

**SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND**  
**SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN 2022**

**“Diagnostiek bij NMZ”**

**Vrijdag 14 januari 2022**  
**Online vanuit Amsterdam**

Onder redactie van:

Dr. Christiaan Saris  
Dr. Viola Altmann  
Prof. Dr. Eleonora Aronica  
Drs. Nicky Bosman  
Dr. Anne Bruijnes  
Dr. Laura Donker Kaat  
Prof. Dr. Pieter van Doorn  
Drs. Carla Gorissen  
Dr. Jan Groothuis  
Dr. Frederik van den Heuvel  
Dr. Anneke van der Kooi  
Dr. Marjolein Kriek  
Dr. Esther Kruitwagen  
Dr. Erik Niks  
Dr. Wouter van Rheenen  
Dr. Bas Stunnenberg  
Drs. Esther Veldhoen  
Drs. Nathalie Warmenhoven  
Prof. Dr. Peter Wijkstra



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

 **Network**  
Neuromuscular  
Diseases (ERN EURO-NMD)

Dr. G.J. van Hoytema Stichting  
([www.hoytemastichting.nl](http://www.hoytemastichting.nl))



*Alle rechten zijn voorbehouden aan de Dr. G.J. van Hoytema Stichting.*

*Niets uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of welke andere wijze ook zonder voorafgaande toestemming. De toestemming moet worden aangevraagd bij de Dr. G.J. van Hoytema Stichting, De Veldmaat 5, 7522 NM ENSCHEDE*

## Inhoudsopgave

|  |    |
|--|----|
| PROGRAMMA.....   | 4  |
| SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND .....                             | 5  |
| KIJKEN NAAR SPIEREN: BEELDVORMING, BIOPSIE EN GANGANALYSE .....  | 6  |
| SCREENING EN BEHANDELING VAN CARDIALE BETROKKENHEID BIJ NMZ..... | 13 |
| NEUROMUSCULAIR NIEUWS – SPIER EN NEUROMUSCULAIRE OVERGANG.....   | 26 |
| DIAGNOSTIEK BIJ RESPIRATOIRE INSUFFICIENTIE .....                | 33 |
| NEUROMUSCULAIR NIEUWS – ZENUW EN MOTORISCHE VOORHOORN .....      | 38 |
| DE KRACHT VAN DE VERPLEEGKUNDIG SPECIALIST BINNEN NMZ .....      | 57 |
| LAAGDREMPELIG NAAR DE KINDERREVALIDATIEARTS .....                | 62 |
| CASUISTIEK EN DE ROL VAN GENETISCHE DIAGNOSTIEK.....             | 69 |

# PROGRAMMA

## Vrijdag 14 januari 2022

|                   |   |
|-------------------|---|
| 09:20 - 09:25 uur | <b>Opening</b> : Nicole Voet, revalidatiearts Klimmendaal en Radboudumc   |
| 09:25 - 10:10 uur | <b>Kijken naar spieren: Beeldvorming, biopt en ganganalyse</b><br>Erik Niks, neuroloog LUMC<br>Eleonora Aronica, patholoog Amsterdam UMC<br>Viola Altmann, revalidatiearts Klimmendaal                                      |
| 10:10 – 10:45 uur | <b>Screening en behandeling van cardiomyopathie bij NMZ</b><br>Frederik van den Heuvel, cardioloog Radboudumc<br>Anneke van der Kooi, neuroloog Amsterdam UMC   |
| 10:45 - 11:15 uur | <b>Koffiepauze</b>  |
| 11:15 - 11:35 uur | <b>Neuromusculair nieuws - spier en neuromusculaire overgang</b><br>Bas Stunnenberg, neuroloog Rijnstate Ziekenhuis<br>Jan Groothuis, revalidatiearts Radboudumc  |
| 11:35 - 12:10 uur | <b>Diagnostiek bij respiratoire insufficiëntie</b><br>Esther Veldhoen, Kinderarts/intensivist CTB UMC Utrecht<br>Peter Wijkstra, longarts CTB UMC Groningen   |
| 12:10 - 12:30 uur | <b>Neuromusculair nieuws – zenuw en motorische voorhoorn</b><br>Esther Kruitwagen, revalidatiearts UMC Utrecht<br>Pieter van Doorn, neuroloog Erasmus MC  |
| 12:30 - 13:30 uur | <b>Lunchpauze</b>   |
| 13:30 - 13:50 uur | Voorzitter: Christiaan Saris, neuroloog Radboudumc<br><b>De kracht van de verpleegkundig specialist binnen NMZ</b><br>Nicky Bosman, verpleegkundig specialist Erasmus MC<br>Carla Gorissen, verpleegkundig specialist MUMC+ |
| 13:50 - 14:15 uur | <b>Laagdremkelig naar de kinderrevalidatiearts</b><br>Nathalie Warmenhoven, revalidatiearts Basalt en LUMC  |
| 14:15 – 14:50 uur | <b>Casuïstiek en de rol van genetische diagnostiek</b><br>Laura Donker Kaat, klinisch geneticus/neuroloog Erasmus MC<br>Marjolein Kriek, klinisch geneticus LUMC  |
| 14:50 - 15:15 uur | <b>Theepauze</b>  |
| 15:15 - 15:45 uur | <b>Uitreiking Spierziekten centrum Nederland (SCN) Jaarprijs Neuromusculaire ziekten 2021 en voordracht prijswinnaar</b><br>Anneke van der Kooi, voorzitter SCN   |
| 15:45 - 16:25 uur | <b>Neuromusculaire quiz</b><br>Anne Bruijnes, neuroloog Maastricht UMC<br>Wouter van Rheenen, neuroloog UMC Utrecht   |
| 16:25 - 16:30 uur | <b>Sluiting</b>   |

## **SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND**

Het Symposium Neuromusculaire Ziekten wordt georganiseerd door Spierziekten Centrum Nederland. Dit centrum is een samenwerkingsverband van artsen en onderzoekers uit alle universitaire medische centra die gespecialiseerd zijn in neuromusculaire aandoeningen.

### **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 trots om met zijn symposiumcommissie deze jaarlijkse nascholing te organiseren voor medische specialisten en artsen in opleiding op het gebied van spierziekten voor meerdere disciplines. Dit jaar doen we het niet zonder de ondersteuning en goede zorg van de Dr G.J. van Hoytema Stichting en samenwerking met Prinses Beatrix Spierfonds.

[www.spierziektencentrum.nl](http://www.spierziektencentrum.nl)

# KIJKEN NAAR SPIEREN: BEELDVORMING, BIOPSIE EN GANGANALYSE

**Dr. E.H. Niks, neuroloog LUMC**

Bij het kijken naar spieren vervullen echografie en magnetic resonance imaging (MRI) onderzoek een specifieke rol. Waar het spierbiopt heel veel informatie verschaft over een klein deel van een bepaalde spier is met beeldvormende technieken een overzicht over vrijwel alle spieren in het menselijk lichaam te verkrijgen. Beide zijn niet invasieve onderzoeken die bij een groot deel van de patiënten en bij vrijwel alle leeftijden kunnen worden uitgevoerd. Echografie heeft hierbij zeker voor heel jonge kinderen het voordeel dat het sneller kan worden uitgevoerd, het kind niet volledig stil hoeft te liggen en claustrofobie in principe geen rol speelt. MRI onderzoek duurt langer, vereist het goed en langduriger stil kunnen liggen in een nauwe ruimte en heeft daarnaast contra-indicaties zoals het aanwezig zijn van een pacemaker. Vanwege de beperking in de tijd zal het focus in de presentatie liggen op het illustreren van de rol van MRI bij de diagnostiek van verworven en genetische aandoeningen van de spier.

