijn en toenemende slaapbehoefte overdag. Dyspnoe overdag is minder vaak aanwezig bij neuromusculaire patiënten omdat ze vaak beperkt zijn in de mogelijkheid tot lichamelijke inspanning. Tachypnoe, orthopnoe en achteruitgang van hoestkracht kan echter wel opvallen bij afname van de respiratoire spierkracht.

Wanneer moet een patiënt met een neuromusculaire aandoening worden verwezen naar het CTB?

Verwijzing naar een CTB is volgens de Veldnorm 'chronische beademing' geïndiceerd als sprake is van één of meer van de volgende bevindingen:

- recidiverende luchtweginfecties;
- aspiratie;
- klachten of tekenen van nachtelijke hypoventilatie;

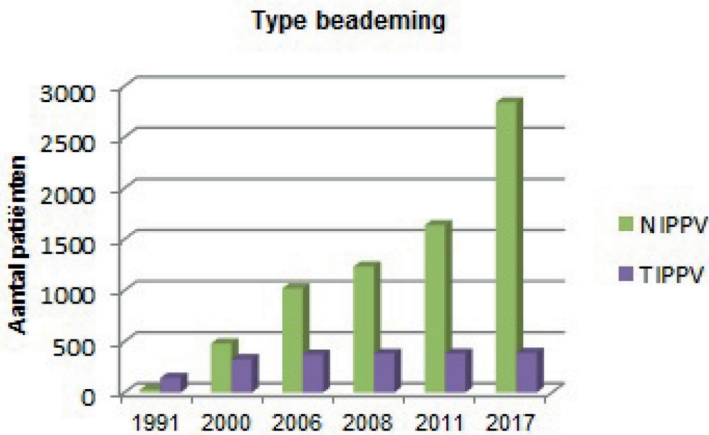
- tekenen van verhoogde ademarbeid (hogere ademhalingsfrequentie, gebruik van hulpademhalingspijeren);
- klachten of tekenen van hoge luchtwegobstructie, bijvoorbeeld bij ALS/PSMA.
- PCO₂ waarden van meer dan 6.0 kPa (45 mmHg) overdag;
- bicarbonaatwaarde van meer dan 30 mmol/l zonder een primaire metabole oorzaak voor de alkalose;
- een vitale capaciteit van minder dan 50% van voorspeld;
- een peak cough flow (PCF) van minder dan 300 liter/min;

Voor het instellen op chronische beademing dient aan een aantal door het CTB opgestelde criteria te worden voldaan:

- Er is met het instellen van chronische beademing sprake van medisch zinvol handelen waarbij de verwachting is dat de doelen van chronische beademing haalbaar zijn.
- Chronische beademing is medisch en technisch haalbaar.
- De patiënt stemt zelf in met chronische beademing na adequaat geïnformeerd te zijn.
- Andere behandelopties zijn geoptimaliseerd en niet afdoende gebleken en alle reversibele oorzaken zijn gecorrigeerd.
- De patiënt is optimaal ontwend van de acute beademing en er is sprake van een klinisch stabiele situatie.
- Er is sprake van een veilige verblijfssituatie wat betreft zorg, alarmering en locatie.

Welke vormen van ademhalingsondersteuning zijn er?

Er zijn verschillende soorten beademing. **Invasieve beademing** is vooral bekend van de operatiekamer en de intensive care en gebeurt door het inblazen van lucht via een oro-of nasotracheale tube. Bij chronische beademing gaat dit via een tracheostoma. Bij **non-invasieve beademing** wordt de lucht door een beademingsapparaat ingeblazen via een neusmasker, mond/neusmasker, gezichtsmasker of via een mondstuk. In Nederland wordt het merendeel van de patiënten met chronische beademing non-invasief beademd (88%) en een klein deel invasief (12%) (Figuur 1).



Figuur 1: Type beademing in Nederland

NIPPV = Non Invasive Positive Pressure Ventilation; TIPPV = Tracheostomy Intermittent Positive Pressure Ventilation. Het aantal non-invasief beademde patiënten is veel groter dan het aantal beademden dat via een tracheacanule (invasief) beademd wordt. De invasief beademde patiëntengroep is over de laatste 16 jaar vrijwel stabiel gebleven.

Een geschikt masker is cruciaal voor succesvolle non-invasieve beademing, zowel gedurende de nacht als ook tijdens inspanning. Voor chronische non-invasieve beademing wordt meestal een oronasaal masker gebruikt. Dit is een zeer effectieve manier voor nachtelijke ademhalingsondersteuning maar minder praktisch gedurende de dag of tijdens inspanning. Bij patiënten met een hoge beademingsbehoefte overdag kan derhalve worden gedacht aan mondstukbeademing (Figuur 2). Het positioneren van een mondstuk naast het hoofd van een patiënt maakt het voor de patiënt mogelijk om intermitterend ventilatoire ondersteuning te ontvangen, zonder van een beademingsmasker afhankelijk te zijn. De techniek wordt gebruikt om dyspnoe en vermoeidheid te verminderen en tevens spreken en eten mogelijk te maken.



Figuur 2: Mondstukbeademing bij een patiënt met hoge beademingsbehoefte overdag

Wat is het effect van chronische beademing?

Diverse studies hebben laten zien dat chronische beademing effectief is ten aanzien van het verbeteren van de kwaliteit van leven, de functionele status en de overleving. Een belangrijk punt is dat tijdens het instellen van een patiënt op chronische beademing wordt gestreefd naar het maximaal verbeteren van de bloedgaswaarden. [1,2]

Chronische beademing leidt tot een vermindering van ongeplande ziekenhuisopnames. [3] Tevens is aangetoond dat het sociale en mentale functioneren verbeterde en dat patiënten een toegenomen vitaliteit hadden na start met beademing. [4] Bij patiënten met de ziekte van Duchenne verbeterde het respiratoire uithoudingsvermogen na starten met chronische beademing en tevens had het een duidelijk positieve invloed op de overleving. [2,5]

Betekent bovenstaande nu dat we alle patiënten met neuromusculaire aandoeningen met ademhalingsproblemen op dezelfde manier benaderen en dezelfde behandeling bieden? Het antwoord hierop is 'nee' en dit willen wij graag toelichten aan de hand

van een aantal ziektebeelden waaruit zal blijken dat er belangrijke verschillen zijn ten aanzien van diagnostiek, behandeling en behandeldoelen.

Neuralgische amyotrofie

Een voorbeeld van een neuromusculaire aandoening waarbij chronische ademhalingsondersteuning een gunstig effect kan hebben op kwaliteit van leven door afname van symptomen van respiratoire insufficiëntie, is bij patiënten met een unilaterale of bilaterale diafragmaaparese in het kader van een neuralgische amyotrofie.

Een unilaterale diafragmaaparese veroorzaakt normaliter niet veel symptomen in rust, maar kan kortademigheid geven bij milde inspanning. [6] Bilaterale diafragmaaparese is geassocieerd met dyspnoe die verergerd tijdens platliggen, een toename van ademarbeid en vermindering van inspanningstolerantie. De verergering van dyspnoe bij platliggen kan de slaapkwaliteit zeer ongunstig beïnvloeden met frequent ontwaken als gevolg. Ook kan atelectase ontstaan door hoogstand van het diafragma waardoor een ventilatie-perfusie mismatch kan optreden en de gasuitwisseling nadelig wordt beïnvloed. [7] Bij patiënten met diafragramproblematiek en nachtelijke respiratoire insufficiëntie heeft nachtelijke non-invasieve beademing bewezen positief effect op de slaapkwaliteit en ventilatie. [8] Ook is bij patiënten met een unilaterale of bilaterale diafragmaaparese een gunstig effect beschreven op symptomen van inspanningsgerelateerde dyspnoe en een verbeterde inspanningstolerantie bij het gebruik van mondstukbeademing gedurende inspanning [9] (Figuur 3). Bovendien is het bij deze patiëntengroep reeds geïndiceerd om te starten met non-invasieve ademhalingsondersteuning op basis van enkel klachten (voornamelijk orthopnoe) terwijl factoren zoals verbetering van de overleving geen rol spelen.



Figuur 3: Patiënt met mondstukbeademing vanwege een diafragmaparese bij neuralgische amyotrofie

Guillain-Barré syndroom

Een van de ziektebeelden waarbij respiratoir falen kan optreden als levensbedreigende manifestatie is het Guillain-Barré syndroom (GBS). 20–30% van de patiënten met GBS krijgt te maken met enige mate van respiratoir falen. [10] Bij deze patiënten bestaat er veelal een noodzaak tot invasieve beademing. De duur van de mechanische beademing varieert zeer in GBS, variërend van enkele dagen tot maanden en soms langer dan een jaar. Het CTB wordt met name geconfronteerd met de groep langdurig mechanisch geventileerde patiënten met Guillain-Barré op de IC. Deze patiënten hebben gedurende de IC opname in het kader van langdurige beademing een tracheotomie ondergaan waarbij er een (percutaan of chirurgisch) tracheostoma is geplaatst. Voordat een patiënt op invasieve beademing wordt ingesteld op beademingsapparatuur van het CTB, wordt nagegaan of er een veilige situatie kan worden gecreëerd met chronische beademing *buiten het ziekenhuis*.

De patiënten met tracheostomale beademing verdienen extra aandacht t.a.v. veiligheid, omdat het hier een complexere vorm van beademen betreft. Daarbij zijn de

patiënten vaak meer zorgbehoefstig en ADL-afhankelijk. Hoewel de patiënt centraal staat, is met name de zorg rondom de patiënt van groot belang om beademing in de thuissituatie (of buiten het ziekenhuis) mogelijk te maken. Zo dient er bv. 24 uren toezicht te zijn, alarmopvolg/oproep systemen geïnstalleerd te zijn, aanwezigheid van bevoegd en bekwaam personeel in het uitvoeren van complexe handelingen en tal van andere aspecten die zonder goed overleg en goede planning niet realiseerbaar zijn buiten het ziekenhuis. Omdat wij ook bij deze complexe groep patiënten streven naar een acceptabele kwaliteit van leven in de thuissituatie, is goede planning, overleg en opvolging van groot belang om de veiligheid te kunnen garanderen. Elke zorgverlener die als verantwoordelijke belast is met de zorg voor de patiënt dient te weten hoe men met het beademingsapparaat omgaat. Tevens dient men te weten wat men moet doen bij eventuele problemen. Daarnaast bestaan er aan aantal complexe handelingen (bv. canule wissel en uitzuigen van de luchtwegen) die de zorgverlener, zowel regulier als in nood, moet kunnen uitvoeren. Het CTB organiseert hiervoor cursussen waarbij deze handelingen en vaardigheden geïnstreerd worden. Daarnaast vindt er ook een toetsing plaats die periodiek herhaald wordt.

Myotone dystrofie

Patiënten met myotone dystrofie vormen een aparte categorie vanwege de aanwezigheid van een variatie aan ademhalingsstoornissen. Enerzijds kan er sprake zijn van respiratoire insufficiëntie op basis van respiratoire spierzwakte vergelijkbaar met andere neuromusculaire aandoeningen. Echter blijkt er bij deze patiëntengroep ook een uitzonderlijk hoge prevalentie te bestaan van slaapapneu. [11] Daarnaast is er ook nog een subgroep patiënten die zich presenteren met een normale longfunctie, maar bij wie toch sprake is van respiratoir falen. Er zijn aanwijzingen dat in deze groep sprake is van een verstoring van de ademregulatie op het niveau van de centrale chemoreceptoren. [12]

Op basis van klachten blijkt het moeilijk in te schatten bij welke patiënten er sprake is van één van de bovengenoemde ademhalingsstoornissen. Waar bij andere neuromusculaire aandoeningen vaak kan worden volstaan met screening middels longfunctie als maat voor respiratoire spierzwakte, blijkt uit eigen recent onderzoek dat dit bij myotone dystrofie niet afdoende is. Derhalve lijkt het in deze groep aangewezen om een bredere screening in te zetten in de vorm van longfunctie, bloedgas en polysomnografie. Wanneer er wordt gestart met ademhalingsondersteuning (meestal in de vorm van non-invasieve beademing) in deze groep blijkt er vaak sprake te zijn van een minder goede compliance. [13] Eén van de

oorzaken hiervan lijkt gelegen te zijn in het feit dat patiënten vaak weinig reductie van symptomen ervaren. Goede uitleg en begeleiding is van extra belang bij beademde patiënten met myotone dystrofie.

Concluderend neemt het CTB een belangrijke rol in bij de diagnostiek en behandeling van chronische respiratoire insufficiëntie bij patiënten met een neuromusculaire aandoening. Hoewel er algemene richtlijnen zijn wanneer een patiënt met een neuromusculaire aandoening naar het CTB verwezen dient te worden, hangt het van de onderliggende aandoening af voor welk specifiek behandelplan zal worden gekozen.

Met dank aan Bettine Vosse, longarts, Centrum voor Thuisbeademing Maastricht UMC+, voor de waardevolle aanvullingen bij het schrijven van deze tekst.