MRI maakt gebruik van de magnetische eigenschappen van waterstofkernen in het weefsel. De magnetische as van deze kernen draait rondom de as van het magnetisch veld van de scanner. Door een radiofrequency (RF) pulse te sturen op precies de draaifrequentie verandert kortdurend de energietoestand van de waterstofkernen en komen de kernen in de dezelfde fase. Het terugkeren naar de uitgangssituatie (relaxatie) leidt tot een elektromagnetisch golf signaal die opgevangen wordt door een ontvangspoel. De relaxatie gebeurt zowel longitudinaal (T1 relaxatie) als transversaal (T2). Zonder te diep op de natuurkundige achtergrond in te gaan is het nuttig te onthouden dat vet een heel korte T1 relaxatie tijd heeft en dus onderscheiden kan worden van ander weefsel door een hoog signaal op T1 gewogen beelden. Meer of minder verhoging van het intramusculaire T1 signaal vindt plaats bij vele neuromusculaire ziekten vanwege de vervanging van spierweefsel door vet. Bij volledige vervetting van de spier is het signaal vergelijkbaar met dat van het subcutane vet. T1 gewogen opnames geven ook een indruk of spieren atrofisch of hypertrofisch zijn. Oedeem en inflammatie hebben een lange T2 relaxatietijd en geven een verhoogd signaal op T2 gewogen beelden bij verworven inflammatoire spieraandoeningen zoals dermatomyositis. Dit is met name goed zichtbaar wanneer het vetsignaal wordt onderdrukt waaronder de SPIR sequenties. Intraveneus contrast wordt niet toepast in de diagnostiek van neuromusculaire aandoeningen.

In veel MRI spier protocollen wordt een keuze gemaakt tussen afbeelding van enkele segmenten ter hoogte van schouders en heupen, de boven en onderarmen en boven- en onderbenen met tenminste een T1 gewogen opname en een T2 gewogen opname met vetsuppressie. In toenemende mate wordt echter ook whole body imaging toegepast. Dit laatste geeft ook informatie over specifieke spieren zoals de tong, de nek en het diafragma [Warman Chardon, 2019]. De duur van het onderzoek kan echter tot ruim 30 minuten oplopen en er is een kans op toevalsbevindingen. In een recente publicatie betrof dit 64,1% bij volwassenen [Claeys 2021]. Ook moeten patiënten dieper in de scanner liggen dan wanneer alleen de benen worden afgebeeld. Met name bij kinderen kan dit het verschil maken tussen een geslaagd of mislukt onderzoek. Een zo kort mogelijk protocol en oefenen in een dummy scanner met gerichte pedagogische begeleiding voorafgaand aan het echte onderzoek verhoogt de kans op succes.

De rol die MRI speelt bij de diagnostiek van neuromusculaire aandoeningen is nog in ontwikkeling, maar lijkt complementair te kunnen zijn aan die van het spierbiopt en het genetisch onderzoek. Het berust bij de genetische aandoeningen op het herkennen van specifieke patronen van spieren die

meer of minder vervet zijn, atrofisch of juist hypertrofisch. Deze patronen kunnen pathognomisch zijn zoals bij de collageen 6 gemedieerde myopathieën (Ulrich en Betlem) waarbij het centrale deel van de spier relatief gespaard is ten opzichte van de buitenkant. Dit geeft met name in de rectus femoris een typisch aspect. Een opvallend contrast hiermee is de Myosin Heavy Chain-7 gerelateerde congenitale myopathie waarbij juist het centrale deel van de rectus femoris is vervet in tegenstelling tot het weefsel aan de rand [Dabaj 2018]. Bij congenitale myopathieën op basis van mutaties in de ryanidine receptor-1 (RYR1) is vaak de rectus juist weer gespaard of zelfs hypertrofisch [Lawal 2021]. Bij congenitale myopathie op basis van SEP1 mutaties is ernstige atrofie van de musculus semimembranosus in tegenstelling tot de naastliggende musculus semitendinosus beschreven. De rectus femoris is daarentegen weer gespaard [Hankiewicz 2015]. Ernstige spierzwakte met een volledig normaal MRI patroon moet tot de verdenking op een (congenitaal) myastheen syndroom leiden. Er is een toenemend aantal reviews dat deze patronen beschrijft [Ten Dam 2016 en Aivazoglou 2021]. Zie ook de website van het Neuromuscular Disease Center van de Washington University [<https://neuromuscular.wustl.edu/pathol/diagrams/musclmri.htm>].

Het is niet zo dat het MRI patroon volledig onderscheidend is en onderzoek hiernaar wordt beperkt door de zeldzaamheid van veel van deze aandoeningen en variatie in de toegepaste protocollen. Ook bevatten veel publicaties nog niet alle fases van de veelal langzaam progressieve aandoeningen. Publicaties betreffen vaak een gedetailleerde beschrijving van een specifieke genetische spierziekte, maar nog niet van een (geblindeerde) beoordeling op het onderscheidend vermogen met andere aandoeningen. Internationale samenwerking is gaande om te komen tot standaardisatie van protocollen, het verzamelen van voldoende grote cohorten om vroege en late fases te bestuderen, heat maps te ontwikkelen en toepassing van machine learning te bevorderen [Warman-Chardon 2020].

Een andere rol voor de MRI kan liggen in de keuze van een te bioteren spier. Informatie uit dit biopt is beperkter naarmate een spier volledig gespaard of juist vervet is. Ook bij de inflammatoire myopathieën heeft een spierbiopt de mogelijkheid een fout negatieve uitslag te geven door het focale karakter van de afwijkingen. Een voorafgaande MRI kan dan de plaats van het biopt mede bepalen [Pilania 2022]. Tenslotte kan MRI onderzoek van de spieren een rol spelen bij de interpretatie van het toenemend aantal genetische varianten van onduidelijke betekenis die tegenwoordig uit de whole exome en whole genome analyses komen, met name in zeer grote eiwitten zoals nebuline of titine [Oates 2018].

Aan het einde van de voordracht zal kort worden ingegaan op de rol van MRI bij het kwantificeren van afwijkingen bij neuromusculaire aandoeningen. De hierboven genoemde T1 en T2 gewogen opnames geven uitsluitend kwalitatieve informatie. Bij de Dixon techniek wordt gebruik gemaakt van het feit dat de frequentie waarmee waterstofkernen om de as van het magneetveld draaien in water en in vet verschillend is. Door afbeeldingen te maken wanneer het signaal van water en vet waterstofkernen precies in fase zijn en wanneer ze uit fase zijn kun je met behulp van een relatief eenvoudig formule een water en vetplaatje maken. Dit maakt het mogelijk het vetsignaal als percentage van het totale signaal te berekenen en daarmee de relatieve vervetting van een spier te bepalen. Bij gezonde spieren ligt dit percentage vrijwel altijd onder de 5%. Behalve de vetfractie kan ook het nog gespaarde, contractiele oppervlakte van een sectie of zelfs contractiel volume in het geval er aansluitende opnames gemaakt zijn door de gehele spier.