LITERATUUR

1. Budweiser S, Murbeth RE, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Predictors of long-term survival in patients with restrictive thoracic disorders and chronic respiratory failure undergoing non-invasive home ventilation. *Respirology*. 2007;12(4):551-9.
2. Toussaint M, Soudon P, Kinnear W. Effect of non-invasive ventilation on respiratory muscle loading and endurance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 2008;63(5):430-4.
3. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD001941.
4. Domenech-Clar R, Nauffal-Manzur D, Perpina-Tordera M, Compte-Torrero L, Macian-Gisbert V. Home mechanical ventilation for restrictive thoracic diseases: effects on patient quality-of-life and hospitalizations. *Respir Med*. 2003;97(12):1320-7.
5. Duiverman ML, Bladder G, Meinesz AF, Wijkstra PJ. Home mechanical ventilatory support in patients with restrictive ventilatory disorders: a 48-year experience. *Respir Med*. 2006;100(1):56-65.
6. Hart N, Nickol AH, Cramer D, Ward SP, Lofaso F, Pride NB, et al. Effect of severe isolated unilateral and bilateral diaphragm weakness on exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1265-70.
7. Celli BR. Respiratory management of diaphragm paralysis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23(3):275-81.
8. Khan A, Morgenthaler TI, Ramar K. Sleep disordered breathing in isolated unilateral and bilateral diaphragmatic dysfunction. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(5):509-15.
9. Koopman M, Vanfleteren L, Steijns S, Wouters EFM, Sprooten R. Increased exercise tolerance using daytime mouthpiece ventilation for patients with diaphragm paralysis. *Breathe (Sheff)*. 2017;13(3):225-9.
10. Dhar R, Stitt L, Hahn AF. The morbidity and outcome of patients with Guillain-Barre syndrome admitted to the intensive care unit. *J Neurol Sci*. 2008;264(1-2):121-8.
11. Bianchi ML, Losurdo A, Di Blasi C, Santoro M, Masciullo M, Conte G, et al. Prevalence and clinical correlates of sleep disordered breathing in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Sleep Breath*. 2014;18(3):579-89.
12. Poussel M, Thil C, Kaminsky P, Mercy M, Gomez E, Chaouat A, et al. Lack of correlation between the ventilatory response to CO₂ and lung function impairment in myotonic dystrophy patients: evidence for a dysregulation at central level. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(5):403-8.
13. West SD, Lochmuller H, Hughes J, Atalaia A, Marini-Bettolo C, Baudouin SV, et al. Sleepiness and Sleep-related Breathing Disorders in Myotonic Dystrophy and Responses to Treatment: A Prospective Cohort Study. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(4):529-37.

NA WAGGELEN WEER SPRINGEN: CONGENITALE MYASTHENIE

E.H. Niks en C.E. Erasmus

De basis van de spierzwakte bij de congenitale myasthenie syndromen (CMS) berust op een stoornis in de neuromusculaire signaaloverdracht door een mutatie in een van de eiwitten die bij dit complexe proces zijn betrokken. De overdracht tussen zenuw en spier wordt gekenmerkt door een uitstoot van blaasjes met acetylcholine (ACh) na depolarisatie van de presynaptische zenuwmembraan. Binding van dit ACh aan de acetylcholinereceptor (AChR) geclusterd op de toppen van het geplooidde postsynaptische sarcolemma geeft een eindplaatpotential (EPP). Deze EPP activeert voltage-afhankelijke natrium-kanalen. Instroom van natrium leidt tot een spiervezel actiepotential. De normale signaaloverdracht heeft een ruime veiligheidsmarge doordat de EPP ver boven de drempel voor activatie van de natriumkanalen ligt.

Bij CMS wordt deze veiligheidsmarge aangetast door mutaties in een van de eiwitten betrokken bij de signaaltransmissie. Presynaptisch kan er te weinig ACh per synaptisch blaasje zijn of is er een stoornis in de afgifte van voldoende blaasjes. Postsynaptisch kunnen er afwijkingen zijn in de verdeling van ACh receptoren of hun kinetiek (ze staan te lang of te kort open). Synaptisch kan er een stoornis zijn in de functie van het acetylcholinesterase (AChE), betrokken bij de afbraak van ACh nadat een EPP is gegenereerd.

De laatste jaren wordt steeds meer bekend over eiwitten die betrokken zijn bij de ontwikkeling en werking van de postsynaptische structuur van de neuromusculaire overgang. Deze structuur ontstaat doordat ACh receptoren, die zich in jonge spiercellen verspreid over de membraan bevinden, bij elkaar gegroepeerd komen te liggen onder invloed van het zenuwuiteinde. Muscle Specific Kinase (MuSK) is een transmembraaneiwit dat essentieel is voor het initiëren van deze clustering onder invloed van door de zenuw afgegeven agrine. Agrine bindt niet zelf aan MuSK maar aan het low density lipoprotein receptor-related protein 4 (Lrp4). Deze binding zorgt voor

binding van Lrp4 aan het eerste Ig-like domein van MuSK en activering van MuSK dat vervolgens dimeriseert. De signaaloverdracht van MuSK verloopt intracellulair onder andere via Dok-7. Het eveneens intracellulair gelegen rapsyne tenslotte is een ankereiwit dat bindt aan MuSK en de ACh receptoren in de clusters bijeenhoudt.

Inmiddels is een CMS beschreven als gevolg van mutaties in ten minste 28 eiwitten betrokken bij de neuromusculaire transmissie. De laatste jaren zijn eiwitten ontdekt zoals DPAGT1, GMPPB en GFPT1 die betrokken zijn bij de glycosylering van (peri)synaptische eiwitten. De postsynaptische route wordt steeds beter beschreven, waardoor blijkt dat er meerdere spiereiwitten betrokken die, indien gemuteerd, ook myopathische veranderingen veroorzaken. Bij GFPT1 mutaties zijn bijvoorbeeld tubulaire aggregaten in de spiervezels beschreven. Er ontstaat zo een geleidelijke overlap met de congenitale myopathieën. Een indeling in één van beide categorieën wordt daarmee een kwestie van definiëren en hangt af hoeveel gewicht wordt toegekend aan het bestaan van elektrofysiologische tekenen van een neuromusculaire transmissie stoornis.

Bij analyse van 356 patiënten uit de Mayo Clinic tussen 1988 en 2014 waren afwijkingen in de AChR het meest frequent (51%), gevolgd door afwijkingen in AChE (13%), rapsyne (14%), Dok7 (10%) en choline acetyltransferase (ChAT) (5%). [1]

Kliniek en diagnostiek

Congenitale MG moet overwogen worden indien er sprake is van wisselende oculaire, bulbaire of ledemaatzwakte. Een positieve familieanamnese is indicatief maar niet vereist, gezien het merendeel van de mutaties autosomaal recessief overerft en het bestaan van de novo mutaties. De zwakte is meestal vanaf de geboorte aanwezig, maar kan ook na enkele jaren manifest worden. Dit is vooral mogelijk bij Dok-7 en rapsyne deficiëntie die klinisch ook kunnen debuten op de volwassen leeftijd. Uiteraard moet de aanwezigheid van antilichamen tegen de AChR of MuSK worden uitgesloten.

Verdeling van zwakte, bijkomende symptomen en het EMG kunnen leiden tot een vermoeden van de plaats van het defect. Zie voor een beknopt maar

zeker niet volledig overzicht de Tabel. Aangezien sommige vormen van CMS kunnen verergeren na toediening van neostigmine, moet deze vorm van diagnostiek niet zonder meer worden toegepast.

Het EMG kan een decrement vertonen bij laagfrequente repetitieve stimulatie, maar dit wordt soms in slechts enkele spieren gevonden. Een single fiber EMG is gevoeliger maar ook minder specifiek en erg afhankelijk van de techniek en het geduld van de uitvoerder. In de praktijk is vooral dit laatste onderzoek bij kinderen moeilijk uitvoerbaar. Bij enkele vormen van CMS, namelijk waarbij de EPP te lang duurt door een lange opening van de AChR (het slow-channel fenomeen) of een stoornis in de afbraak door AChE, kan na een enkele elektrische zenuwstimulatie een dubbele spierrespons worden gevonden (de dubbele CMAP). Presynaptische stoornissen kenmerken zich door een increment van de CMAP amplitude na aanspannen of bij hoogfrequente stimulatie.

Beeldvorming van spieren kan helpen bij de diagnose, met name in het geval uitgebreide zwakte die niet gepaard gaat met structurele veranderingen op echo of MRI. Daarentegen sluit een afwijkende MRI of echo een congenitaal myasthen syndroom niet uit. [2]

Het stellen van de genetische diagnose is veel eenvoudiger geworden met het beschikbaar komen van diverse spierpanels en whole exome sequencing. Definitief onderzoek naar de pathofysiologie van de transmissiestoornis en het bijbehorende genetische defect vereist zeer gespecialiseerd *in vitro* elektrofysiologisch onderzoek op spierzenuw biopten, zoals bijvoorbeeld een tussenribspierbiopt.

Tabel. Overzicht van de meest voorkomende defecten bij CMS en enkele onderscheidende kenmerken.

	AChR deficiëntie	AChR abnormale kinetiek (slow channel)	Dok7 deficiëntie	AChE deficiëntie	Rapsyne deficiëntie	CHAT deficiëntie
Overerving	AR	AD, sporadisch	AR	AR	AR	AR
Debuut	Zuigeling tot eerste jaren	Geboorte tot volwassen	Geboorte tot eerste jaren	Geboorte tot eerste jaren	Geboorte tot volwassen	Geboorte
Symptomen	Als autoimmuun MG	Cervicale spieren	Gelaat	Vertraagde pupilreacties	Arthrogyrosis	Episodische apneus.
	Ook zeer vroege zwakte met kyfoscoliose	Polsex tensoren Vingertextensoren Ogen relatief gespaard Progressief	Limb-girdle	Lage reflexen	Exacerbaties, vaak met respiratoir falen en uitgelokt door een infectie	Zwakte kan verbeteren op latere leeftijd
Reactie op neostigmine	Aanwezig,	Afwezig of verergering van symptomen	Afwezig of verergering	Afwezig	Aanwezig	Aanwezig
EMG	Decrement	Decrement Dubbele CMAP	Decrement +/-	Decrement Dubbele CMAP	Decrement	Decrement, mn na inspanning of bij hogere frequenties (10 Hz)
Behandeladvies	Pyridostigmine, add-on met 3,4-DAP is mogelijk	Quinidine Fluoxetine	Salbutamol Efedrine	Efedrine	Pyridostigmine, add-on met 3,4-DAP is mogelijk	Pyridostigmine

Behandeling

De behandeling van CMS berust op het bevorderen van de signaaloverdracht. Hiervoor worden in essentie dezelfde medicijnen gebruikt als bij de behandeling van autoimmuun myasthenia gravis. De keuze van het medicament hangt uiteraard af van het onderliggende defect. Presynaptische afgifte kan worden verhoogd met 3,4-diaminopiridine. De postsynaptische beschikbaarheid van ACh kan worden versterkt met AChE remmers zoals pyridostigmine (Mestino®). Bij de syndromen met mutaties in de eiwitten die bij de structuuropbouw zijn betrokken wordt vaak weinig effect van deze middelen gevonden. Bij de syndromen met een lange openingstijd van de AChR (slow channel) ontstaat uiteindelijk een meer myopathisch beeld door een overmaat aan postsynaptische activatie. De genoemde middelen hebben bij deze syndromen dan ook geen of een averechts effect. Fluoxetine en quinidine kunnen de openingstijd van de AChR verkorten. Efedrine en salbutamol kunnen verbetering geven bij de *Dok-7* en AChE deficienties. [3] Bij *Dok-7* deficiëntie is ook een verslechtering bij AChE remming beschreven, zodat deze toediening, ook in de vorm van een neostigminetest, wordt afgeraden indien er geen genetische diagnose bekend is.

Concluderend worden steeds nieuwe congenitale myasthene syndromen beschreven naarmate de eiwitten die bij de signaaloverdracht betrokken zijn beter bekend raken. De diagnose seronegatieve myasthenia gravis (zonder autoantilichamen tegen de AChR of MuSK) moet daarom zeker op jonge leeftijd met voorzichtigheid worden gesteld. EMG-onderzoek is niet altijd afwijkend. Een discrepantie tussen de gevonden spierzwakte en het ontbreken van afwijkingen op beeldvorming van de spieren kan een aanwijzing zijn voor de diagnose. Voor het stellen daarvan zijn inmiddels genetische panels beschikbaar. De keuze van medicamenteuze behandeling is sterk afhankelijk van het gevonden genetisch defect.

LITERATUUR

1. Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):420-34.
2. Finlayson S, Morrow JM, Rodriguez Cruz PM, Sinclair CD, Fischmann A, Thornton JS, Knight S, Norbury R, White M, Al-Hajjar M, Carboni N, Jayawant S, Robb SA, Yousry TA, Beeson D, Palace J. Muscle magnetic resonance imaging in congenital myasthenic syndromes. *Muscle Nerve.* 2016 Aug;54(2):211-9.
3. Burke G, Hiscock A, Klein A, Nix EH, Main M, Manzur AY, Ng J, de Vile C, Muntoni F, Beeson D, Robb S. Salbutamol benefits children with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord.* 2013 Feb;23(2):170-5.