Met zogenaamde kwantitatieve MRI is onder andere het vervolgen van progressieve spierziekten in de tijd mogelijk. De MRI zou op deze manier gebruikt kunnen worden als uitkomstmaat bij klinische

trials. Voordat de FDA en EMA hiermee akkoord gaan is het echter nodig bewijs te leveren van de relatie tussen de toename in vetfractie en klinisch relevante eindpunten. Hiervoor zijn meerdere internationale samenwerkingsverbanden opgezet om het natuurlijk beloop bij neuromusculaire aandoeningen in kaart te brengen.

## Referenties

Aivazoglou LU, Guimarães JB, Link TM, et al. MR imaging of inherited myopathies: a review and proposal of imaging algorithms. *Eur Radiol.* 2021 Nov;31(11):8498-8512. doi: 10.1007/s00330-021-07931-9. PMID: 33881569.

Claeys KG, Goosens V. Whole-body muscle magnetic resonance imaging in patients with muscle symptoms: incidental findings and outcomes. *Eur J Neurol.* 2021 Jan;28(1):323-330. doi: 10.1111/ene.14503. PMID: 32892468.

Dabaj I, Carlier RY, Gómez-Andrés D, et al. Clinical and imaging hallmarks of the MYH7-related myopathy with severe axial involvement. *Muscle Nerve.* 2018 Aug;58(2):224-234. doi: 10.1002/mus.26137. PMID: 29624713.

Hankiewicz K, Carlier RY, Lazaro L, et al. Whole-body muscle magnetic resonance imaging in SEPN1-related myopathy shows a homogeneous and recognizable pattern. *Muscle Nerve.* 2015 Nov;52(5):728-35. doi: 10.1002/mus.24634. PMID: 25808192.

Lawal TA, Patankar A, Todd JJ, et al. Ryanodine Receptor 1-Related Myopathies: Quantification of Intramuscular Fatty Infiltration from T1-Weighted MRI. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):657-668. doi: 10.3233/JND-200549. PMID: 33646171.

Oates EC, Jones KJ, Donkervoort S, et al. Congenital Titinopathy: Comprehensive characterization and pathogenic insights. *Ann Neurol.* 2018 Jun;83(6):1105-1124. doi: 10.1002/ana.25241. PMID: 29691892.

Pilania K, Jankharia B. Role of MRI in idiopathic inflammatory myopathies: a review article. *Acta Radiol.* 2022 Feb;63(2):200-213. doi: 10.1177/0284185121990305. PMID: 33554607.

Ten Dam L, van der Kooi AJ, Verhamme C, et al. Muscle imaging in inherited and acquired muscle diseases. *Eur J Neurol.* 2016 Apr;23(4):688-703. doi: 10.1111/ene.12984. PMID: 27000978.

Warman Chardon J, Díaz-Manera J, Tasca G, et al. MYO-MRI diagnostic protocols in genetic myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2019 Nov;29(11):827-841. doi: 10.1016/j.nmd.2019.08.011. PMID: 31727541.

Warman-Chardon J, Diaz-Manera J, Tasca G, et al. 247th ENMC International Workshop: Muscle magnetic resonance imaging - Implementing muscle MRI as a diagnostic tool for rare genetic myopathy cohorts. Hoofddorp, The Netherlands, September 2019. *Neuromuscul Disord.* 2020 Nov;30(11):938-947. doi: 10.1016/j.nmd.2020.08.360. PMID: 33004285.



## **Prof. Dr. Eleonora Aronica, Neuroloog-Neuropatholoog Amsterdam UMC**

### Spierbiopsie: van histologie tot geïntegreerde en gelaagde diagnose

Het concept van een geïntegreerde en gelaagde diagnose bij neuromusculaire ziekten heeft onze traditionele manier van kijken naar spieren bij spierbiopsie veranderd.

#### *Inhoud presentatie:*

- Spierbiopsie: hoe we de beste weefselkwaliteit kunnen garanderen
- De uiteindelijke diagnose is een geïntegreerde, gelaagde diagnose
- Diagnose vereist multidisciplinaire expertise
- Uitdagingen en toekomstige onderzoeksrichting

Aan het begin van deze presentatie gaan we bij het doen van een spierbiopsie met name in op het belang van een goede coördinatie en communicatie tussen neuroloog, radioloog en chirurg. Bijvoorbeeld, in het geval van verdenking van myositis, wordt voorafgaand aan het bioprobeeldvormend onderzoek verricht om de sensitiviteit te verhogen en de kans op fout-negatieven te reduceren. Gespecialiseerde analisten hebben een cruciale rol bij het bewerken en verwerken van patiënten-materiaal ten behoeve van de spierdiagnostiek. Een spierbioprobeel dat alleen in paraffine is verwerkt, is niet voldoende voor een betrouwbare diagnostiek. Volgens de internationale richtlijnen wordt diepgevroren materiaal aanbevolen voor enzymhistochemie en immunohistochemisch onderzoek, en voor elektronenmicroscopie moet het materiaal gefixeerd worden met glutaraaldehyde. Gestandaardiseerde protocollen gebaseerd op internationale richtlijnen worden gebruikt voor de beoordeling van verschillende spierziekten [1,2]. Verder is het vooral bij idiopathische inflammatoire myopathieën zinvol om ook de fascie te beoordelen [3]. Deze protocollen worden regelmatig geüpdatet en geïmplementeerd met nieuwe markers op basis van nieuwe inzichten in de etiopathogenese vanuit basaal onderzoek.

In de presentatie worden enkele voorbeelden gegeven van ondersteunende markers en hun patronen (bv. MxA, P62, KLG1 voor idiopathische inflammatoire myopathieën en serologisch-pathologische correlatie) om het belang van spierbiopsie te illustreren door het samenbrengen van basaal onderzoek met klinisch onderzoek [4,5]. Voorbeelden vanuit het spectrum van idiopathische inflammatoire myopathieën worden gebruikt om een overzicht te geven van de veranderingen in de diagnostische aanpak en de classificatie gebaseerd op integratie van de verschillende gegevens (morfologie, moleculair-genetisch onderzoek, immunomarkers, serologisch onderzoek etc.) [6,7]. In de presentatie wordt het gebruik van kunstmatige intelligentie besproken die wordt toegepast als ondersteunende technologie bij spierbiopsieën. Het gebruik van digitale pathologie en kunstmatige intelligentie bieden nu al vele mogelijkheden voor beeldherkenning en patroonherkenning, die ook kunnen worden toegepast bij spierziekten en in de toekomst kunnen worden geïntegreerd in de standaard workflow van de digitale pathologie [8]. Algoritmen voor “machine-learning” kunnen worden getraind op transcriptoomgegevens om spierbiopsieën te classificeren [9,10]. De belangrijkste genen voor de identificatie van specifieke spierziekten kunnen geïmplementeerd worden als nieuwe ondersteunende markers voor de beoordeling van spierbiopsieën. Bovendien kan genexpressieprofiel van individuele spierbiopsies helpen om specifieke pathologische routes te identificeren die kunnen worden gebruikt voor de ontwikkeling van doelgerichte therapieën. Verder worden de postinfectieuze en postvaccinatie COVID-19-geassocieerde myopathieën een nieuwe uitdaging voor het komende jaar [11,12], evenals de diagnose van het groeiende spectrum van toxische myopathieën [13-16]. Een andere uitdaging voor de toekomst is de integratie van de genetische bevindingen met als voorbeeld de diagnose van multisysteem proteïnopathieën [17,18]. En tenslotte zal het belang van een weefselbank/weefselarchief [19] onderstreept worden, waarbij een multidisciplinaire aanpak essentieel is voor nieuwe inzichten en een betere diagnose en behandeling van spierziekten.