ALS DE TEEN DE KNIE NIET VOLGT: DE KLAPVOET

M. Eurelings en D.C.G. Straver

We bespreken hier verschillende aspecten van de klapvoet, uitgaande van een presentatie waarbij de klapvoet als klacht en symptoom op de voorgrond staat. De mogelijk betrokken structuren bij het ontstaan van een klapvoet zullen worden toegelicht vanuit anatomisch oogpunt. Vervolgens wordt ingegaan op de volgende vragen: Wat zijn de differentiaal diagnostische overwegingen voor een klapvoet (zie Tabel 1.) en welke aanwijzingen zijn hiervoor in de anamnese? Wat toont het neurologisch onderzoek? Welk aanvullend onderzoek is mogelijk? Wat voegt het toe?

We bespreken de klapvoet hier als uiting van een aandoening van het perifere zenuwstelsel. In de meeste gevallen is onderscheid met voethefferszwakte van centrale origine eenvoudig te maken. Tijdens de presentatie zullen klinische casus worden besproken waar de verschillende oorzaken met aanknopingspunten in anamnese en bij onderzoek worden toegelicht.

Anatomie

Kennis van de anatomie helpt bij het vaststellen van de onderliggende oorzaak van de klapvoet. De m. tibialis anterior is de belangrijkste voetheffer, maar de teen extensoren hebben een bijdragende functie. De mm. peronei zorgen voor eversie van de voet en dragen daarnaast juist bij aan plantairflexie van de voet, uitgezonderd de kleine m. peroneus tertius. Alle genoemde spieren worden geïnnerveerd door de n. peroneus communis. Deze zenuw wordt gevormd door axonen afkomstig van wortels L4 tot en met S2 en verlaat de lumbosacrale plexus samen met de n. tibialis als n. ischiadicus. De splitsing van deze zenuwen is meestal distaal in het bovenbeen gesitueerd, maar bij naar schatting 12% komen de zenuwen nooit samen en kennen zij dus over het gehele traject een afzonderlijk beloop. De n. peroneus communis innerveert de korte kop van de m. biceps femoris en geeft twee sensibele takken (waarvan er een mede de n. suralis zal vormen) in de fossa poplitea. De zenuw ligt hier naast de pees van de biceps femoris en verlaat de fossa over de laterale kop van de m. gastrocnemius. Zo wordt de achterzijde van de kop van de fibula bereikt en vervolgt de zenuw zijn weg via de nek van

Tabel 1. Oorzaken van een klapvoet

Spier (asymmetrisch/beiderzijds)	Mononeuropathie n. peroneus (eenzijdig)
Distale myopathie	Drukneuropathie
Myotone dystrofie	Diabetische mononeuropathie
Distale spierdystrofie	Multipele mononeuropathieën t.g.v. vasculitis
Scapuloperoneale spierdystrofie	Traumatische mononeuropathie
Ontsteking	Compressie
– Inclusion body myositis	
– Sarcoidose	
Polyneuropathie	Plexus (eenzijdig/asymmetrisch)
(in de regel symmetrisch)	Ontsteking
Metabool:	Maligniteit of bestraling
– Diabetes mellitus	Compressie
– Multipele voedingsdeficiënties	Diabetes
Toxisch:	Idiopathische lumbosacrale plexusneuropathie
– Amiodaron	
– Zware metalen (lood)	Wortel L5
– Dapson	(eenzijdig)
Infectieus:	Compressie: HNP, degeneratief, stenose, maligniteit
– Neuroborreliose	Ontsteking: sarcoidose
Inflammatoir:	Infectie: Borrelia
– MMN (eenzijdig)	Leptomeningeale metastase
– GBS	Trauma
– CIDP	
– Monoclonale gammopathie	Motorische voorhoorn
HMSN	(asymmetrisch)
CIAP	Distale spinale spieratrofie
	ALS
	Polio; postpoliosyndroom

MMN = multifocale motorische neuropathie; GBS = Guillain-Barré syndroom; CIDP = Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie; HMSN = hereditaire motorische en sensorische neuropathie; CIAP = chronische idiopathische axonale polyneuropathie; ALS = amyotrofische laterale sclerose.

de fibula en tussen dan de proximale m. peroneus longus en voorzijde van de fibula ('fibular tunnel', zie ook Figuur 1). De splitsing in de n. peroneus superficialis en n. peroneus profundus bevindt zich meestal in dit traject. De

n. peroneus superficialis innerveert de m. peroneus longus en brevis. Distaal in het onderbeen heeft de zenuw een oppervlakkig verloop en verzorgt deze de sensibiteit van de voorzijde van het distale onderbeen, voetrug en de strekzijde van de tenen. Alleen de huid van de voetrug tussen de hallux en dig. II wordt geïnnerveerd door de n. peroneus profundus, evenals de spieren in het anterieure compartiment van het onderbeen en de m. extensor digitorum brevis.

Anamnese

Wanneer de zwakte in korte tijd ontstaat, geven patiënten zelf duidelijk aan dat zij minder kracht in de voeten of een klapvoet bemerken. Soms is het de omgeving die de patiënt hoort lopen. Wanneer de zwakte heel langzaam ontstaat, kan de patiënt aangeven vooral last te hebben van struikelen en vallen. Belangrijke vragen voor het richting geven in de differentiaaldiagnose zijn:

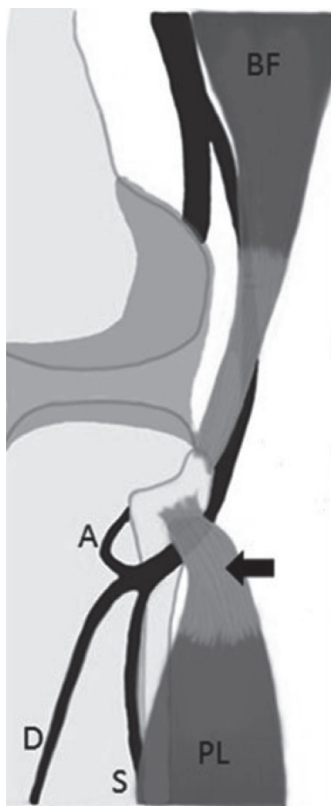
Met welk tijdsbeloop is de klapvoet ontstaan? Wanneer de zwakte acuut is opgetreden kan er sprake zijn van mononeuropathie ten gevolge van een vasculitis. Wanneer de zwakte in korte tijd, binnen weken of sneller, optreedt kan er sprake zijn van het Guillain-Barré syndroom (GBS), heeft de zwakte zich in de loop van jaren ontwikkeld dan past het beloop bij een metabole, toxische of erfelijke polyneuropathie.