## Referenties

1. De Bleecker JL, De Paepe B, Aronica E *et al.* 205th ENMC International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies part II 28-30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 268-272.
2. Udd B, Stenzel W, Oldfors A *et al.* 1st ENMC European meeting: The EURO-NMD pathology working group Recommended Standards for Muscle Pathology Amsterdam, The Netherlands, 7 December 2018. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: 483-485.
3. Lim J, Eftimov F, Raaphorst J, Aronica E, van der Kooij AJ. Diagnostic value of additional histopathological fascia examination in idiopathic inflammatory myopathies. *European journal of neurology* 2019; 26: 1494-1496.
4. Uruha A, Goebel HH, Stenzel W. Updates on the Immunopathology in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2021; 23: 56.
5. Tanboon J, Inoue M, Saito Y *et al.* Dermatomyositis: Muscle Pathology According to Antibody Subtypes. *Neurology* 2021.
6. Olivier PA, De Paepe B, Aronica E *et al.* Idiopathic inflammatory myopathy: Interrater variability in muscle biopsy reading. *Neurology* 2019; 93: e889-e894.
7. Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, Nishino I. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? *Current opinion in neurology* 2020; 33: 590-603.
8. Kabeya Y, Okubo M, Yonezawa S *et al.* Deep convolutional neural network-based algorithm for muscle biopsy diagnosis. *Lab Invest* 2021.
9. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Derfoul A *et al.* Machine learning algorithms reveal unique gene expression profiles in muscle biopsies from patients with different types of myositis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1234-1242.
10. Amici DR, Pinal-Fernandez I, Christopher-Stine L, Mammen AL, Mendillo ML. A network of core and subtype-specific gene expression programs in myositis. *Acta neuropathologica* 2021; 142: 887-898.
11. Manzano GS, Woods JK, Amato AA. Covid-19-Associated Myopathy Caused by Type I Interferonopathy. *The New England journal of medicine* 2020; 383: 2389-2390.
12. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep* 2021; 23: 63.
13. Maramattom BV, Philips G, Thomas J, Santhamma SGN. Inflammatory myositis after ChAdOx1 vaccination. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e747-e749.
14. Finsterer J, Scorza FA. SARS-CoV-2-associated critical illness myopathy or pure toxic myopathy? *Int J Infect Dis* 2020; 101: 56.
15. Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML. PD-1 Inhibitor-associated Myopathies: Emerging Immune-mediated Myopathies. *J Immunother* 2018; 41: 208-211.
16. Mastaglia FL. The changing spectrum of drug-induced myopathies. *Acta Myol* 2020; 39: 283-288.
17. Taylor JP. Multisystem proteinopathy: intersecting genetics in muscle, bone, and brain degeneration. *Neurology* 2015; 85: 658-660.
18. Korb MK, Kimonis VE, Mozaffar T. Multisystem proteinopathy: Where myopathy and motor neuron disease converge. *Muscle Nerve* 2021; 63: 442-454.
19. De Paepe B, Velghe E, Salminen L, Toth B, Olivier P, De Bleecker JL. Diagnostic muscle biopsies in the era of genetics: the added value of myopathology in a selection of limb-girdle muscular dystrophy patients. *Acta Neurol Belg* 2021; 121: 1019-1033.

## **Dr. Viola C. Altmann, revalidatie arts Klimmendaal Arnhem**

### Gangbeeld analyse -rol in diagnostiek bij neuromusculaire ziekten

Het oorspronkelijke doel en een nieuwe toepassing van gangbeeld analyse.

#### *Inhoud presentatie:*

- Wat is gangbeeld analyse (GBA)
- Welke vormen zijn er
- Hoe wordt GBA traditioneel gebruikt
- Casus
- Nieuwe toepassing in diagnostiek NMZ

Klinische gangbeeldanalyse is ontwikkeld in de jaren '60 voor planning en evaluatie van behandeling ter verbetering van het lopen.<sup>1,2</sup> Aanvankelijk bij patiënten met doorgemaakte poliomyelitis, en in de loop van de jaren is de toepassing uitgebreid naar andere diagnosegroepen zoals andere neuromusculaire ziekten en cerebrale parese. Voorafgaand aan het vastleggen van het looppatroon wordt een gestandaardiseerd lichamelijk onderzoek gedaan om de stoornissen, verminderde spierkracht, verminderde passieve bewegingsmogelijkheid en/ of verminderde coördinatie in kaart te brengen. Bij de analyse van het looppatroon wordt vervolgens beschouwd wat de impact van de gevonden stoornissen op het looppatroon is.<sup>3</sup>

De term klinische gangbeeldanalyse wordt gebruikt voor diverse methoden van systematische registratie en interpretatie van het lopen, variërend van een gestandaardiseerde video opname van het lopen in één of meerdere vlakken tot uitgebreide, geïnstrumenteerde analyse in een bewegingslaboratorium met spieractivatieregistratie (EMG-registratie), kinematica (registratie van gewrichtshoeken) en kinetica (registratie van grondreactiekracht, berekening van gewrichtsmomenten).<sup>4,5,6</sup>

In het bewegingslaboratorium van Klimmendaal in Arnhem wordt gebruik gemaakt van dit laatste, met 3D camera's (Vicon), en Force Plates (AMTI) voor kinematica (gewrichtshoeken) en kinetica (krachten die op een gewricht worden uitgeoefend).

Cruciaal bij klinische Gangbeeldanalyse is de interpretatie van de verkregen data, die uiteindelijk leidt tot een behandeladvies.<sup>7</sup> Om systeem aan de brengen in de interpretatie, kan een indeling worden toegepast waarin onderscheid wordt gemaakt tussen primaire afwijkingen, secundaire afwijkingen en compensaties.<sup>3</sup> Primaire afwijkingen zijn daarbij die afwijkingen die een directe impact hebben op het lopen, door bijvoorbeeld instabiliteit in de standfase op één been of verminderde klaring (loskomen van de voet van de grond) in de zwaai fase te veroorzaken. Secundaire afwijkingen zijn afwijkingen die zonder uitzondering voortvloeien uit een primaire afwijking en die verdwijnen als de primaire afwijking wordt gecorrigeerd. Een voorbeeld hiervan is knie flexie in de standfase bij een extensie beperking van de heup, terwijl de passieve range of motion van de knie in het lichamelijk onderzoek normaal is. Compensaties zijn strategieën die worden toegepast om de impact van primaire afwijkingen op het lopen zo veel mogelijk te beperken. Hierin is variatie mogelijk. Een voorbeeld is een compensatie voor verminderde voetheffing door zwakte van de enkel dorsaalflexoren die een impact heeft op de klaring in de zwaai fase. Klaring kan dan toch tot stand komen, onder andere door een toename van heup- en knieflexie, maar ook door een abductie beweging in de heup, of door een tenenstand in het standbeen.

Behandeling dient gericht te zijn op de primaire afwijkingen. Secundaire afwijkingen en compensaties verdwijnen vanzelf als de primaire stoornis adequaat wordt behandeld.

Bij de patiënt in deze presentatie is gangbeeld analyse gebruikt voor een nieuwe toepassing. Door interpretatie van wat de primaire afwijking is met impact op het lopen, te onderscheiden van secundaire afwijkingen en compensaties, is richting gegeven aan de diagnostiek van het onderliggende ziektebeeld.

### Take home message

De klachten van een patiënt zijn niet altijd het directe gevolg van een primair probleem dat wijst op een onderliggende aandoening. Als klachten vooral aanwezig zijn tijdens het lopen, kan in de diagnostische fase gangbeeldanalyse worden ingezet om het primaire probleem te achterhalen, zodat diagnostiek naar en behandeling van het onderliggende ziektebeeld korter en efficiënter zijn.

### Referenties

1. The Lancet, obituary to Jacquelin Perry, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60916-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60916-2)
2. J. Perry. Gait Analysis. Normal and Pathological Function. SLACK Incorporated. Thorofare, New Jersey, USA 1992.
3. Zorgvraag formuleren. In: Brehm M. en Nollet F. Beenorthesen bij neuromusculaire aandoeningen. 1<sup>e</sup> dr. Hfdst 4. Amsterdam: Reed Business;2014. p. 47-130.
4. Nonnekes et al. Neurological disorders of gait, balance and posture: a sign-based approach. Nat Rev Neurol. 2018 Mar;14(3):183-189. doi: 10.1038/nrneurol.2017.178.
5. Nonnekes & Bloem. Signaleren en interpreteren van afwijkend looppatroon. Symptoomgeoriënteerde benaderingswijze bij loopstoornissen . Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2686
6. Richtlijnen database Federatie Medisch Specialisten. [https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/spastische\\_cerebrale\\_parese\\_bij\\_kinderen/diagnostiek\\_van\\_cerebrale\\_parese/geinstrumenteerde\\_gangbeeld\\_analyse\\_bij\\_cp.html](https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/spastische_cerebrale_parese_bij_kinderen/diagnostiek_van_cerebrale_parese/geinstrumenteerde_gangbeeld_analyse_bij_cp.html). Geraadpleegd op 2 januari 2022.
7. Noonan KJ, Halliday S, Browne R, O'Brien S, Kayes K, Feinberg J. Interobserver variability of gait analysis in patients with cerebral palsy. J Pediatr Orthop 2003;23:279-87.

# SCREENING EN BEHANDELING VAN CARDIALE BETROKKENHEID BIJ NMZ

**Dr. Anneke J. van der Kooi en Dr. Frederik van den Heuvel**

Afdeling neurologie, Amsterdam UMC, locatie AMC en afdeling cardiologie, Radboud UMC, Nijmegen (a.j.kooi@amsterdamumc.nl en frederik.vandenheuvel@radboudumc.nl)

## Het hart

Het hart heeft een pompfunctie in het cardiovasculaire systeem van het lichaam. Bij een volwassen persoon stroomt er elke minuut ongeveer 5 liter bloed door het hart. Het gespecialiseerde systeem van elektrische impulsvorming en geleiding verzorgt de perfect gecoördineerde contractie van boezems en kamers, zodat het hart als een efficiënte pomp functioneert. De timing van contractie van de verschillende delen wordt verzorgd door het afwisselen van snelle en trage geleiding. Allereerst wordt in de sinusknoop (gelegen in de rechter boezem) een contractiele stimulus gegenereerd en via directe geleiding door aangrenzende hartspiervezels doorgegeven, waardoor de excitatiegolf zich snel kan verspreiden. De beide boezems worden geactiveerd (op het ECG zichtbaar dan P-top) en dragen bij aan de vulling van de kamers. De boezems zijn elektrisch geïsoleerd van de kamers, op een groep traag-geleidende cellen na, gekend als de atrioventriculaire knoop (AV knoop). De vertraging van impulsgeleiding die hier optreedt, zorgt ervoor dat bloed vanuit de boezems in de kamers kan gepompt worden vooraleer deze contraheren. De periode van vertraging van de prikkelvoortgeleiding in de AV knoop is zichtbaar als het interval tussen P-top en start van het QRS op het ECG (PQ tijd). Daarna worden de beide kamers geactiveerd. Aangezien de linker kamer (die de systeem circulatie van hogere drukken bedient) beduidend meer spiermassa bevat dan de rechter, zal de elektrische prikkel de linker kamer veel later activeren dan de rechter kamer, wat hemodynamisch ongunstig is. Er is echter een geleidingssysteem dat de prikkel met hoge snelheid tot diep in de beide kamers geleidt zodat beide kamers snel en synchroon worden geactiveerd (zichtbaar als het smalle QRS op het ECG). Dit systeem heet het His-Purkinje systeem en bestaat uit de bundel van His, de linker en rechter bundeltak en de Purkinje vezels. De repolarisatie van de kamers veroorzaakt een T-top op het ECG. Vertraging van de geleiding in de snel geleidende structuren is vaak zichtbaar op het ECG als verlenging van PQ tijd, of verlenging QRS duur.

Activatie van de hartspier leidt tot een toename van calcium in de hartspiercel wat nodig is voor het samentrekken (contractie) van de hartspier. De contractiele eiwitten, actine en myosine, gaan een interactie aan en schuiven tijdens de contractie in elkaar waardoor verkorting van de spier optreedt. De energie die noodzakelijk is voor de spiercontractie wordt geleverd door ATP. De linkerkamer met een wanddikte van 6-11 mm pompt bloed door de aorta naar de grote circulatie, de rechterkamer met een wanddikte van +/- 3 mm, pompt bloed via de arteria pulmonalis door de longcirculatie. Daarbij voorkómen hartkleppen dat het bloed terugstroomt naar de boezems. De klep tussen het rechterboezem en het rechterventrikel wordt tricuspidalisklep genoemd. De hartklep tussen het linkerboezem en het linkerkamer heet de mitralisklep. Deze atrioventriculaire kleppen zijn via peesdraden (chordae tendinae) verbonden aan de papillaire spieren van het myocard. Bij contractie van de kamers verhinderen deze spiertjes het doorslaan van de kleppen als de kamerdruk toeneemt. De halvemaanvormige kleppen (pulmonalisklep en aortaklep) slaan dicht door verandering van de drukverhoudingen, dus bij omkering van de bloedstroom.

## *Hartfalen*

Een verminderde pompfunctie van het hart leidt tot een afname van het hartminuutvolume.

Als de pompfunctie van het hart vermindert zullen er hemodynamische en neurohormonale compensatiemechanismen in werking treden om aan de metabole behoeften van het lichaam te kunnen voldoen. Een verhoogde vullingsdruk van het hart (door renale water- en zoutretentie) leidt tot een verhoogde rek van de hartspiervezels met als gevolg een toename van de contractiekracht van het hart (Frank-Starling mechanisme). Hierbij treedt echter een verhoging van de vullingsdrukken op waardoor de ventrikel dilateert, en de wandspanning stijgt. Tegelijkertijd treedt ook hypertrofie van de ventrikelwand op. Sympathische zenuwactiviteit leidt tot een toename van de hartfrequentie (chronotroop effect), een verbetering van de contractiliteit van het ventrikel (positief inotroop effect) en vasoconstrictie. Het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) en vasopressine leiden enerzijds tot vasoconstrictie en dus tot verhoging van de perifere weerstand in het lichaam, en anderzijds tot water- en zoutretentie. Het atriaal natriuretisch peptide (ANP) en het  $\beta$ -type natriuretisch peptide (BNP) worden in verhoogde mate geproduceerd door een toename in het intravasculaire volume, met als gevolg een toename van de atriale wandspanning en volumebelasting van de ventrikel. Deze stoffen zijn erop gericht om een te sterke vasoconstrictie en water- en zoutretentie tegen te gaan. Op de lange duur hebben de compensatie mechanismen een negatief effect doordat het zuurstofverbruik van de hartspier toeneemt. Klinische verschijnselen van hartfalen treden op als de compensatiemechanismen op den duur tekortschieten of averechts gaan werken.