Zijn er bijzondere voorafgaande omstandigheden? Denk aan het optreden van een n. peroneus drukneuropathie na langdurig werken op de knieën of het optreden van een klapvoet na een knieoperatie.

Is de klapvoet enkel- of dubbelzijdig, (a)symmetrisch? De voethefferszwakte zal vaak eenzijdig optreden bij een mononeuropathie, plexopathie of radiculopathie, kan asymmetrisch zijn bij spinale spieratrofie of distale myopathie en is vaak symmetrisch bij polyneuropathie.

Zijn er bijkomende gevoelsstoornissen in (een deel van) de voet of het onderbeen? Dit sluit een voorhoornaandoening of myopathie als oorzaak uit. Is er sprake van pijn? En zo ja, wordt deze pijn uitgelokt door drukverhoging zoals bij wortelcompressie t.g.v. een discushernia of uitgelokt door staan

en lopen zoals bij een lumbale stenose met wortelcompressie, of is de pijn continu aanwezig zoals bij een radiculitis.



Figuur 1: Schematische weergave verloop n. peroneus ter hoogte van de linkerknie, lateraal aanzicht. Boven de knie is de splitsing van de n. peroneus communis en tibialis afgebeeld, distaal van het fibulakopje de splitsing van de n. peroneus communis in de oppervlakkige (S), diepe (D) en artculaire (A) tak. BF: m. biceps femoris. PL: m. peroneus longus. Bron: Van den Bergh et al. Insights Imaging 2013.

Is het onderbeen dunner geworden? Bij spinale spieratrofie en multifocale motorische neuropathie treedt na enige tijd opvallende atrofie op. Zijn er familieleden met dezelfde of soortgelijke klachten? Erfelijke polyneuropathieën zoals hereditaire motorische en sensibele neuropathie (HMSN) type II kunnen zich pas op volwassen leeftijd presenteren.

Neurologisch onderzoek

Het is aan te raden bij het neurologisch onderzoek extra aandacht te besteden aan onderstaande zaken.

Onderzoek van gang en stand: Is er bij het lopen een klapvoet of klapvoeten, misschien toch ook van het contralaterale been, zoals bij bijv. HM(S)N? Of is het ook niet mogelijk om op de tenen te lopen en krachtig af te zetten, zoals bij bijkomende betrokkenheid van de n. tibialis of plexus)? Is er bijkomend een teken van Trendelenburg zoals bij een L5 radiculopathie? Is de koorddansersgang niet goed mogelijk en is de proef van Romberg gestoord? Hierbij kan sprake zijn van sensorische ataxie t.g.v. polyneuropathie met dikke zenuwvezel betrokkenheid. Ten slotte, overweeg of u een klapvoet ziet en geen circumductie als uiting van een centrale parese.

Is er atrofie? Bij vooral atrofie van distale spieren zoals bij polyneuropathie ontstaat het beeld van omgekeerde champagneflessen. Meer uitgebreide globale atrofie kan optreden bij langdurige inactiviteit bij bedlegerigheid.

Zijn er fasciculaties? Indien ook elders aanwijzingen voor atrofie of zwakte, denk ook aan spinale spieratrofie of het debuut van amyotrofische laterale sclerose (ALS).

Bij het krachtsonderzoek wordt beoordeeld hoe de verdeling van zwakte is en welke spieren zijn aangedaan. Bij een peroneus neuropathie is de inversie van de voet door de m. tibialis posterior gespaard en bij een L5 radiculopathie is de inversie meestal juist ook aangedaan.

Bij chronische idiopathische axonale polyneuropathie en andere axonale polyneuropathieën zoals door metabole oorzaken kunnen symmetrisch lage tot afwezige APR's voorkomen. Bij een erfelijke axonale neuropathie kunnen de spierrekkingsreflexen overigens behouden blijven. Areflexie kan vroeg in het beloop optreden bij GBS en chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) en asymmetrische spierrekkingsreflexen kunnen wijzen op een plexopathie. Onverwacht levendige reflexen kunnen -vooral in samenhang met fasciculaties of een pathologische VZR- een clue zijn voor ALS.

Onderzoek van de verschillende gevoelskwaliteiten ter beoordeling van betrokken type zenuwvezels en de verdeling van gevoelsstoornissen. Bij polyneuropathie is er uitbreiding vanaf distaal en bij radiculopathie zijn de gevoelsstoornissen vaak te herleiden tot een dermatoom. Wanneer er geen verdeling volgens dermatomen of zenuwen lijkt te zijn, kan er sprake zijn van idiopathische lumbosacrale plexusneuropathie.

Provocatieproeven, zoals het bepalen van de vinger-vloerafstand of de proef van Lasègue, kunnen gebruikt worden ter beoordeling van prikkeling van lumbosacrale wortels t.g.v. compressie door bijvoorbeeld een discushernia. De sensitiviteit en specificiteit van deze tests lijkt overigens nooit systematisch te zijn onderzocht in de context van een patiënt die zich met een klapvoet presenteert.

Aanvullend onderzoek

EMG

In veel gevallen is een EMG bijdragend aan de diagnostiek bij een patiënt met een klapvoet.

Als er een hoge verdenking is op een n. peroneus drukneuropathie ter hoogte van het fibulakopje, kan dit gericht worden onderzocht met geleidingsonderzoek. Verricht motorisch geleidingsonderzoek met afleiden van de m. extensor digitorum brevis en m. tibialis anterior. Er wordt van een 'lokaliserende' EMG bevinding gesproken bij een verval in CMAP amplitude of lage geleidingssnelheid over het fibulakopje. Veel gebruikte criteria hiervoor zijn een amplitudeverval van 25% (basislijn – top), een geleidingssnelheid over het fibulakopje 10 m/s lager dan over het onderbeen of lager dan 36 m/s voor de m. extensor digitorum brevis danwel 40 m/s voor de m. tibialis anterior. Bedenk dat er geen gouden diagnostische standaard bestaat voor een n. peroneus drukneuropathie.