#### *Ritme en geleidingsstoornissen.*

Elk ritme waarbij de prikkelvorming buiten de sinusknop ontstaat of waarbij niet-fysiologische afwijkingen in de frequentie of regelmaat van het sinusritme optreden, kan als ritmestoornis (aritmie) worden gedeut. Gewoonlijk is de hartslag bij volwassenen tussen de 50 en 100 slagen per minuut. We spreken van een tachycardie als het hart sneller slaat dan 100 slagen per minuut, en van een bradycardie bij minder dan 50 slagen per minuut. Een frequentie van 100 tot 200 slagen per minuut is normaal bij inspanning, emotie of koorts terwijl een frequentie lager dan 50 per minuut in de slaap gebruikelijk is. Ritme kunnen asymptomatisch zijn, maar ook aanleiding geven tot een veelheid aan klachten. Klachten die kunnen duiden op een ritmestoornis zijn onder andere een bonkend gevoel op de borst, acute duizeligheid, syncope en plotse hartdood. We maken onderscheid tussen boezem en kamer ritmestoornissen. Boezem ritmestoornissen zijn meer “goedaardig” maar kunnen wel voor klachten zorgen. Kamer ritmestoornissen zijn meer “kwaadaardig” en kunnen leiden tot plotse hartdood, shock of syncope.

*Bradycardie.* Bradycardie kan zich uiten door een trage hartslag of door “pauzes” in de hartslag. De oorzaak kan liggen in de sinusknop of het geleidingssysteem, zoals het sick-sinussyndroom of AV geleidingsstoornis. Bij een sinusknopdysfunctie of totaal AV blok, kunnen er ter plaatse of elders in het hart elektrische signalen opgewekt worden die ervoor zorgen dat het hart blijft kloppen. Het ritme dat dan ontstaat, zal trager zijn dan een normaal sinusritme en wordt escape-ritme genoemd. Bradycardieën veroorzaken niet altijd ernstige klachten, hoewel door de trage hartslag de bloeddruk soms daalt zodat de hersenen niet voldoende bloed krijgen. De patiënt kan dan duizelig worden of zelfs het bewustzijn verliezen (syncope).

*Tachycardie.* Boezemfibrilleren is de meest voorkomende hartritmestoornis en wordt gekenmerkt door een chaotische elektrische activiteit in de boezems. De AV-knoop laat bij atriumfibrilleren slechts een deel van de prikkels door naar de hartkamers, zodat een onregelmatige hartactie

ontstaat met een frequentie van meestal tussen de 120-180 slagen per minuut. Bij boezemflutter is er sprake van een atriaal re-entry circuit met een frequentie van 300 slagen per minuut. Daarvan wordt de helft (150 s/min) voortgeleid naar de hartkamer (2:1 geleiding), zodat de polsfrequentie 150 s/min bedraagt. De aanvallen gaan aanvankelijk spontaan over (paroxysmaal boezemflutter, of -fibrilleren), later worden ze meer hardnekkig (persisterend boezemflutter of -fibrilleren). Tenslotte zijn ze niet meer op te heffen (permanent boezemfibrilleren). Klachten die kunnen samenhangen met boezemfibrilleren zijn hartkloppingen, duizeligheid en verminderde inspanningstolerantie. Andere soorten boezemritmestoornissen zijn sinustachycardie, AV-nodale re-entry tachycardie, AV re-entry tachycardie en Wolff-Parkinson-White-Syndroom (WPW-syndroom).

*Kamertachycardieën.* Bij deze aritmieën is er sprake van een afwijkende excitatie en contractie in de hartkamers. Door een verhoogde frequentie waarmee de kamers samentrekken, hebben ze minder tijd om zich met bloed te vullen en leidt dit tot een verminderde uitstroom van bloed uit de ventrikels en afname van de zuurstofvoorziening van het lichaam.

Kamerfibrilleren kan ontstaan doordat een kamertachycardie ontaardt, maar meestal ontstaat het geheel onverwacht. Bij kamerfibrilleren is de frequentie nog hoger en verloopt de contractie asynchroon, waardoor de bloeditstroom tot bijna nul afneemt. De patiënt raakt daardoor bewusteloos, wordt helemaal bleek, en er is geen pols meer te voelen. Kamerfibrilleren is binnen een paar minuten dodelijk, maar de patiënt kan nog gered worden als tenminste onmiddellijk met hartmassage wordt begonnen en cardioversie wordt toegepast.

### **Cardiologische onderzoeks- en behandelingsmethoden**

#### Onderzoek

*ECG:* bij het standaard twaalf-kanaals ECG wordt de prikkelgeleiding vanuit verschillende richtingen vastgelegd. Dit geeft informatie over de hartfrequentie, de geleidingstijden in de verschillende delen van het hart, en het geeft een indruk van de aanwezige spiermassa. Nog dagelijks worden er nieuwe toepassingen ontdekt: zo kan het ECG bij bepaalde genetische ionkanaal ziekten suggereren welk gen is aangedaan.

*Holteronderzoek:* bij een Holteronderzoek wordt het ECG (3 kanaals) gedurende 24 uur of langer op een bandje of digitaal opgeslagen en vervolgens uitgelezen en geanalyseerd. Een Holter kan gebruikt worden om afwijkingen op te sporen die de patiënten dus minstens 1x in die 24-uur moeten hebben gehad. De waarde wordt beperkt doordat er vaak sampling error is (net die dag geen klachten of afwijkingen). In sommige gevallen kan men 2-7 dagen registreren. Het is vrij arbeidsintensief onderzoek, niet erg gevoelig maar wel zeer specifiek zeker als de patiënt ook klachten heeft gehad tijdens de Holter.

*Onderhuidse hartmonitor (Reveal®):* een Reveal is een klein apparaatje ter grootte van een USB stick dat met een eenvoudige ingreep is in te brengen vlak onder de huid. Het registreert gedurende 3 jaar het hartritme en maakt opnames bij bijzonderheden. De patiënt kan het ook zelf activeren bij klachten of na een wegraking.

*Elektrofysiologisch onderzoek (EFO):* Een elektrofysiologisch onderzoek (EFO) is een invasief onderzoek waarbij een hartritmestoornis wordt opgewekt en onderzocht, om nauwkeurig informatie te krijgen over de ritmestoornis. Zo kan bepaald worden welke ritmestoornis aanwezig is en waar de ritmestoornis in het hart ontstaat. Tevens kan een EFO gebruik worden om de geleidingstijden invasief te meten. De meest gebruikte maat hiervoor is de HV tijd. De HV tijd is de tijd die de impuls

nodig heeft om van de Hisbundel (H) tot de ventrikel (V) te komen. Deze HV tijd zegt iets over het distale geleidingssysteem. Een HV tijd boven de 70ms beschouwen we als een gestoorde distale geleiding.

*Echocardiogram:* ultrageluid onderzoek van de hartspier, waarbij bewegingen hartspier en kleppen en bloedstroom in beeld wordt gebracht. Een echo geeft gedetailleerde beschrijving van hartspierfunctie (bijvoorbeeld: systolische en diastolische functie), volumina (bijvoorbeeld: diameter en dikte van de kamers, grote van de boezems) en klepfuncties. Op het echo zichtbare afwijkingen treden vaak pas later in de ziekte op, dus bij dit onderzoek moet er al substantiële schade hebben plaatsgevonden voordat het zichtbaar wordt. Een echo kan met name goed aangeven dat er iets aan de hand is, zoals bijvoorbeeld een verminderde linker ventrikel ejectie fractie, maar geeft niet de oorzaak hiervan. Het betreft eenvoudig onderzoek, met hoge betrouwbaarheid en gevoeligheid voor de meeste cardiologische afwijkingen, maar is voor sommige zaken zeer ongevoelig.

*Cardiale MRI:* Cardiale MRI kan zeer nauwkeurig de volumina, wanddikte en functie van de hartkamers in beeld brengen. Ook kan er gekeken worden naar de oorzaak van eventuele afwijkingen. Dit noemen we weefsel karakterisatie. Met gadolinium contrast kunnen we kijken naar gebieden in het hart waar na een bepaalde tijd nog “late contrast aankleuring” is, dit komt goed overeen met fibrose. Fibrose kan een ischemisch patroon hebben (bijvoorbeeld een doorgemaakt myocardiinfarct) of een non-ischemisch patroon (bijvoorbeeld: in het kader van neuro-musculaire ziekten of een doorgemaakt myocarditis) hebben. Tevens kunnen we met nieuwe mapping technieken specifiek naar een deel van de hartspier kijken met T1 en T2 gewogen opname. T1 opname zeggen iets over de aanwezigheid van fibrose, vet of andere eiwitten (bijvoorbeeld: amyloïd en glycogeen) die kunnen stapelen in het hart. T2 gewogen opname zeggen iets over de aanwezigheid van oedeem. Zo kunnen we middels contrast en mapping technieken meer specifiek iets zeggen over de oorzaak van bijvoorbeeld een verminderde systolische linker ventrikel functie.

*Andere beeldvorming:* perfusie van de hartspier kan worden afgebeeld met gelabelde tracers (Thallium, Technetium) doorgaans om obstructief coronairlijden op te sporen. Dit noemen we een SPECT scan. Tevens kan er perfusie onderzoek worden gedaan middels “stress” MRI. Door middel van een CTangio coronairen kunnen op een non-invasieve manier de coronairen worden afgebeeld.

*Biochemie:* Specifieke hartspiermarkers kunnen verval van myocyten aantonen (troponine I, troponine T) of toename van de wandspanning laten zien (B type Natriuretisch Peptide: BNP of nt-pro BNP). De laatste is zeer gevoelig om hartfalen op te sporen. De BNP / nt-pro BNP bloedspiegels zijn goed gecorreleerd met de klinische ernst van het hartfalen en zijn ook prognostisch belangrijk.

## **Behandeling**

### **Bradycardie**

Bij een (symptomatische) bradycardie door geleidingsstoornissen is implantatie van een pacemaker vaak de beste oplossing. Cardiologen moeten zich verzekeren dat de patiënt aan bepaalde criteria (zie richtlijn: 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy) voor pacemaker voldoet alvorens tot implantatie over te gaan. De strategie is niet voor alle neuromusculaire ziekten gelijk. Zo is de geleidingsstoornis bij myotone dystrofie vaak progressief en kan er bij klachten suspect voor aanvallen van bradycardie en geleidingsvertraging op het ECG tot pacemakerimplantatie over te gaan.

*Boezemfibrilleren of -flutter.*



Patiënten met van atriumfibrilleren of -flutter dienen te worden beschermd tegen stollingsvorming in de boezem. Antistolling kan middels nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) die veiliger en even effectief zijn als de vitamine K antagonist (bijvoorbeeld: acenocoumarol). Middelen als propafenon, flecaïnide of disopyramide moeten voorzichtig worden toegepast gezien de vaak onderliggende geleidingstoornissen bij neuromusculaire ziekten. Bij patiënten met een atriumfibrilleren of -flutter kan door het aanbrengen met een katheter van een klein litteken in de boezem (ablatie) de elektrische activiteit worden geblokkeerd zodat zich geen aanvallen meer voordoen. Voor een ablatie is verwijzing naar een cardiologisch centrum voor ritmestoornissen nodig.

#### *Kamertachycardieën.*

In tegenstelling tot wat eerder werd gedacht, begint duidelijk te worden dat patiënten met een neuromusculaire ziekte ook (vaak dodelijke) kamertachycardieën kunnen ontwikkelen. Het is belangrijk om te beseffen dat dit bij bepaalde neuromusculaire ziekten kan gebeuren, onafhankelijk van de ernst van het neuromusculaire beeld. Wanneer kamertachycardieën worden vermoed dient uitgebreid onderzoek plaats te vinden middels Holter, ECG, EFO, echo en/of cardiale MRI. Daar zal worden geprobeerd de oorsprong van de kamertachycardie op te sporen en de abnormale vezels daar uit te schakelen (ablatie), of een defibrillator (ICD) te implanteren. Behandeling met medicijnen (bèta blokkers) kan de kans op acute hartdood door ventrikelfibrilleren verlagen.

#### Gestoorte linker kamer functie

De behandeling van verlaagde systolische linker ventrikel (LV) functie (systolisch hartfalen vaak gedefinieerd als een LV ejectie fractie (LVEF) < 50%) is in deze patiëntengroep nog weinig onderzocht. De behandeling is gebaseerd op inzichten verkregen bij patiënten met systolische hartfalen met symptomen van hartfalen. Bij dergelijk patiënten zijn vooral de ACE remmers / angiotensine receptor blokkers, bètablokkers en mineralocorticoid receptor antagonist effectief. Deze middelen ze verlagen de mortaliteit en verbeteren ook de geometrie en functie van de linker kamer. Tegenwoordig worden de nieuwe effectieve hartfalen middelen angiotensine-receptor neprilysine-inhibitor (ARNI) en sodium-glucose cotransporter-2 inhibitoren (SGLT2 remmer) ook vaak voorgeschreven. Een ARNI vervangt dan de plaats van de ACE remmers / angiotensine receptor blokker. Een SGLT2 remmer is van origine een oraal antidiabeticum maar is ook een zeer effectieve hartfalen medicijn ook bij patiënten die geen diabetes hebben. Deze nieuwe middelen zijn vaak niet specifiek getest bij patiënten met neuromusculaire ziekten.

In het algemeen is de aanbeveling om een verminderde systolische LV functie zonder symptomen ook te behandelen met een ACE remmer en eventueel een bètablokker indien dat pulmonaal verdragen wordt.

In geval van een LVEF < 35% ondanks optimale medicamenteuze therapie en met een breed QRS op het ECG kan cardiale resynchronisatie therapie (CRT) overwogen worden. Dit betreft een pacemaker die zowel de linker als de rechter hartkamer kan stimuleren zodat het hart weer synchron contraheert.

#### **Hartaandoeningen bij neuromusculaire ziekten**

Onder neuromusculaire ziekten wordt een groep van aandoeningen van de motorische voorhoorncellen, de neuromusculaire overgang, de perifere zenuwen en/of de spier verstaan.