Vaak is verder onderzoek nodig, waarbij de keuze afhangt van de differentiaal diagnostische overwegingen. Sensibel geleidingsonderzoek kan helpen in de differentiatie met een radiculopathie, al is de n. peroneus superficialis SNAP ook aan de niet aangedane zijde nogal eens niet opwekbaar. Beiderzijds meten is in dergelijke gevallen dus zeker aangewezen. Naaldonderzoek helpt vaak ook ter differentiatie van verschillende oorzaken, zoals onderzoek van de korte kop van de m. biceps femoris (afwijkend bij meer proximale laesie

n. peroneus), m. tibialis posterior (afwijkend bij betrokkenheid van de n. tibialis en L5 radiculopathie) of de m. gluteus medius of paraspinale spieren ter hoogte van L5 (bij radiculopathie). In de richtlijn “compressieuropathie van de n. peroneus bij de fibulakop” van de NVKNF, te vinden op www.nvknf.nl (ledendeel), wordt e.e.a. uitgebreider besproken.

Wanneer moet het onderzoek worden verricht? Dit hangt af van de vraagstelling. Als een drukneuropathie wordt vermoed, kan het geleidingsonderzoek meteen plaatsvinden om de diagnose te bevestigen. Naaldonderzoek is in de regel pas zinvol vanaf ongeveer 2 weken na het ontstaan van klachten wanneer denervatieverschijnselen zichtbaar zouden moeten zijn (bij een laesie van de wortel later, na 4 weken). Er kan wel direct naaldonderzoek worden gedaan als een neurotmesis wordt overwogen. De aanwezigheid van willekeurige spieractiviteit toont dan aan dat de continuïteit van in ieder geval een deel van de axonen bewaard is gebleven. Herhaling van het onderzoek kan soms zinvol zijn bij twijfel over de mate van herstel, maar meestal levert dit niet veel meer informatie op dan herhaald neurologisch onderzoek.

Echografie

De n. peroneus kan goed in beeld worden gebracht dankzij het oppervlakkig verloop in de knieholte en bij het fibulakopje, meer distaal verdwijnt de zenuw snel uit beeld door de diepere ligging. Desondanks vallen de resultaten van studies naar de waarde van echografie bij patiënten met een klapvoet enigszins tegen, vooral de specificiteit lijkt matig. Bij een onderzoek van Visser et al. bij een cohort patiënten met het klinisch beeld van een n. peroneus neuropathie een EMG en echo verricht. Bij 30% van de patiënten bij wie uiteindelijk deze diagnose werd gesteld was het EMG niet lokaliserend. Bij de helft van die groep werd echografisch wel een verdikte n. peroneus gevonden. Van de patiënten bij wie uiteindelijk een andere diagnose werd gesteld, was de echo echter ook bij een meerderheid (56%) afwijkend, de specificiteit was 43%. Kennelijk heeft de echo dus niet echt een ‘lokaliserende’ waarde zoals een EMG. Enkele andere onderzoeken rapporteren een betere specificiteit, maar in die studies bestond de controlegroep uit klachtenvrije personen.

Met echografie kan compressie van de n. peroneus door een (al dan niet intraneuraal) ganglion worden aangetoond uitgaande van het proximale tibio-fibulaire gewricht. Een dergelijk ganglion is waarschijnlijk slechts bij een kleine minderheid de oorzaak van een n. peroneus neuropathie, maar op grond van kliniek en EMG bevindingen is deze oorzaak van een klapvoet niet te onderscheiden van een gewone drukneuropathie. Bij persisterende klachten (bijvoorbeeld meer dan 3 maanden) en ontbreken van andere risicofactoren voor een drukneuropathie kan echografie dus bijdragend zijn, ook omdat chirurgische behandeling een gunstig effect lijkt te hebben op herstel en recidiefkans.

Overig aanvullend onderzoek

Naast een MRI-LWK bij de verdenking op een radiculopathie L5 als oorzaak van de klapvoet, kan een MRI onderzoek worden ingezet om afwijkingen ter hoogte van de plexus of de n. ischiadicus in beeld te brengen. Daar waar de zenuw oppervlakkig verloopt, lijkt echografie superieur wat betreft resolutie. MRI onderzoek kan ook worden ingezet om een meer diffuse aandoening als oorzaak van voethefferszwakte op te sporen, zoals een myopathie. Bepaling van het CK en DNA onderzoek kunnen bij verdenking op een myopathie, dystrofie of erfelijke polyneuropathie ook bijdragend zijn.

Enkele oorzaken uitgelicht

In het hierna volgende deel worden enkele exemplarische voorbeelden besproken.

N. peroneus drukneuropathie

Een veel voorkomende oorzaak van een klapvoet is een n. peroneus drukneuropathie. Hierbij ontstaat door compressie ter hoogte van het fibulakopje uitval van de n. peroneus communis. Bij navraag is er voorafgaand aan ontstaan van de klapvoet vaak een uitlokkende factor zoals langdurig werken op de knieën, leunen met de knieholte tegen een harde rand of veelvuldig met de knieën over elkaar zitten. Gevoelstoornissen aan de buitenzijde van onderbeen en gehele voetrug en zwakte van de mm. peronei passen bij compressie van n. peroneus superficialis. Bij op de voorgrond staan van voethefferszwakte en geringe gevoelstoornis tussen eerste en tweede teen is er sprake van compressie van n. peroneus profundus. Vaak is de n. peroneus profundus meer aangedaan dan de n. superficialis en

staan gevoelsstoornissen niet op de voorgrond. Een diagnostische gouden standaard ontbreekt (zie ook hierboven). Als de uitlokkende factor bekend is en vermeden kan worden, treedt meestal herstel op.

Polyneuropathie

Bij erfelijke drukneuropathie (Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsy, HNPP) komt een klapvoet frequent voor t.g.v. compressie van de n. peroneus bij het fibula kopje. De zwakte is vaak asymmetrisch en kan vrij plotseling optreden. Spontane verbetering van klachten is mogelijk. Bij HMSN staan motorische uitvalsverschijnselen op de voorgrond en komt (symmetrische) voethefferszwakte veel voor.

Chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) is de benaming voor de groep van axonale polyneuropathieën welke vaak na de leeftijd van 55 jaar ontstaan zonder aanwijsbare oorzaak. Klachten zijn in het begin vaak gevoelsstoornissen aan de tenen welke zich in beloop van de tijd uitbreiden naar proximaal. Voethefferszwakte met klapvoeten kunnen in het beloop optreden en verbetering wordt niet verwacht.

Guillain-Barré syndroom is een snel progressieve neuropathie waarbij zwakte zowel proximaal als distaal voorkomt. Hierbij kunnen in korte tijd klapvoeten optreden en loopstoornissen ontstaan vaak in combinatie met gevoelsstoornissen en pijn. Het betreft een combinatie van radicaire en neuropathische pijn. Na behandeling en al dan niet langdurige revalidatie is volledig herstel mogelijk.

Vasculitis neuropathie wordt gekenmerkt door het (sub)acuut ontstaan van (multipale) mononeuropathieën in combinatie met pijn. Hierbij kan acuut een klapvoet ontstaan ten gevolge van ischemie van de n. peroneus door vaatocclusie. Vasculitis neuropathie is vaak asymmetrisch. Systemische vasculitiden die ook polyneuropathie veroorzaken zijn polyarteritis nodosa, granulomatose van Wegener, Churg-Strauss syndroom en microscopische polyangiitis. Hierbij kunnen ook andere orgaansystemen (huid, luchtwegen, nieren) betrokken zijn. Vasculitis neuropathie zonder aanwijzingen voor betrokkenheid van andere orgaansystemen wordt non-systemische vasculitis genoemd. Ook kan vasculitis neuropathie bij bindweefselziekten (reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, M. Sjögren), virale

infecties (hepatitis C, HIV, CMV) en sarcoidose voorkomen. Na behandeling van vasculitis met prednison en andere immuunmodulerende therapie zoals cyclofosfamide is enig herstel mogelijk.

Diabetische polyneuropathie kan optreden bij diabetes type 1 en 2. Hierbij ontstaan aanvankelijk vaak gevoelsstoornissen maar op den duur kan ook zwakte ontstaan. De zwakte kan geleidelijk maar ook vrij acuut ontstaan bij diabetische amyotrofische plexopathie.

Myopathie

Myotone dystrofie type I (de ziekte van Steinert) is een erfelijke spierdystrofie. Vanaf een leeftijd tussen 12 en 50 jaar kan spierzwakte optreden in spieren van de onderbenen en handen en het gelaat. Kenmerkend is het ontstaan van myotonie (het niet snel kunnen ontspannen van de spieren na aanspannen). De spierzwakte breidt zich in 20–30 jaar uit naar de proximale arm- en beenspieren. Ook andere organen zoals het hart, maagdarmsstelsel en de hersenen zijn aangedaan en leiden tot een ritme- of geleidingsstoornis van het hart, slikproblemen, een vertraagde maagontlediging, buikpijn, obstipatie en diarree, en mentale stoornissen.

Distale myopathie is een zeldzame oorzaak van een klapvoet. Bij de ziekte van Udd (tibial muscular dystrophy, TMD) en Markesbery-Griggs, de ziekte van Nonaka en de ziekte van Gowers-Laing ontstaat op (jong)volwassen leeftijd zwakte en atrofie van de voetheffers. Proximale spierzwakte ontstaat na verloop van tijd. De distale spierdystrofie van Miyoshi is waarschijnlijk de meest bekende distale myopathie, maar deze presenteert zich met zwakte van de voetbuigers. De eveneens zeldzame scapuloperoneale syndromen kunnen zich presenteren met een klapvoet, zoals type 1 scapuloperoneale spierdystrofie (Hyaline body myopathy).

Met dank aan Henriette Bienfait voor het kritisch doorlezen van een eerdere versie van deze tekst.

LITERATUUR

- C.E.M. de Die-Smulders, C.G. Faber en H.J.M. Smeets. Van gen naar ziekte; gestoorde RNA-processing als oorzaak van myotone dystrofie type 1. *NTvG* 2005;149(37).
- K.G. Gwathmey, T.M. Burns, M.P. Collins, P.J. Dyck. Vasculitic neuropathies. *The Lancet Neurology*. 2014;13(1):67-82.
- C. Karam, P.J. Dyck. Toxic Neuropathies. *Semin Neurol*. 2015;35(4):448-57.
- W.H.J.P. Linszen, N.C. Notermans, Y van der Graaf, J.H.J. Wokke, P.A. Van Doorn, C.J. Höweler, H. Busch, A.E.J. De Jager, M. De Visser. Miyoshi-type distal muscular dystrophy. Clinical spectrum in 24 Dutch patients. *Brain* 1997;120:1989-96.
- B. Udd. Distal myopathies--new genetic entities expand diagnostic challenge. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(1):5-12.
- L.H. Visser, V. Hens, M. Soethout, V. de Deugd-Maria, J. Pijnenburg, G.J.F. Brekelmans. Diagnostic value of high-resolution sonography in common fibular neuropathy at the fibular head. *Muscle & nerve* 2013;48(2):171-8.
- D.W. Zochodne. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle & nerve* 2007;36(2):144-66.
- CBO-Richtlijn Polyneuropathie, Van Zuiden Communications BV, Alphen a/d Rijn, 2005.
- Consensus EMG bij compressienuropathieën. Richtlijn NVKNF. Ledendeel www.nvknf.nl.
- Kliniek en EMG van aandoeningen van de benen. N. van Alfen, C. Verhamme. KNF dagen, 'KNF Perifeer', 2010.
- Neuromusculaire ziekten. M. de Visser, M. Vermeulen, J.H.J Wokke. Elsevier/Bunge, 1999.
- Tintelingen zenuwslopend. C.G. Faber, W.L. van der Pol. Prinses Beatrix Fonds Symposium Neuromusculaire Ziekten, 'Houd het simpel herken de patronen', 2011.

SPREKERS, VOORZITTERS EN COMMISSIELEDEN

- dr. U.A. Badrising, neuroloog, LUMC
- mw. dr. N.A.M.E. van der Beek, neuroloog, Erasmus MC
- prof. dr. L.H. van den Berg, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. F. Eftimov, neuroloog, AMC
- mw. dr. C.E. Erasmus, kinderneuroloog, Radboudumc
- dr. M.A. van Es, neuroloog, UMC Utrecht
- mw. dr. M. Eurelings, neuroloog, Spaarne Gasthuis
- dr. J.T. Groothuis, revalidatiearts, Radboudumc
- mw. dr. J.G.J. Hoeijmakers, neuroloog, Maastricht UMC+
- prof. dr. B.C. Jacobs, neuroloog, Erasmus MC
- dr. E.H. Niks, neuroloog/kinderneuroloog, LUMC
- mw. dr. N.C. Notermans, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. J. Raaphorst, neuroloog, Radboudumc
- dr. M.C. de Rijk, neuroloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven
- M. Rutten, longarts en thuisbeademingsarts, Maastricht UMC+ en Centrum voor thuisbeademing Maastricht
- dr. C.G.J. Saris, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Radboudumc
- dr. D.C.G. Straver, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Erasmus MC
- dr. C. Verhamme, neuroloog/klinisch neurofysioloog, AMC
- mw. dr. N.B.M. Voet, revalidatiearts, Radboudumc/Klimmendaal