Vooral bij de aandoeningen van de spieren (myopathieën) kan sprake zijn van betrokkenheid van het hart, wat in veel gevallen de directe of indirecte doodsoorzaak is.

Er bestaan verworven en aangeboren myopathieën. Tabel 1 geeft een overzicht van de verschillende spieraandoeningen met de frequentie van voorkomen en de aard van hartbetrokkenheid.

Belangrijk, onderstaande betreffen algemene aanbevelingen. Er dient altijd de meest recente richtlijn gevolgd te worden in goed overleg met de behandelend cardioloog en patiënt zelf. Een goed overzicht van cardiale betrokkenheid van de verschillende neuromusculaire ziekten kan gevonden worden in de Amerikaanse richtlijnen (2017: Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases). Tevens dienen de Europese richtlijnen (t.a.v. hartfalen, pacemaker/ICD indicaties, tachycardieën enz) van de European society of cardiology (ESC) gevolgd te worden. Deze richtlijnen zijn te vinden op <https://www.escardio.org/Guidelines>

*Adviezen t.a.v. follow-up:*

*Duchenne spierdystrofie (DMD):*

- ≤10 jaar oud: ECG + echo elke 2 jaar
- >10 jaar oud of cardiale symptomen: ECG + echo elk jaar
- bij LVEF < 50%: ook laagdrempelig Holter onderzoek bij klachten
- Cardiale MRI tussen 16 – 18 jaar (vaak is cardiale MRI op latere leeftijd niet meer mogelijk)

Het ECG is bijna altijd afwijkend (hoge R top in V1-2 met pathologische q vorming in laterale afleidingen). De prognose wordt vooral bepaald door afwijkingen in de hartspierfunctie (LVEF). Bij afwijkingen op echo is er een duidelijk verhoogde kans op progressie naar ernstig en lethaal hartfalen. Kameraritmieën komen veelvuldig voor bij patiënten met een LVEF < 35%. Er zijn enkele studies gedaan die lieten zien dat de ACE remmer perindopril bij jongens met Duchenne de verslechtering van LV functie kon tegengaan en goed werd verdragen.

*Aanbeveling:* standaard hartfalen therapie, bestaande uit ACE remmer (vanaf 10<sup>de</sup> levensjaar) en laagdrempelig beta-blokkers (of carvedilol) wordt sterk aangeraden. Deze medicatie dient te worden gestart bij de eerste afwijkingen op echo, maar kunnen ook in pre- fase worden overwogen. Tevens dienen de Europese hartfalen richtlijnen gevolgd te worden.

*Becker spierdystrofie (BMD):*

- >10 jaar oud: ECG + Echo elke 2 jaar
- bij LVEF <50% of aritmie: jaarlijks ECG + Echo + laagdrempelig Holter monitoring bij klachten
- Laagdrempelig Cardiale MRI overwegen

De potentieel gunstig effect van ACE remmers is niet onderzocht in deze populatie, maar standaard hartfalen therapie bestaande uit ACE remmer en bèta-blokkers wordt sterk aangeraden. Harttransplantatie kan worden overwogen in gemotiveerde, ambulante patiënten met een relatief goede neuromusculaire prognose.

*DMD/BMD draagsters:*

- >16 jaar oud: ECG + Echo elke 5 jaar
- bij afwijkingen of symptomen: frequenter screenen
- Bij een niet diagnostische echo laagdrempelig cardiale MRI.

Cardiomyopathie kan de enige uiting zijn van draagsterschap. Bij asymptomatische patiënten met een verminderde LVEF is ook ACE remming aangeraden. In sporadische gevallen is er sprake van ernstig hartfalen waarvoor een harttransplantatie geïndiceerd kan zijn. In de meeste gevallen leidt de cardiomyopathie niet tot sterke vermindering van de levensverwachting.

#### *Myotone dystrofie type 1 (DM1):*

- jaarlijks ECG vanaf het moment van diagnose
- Holter onderzoek en echo cor elke 2 tot 5 jaar (advies elke 3 jaar)
- bij afwijkingen frequenter analyse
- bij symptomen van ritmestoornissen: Holter onderzoek en/of EFO
- echo bij het vaststellen van de diagnose congenitale myotone dystrofie
- I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen

De belangrijkste bevindingen zijn ritme- en geleidingsstoornissen met een verhoogd risico op plotse dood. Bij symptomatische of progressieve geleidingsstoornissen wordt geadviseerd een pacemaker te implanteren. Plotse dood wordt echter ook bij een deel van patiënten met een pacemaker gezien, waarschijnlijk door kamertachycardiën. Een ICD is geïndiceerd bij patiënten die kamerfibrilleren hebben overleefd of een voorgeschiedenis hebben van hemodynamisch onstabiele kamertachycardie. ICD therapie ter primaire preventie wordt geadviseerd bij een ejectie fractie <35%, wat bij DM1 zelden het geval is. Het is nog onduidelijk welke DM1 patiënten een hoog risico lopen op kamerfibrilleren en dus voordeel hebben van profylactische ICD therapie. Boezemfibrilleren komt ook veelvuldig voor en dient te worden behandeld met antistolling en anti-aritmica.

In geval van een PR tijd > 240ms en/of QRS > 120ms dient laagdrempelig een EFO gedaan te worden. Indien de HV tijd > 70ms is er een indicatie voor een pacemaker implantatie.

#### *Myotone dystrofie type 2 (DM2):*

- jaarlijks ECG vanaf het moment van diagnose
- Holter onderzoek en echo cor elke 2 tot 5 jaar
- bij afwijkingen of symptomen: frequenter screenen
- I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen

Bij DM2 is er minder vaak sprake van cardiale betrokkenheid en derhalve kan een echo en een Holter soms om de 5 jaar gedaan worden.

#### *Congenitale spierdystrofie (MDC):*

- bij MDC1A, MDC1C en Fukuyama spierdystrofie frequente controle middels ECG en echo, met name preoperatief of bij klinische verschijnselen
- geen cardiale betrokkenheid bij Ullrich congenitale spierdystrofie
- I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen

#### *X-linked Emery-Dreifuss spierdystrofie (EDMD1/emerinopathie)*

- jaarlijks ECG + Holter monitoring
- Echo elke 5 jaar vanaf moment van diagnose
- bij draagsters jaarlijks ECG vanaf moment van diagnose. Bij afwijkingen frequenter

- controleren
- I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen

Pacemakers dienen te worden overwogen in het geval van (asymptomatische) sinus knoop dysfunctie of AV geleidingsstoornissen. Pacemakers zijn vaak nodig op een leeftijd van gemiddeld 30 jaar (range 14–44). Als patiënten eenmaal een pacemaker hebben, lijkt de incidentie van plotse hartdood laag. Echter, boezemtachycardieën en boezemparalyse verhogen het risico op trombo-embolieën. In geval van atriumfibrilleren of -flutter dient derhalve altijd een NOAC gegeven te worden.

*Laminopathieën (autosomal dominant EDMD (EDMD2) en LGMD1B):*

- jaarlijks ECG + Holter onderzoek vanaf diagnose. Echo elke 2 jaar
- bij afwijkingen jaarlijks ECG + Echo + Holter onderzoek en/of EFO
- bij symptomen van ritmestoornissen: Holter onderzoek en/of EFO
- I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen

Bij deze groep (*Laminopathieën*) lijkt plotse dood een zeer belangrijke doodsoorzaak te zijn, die niet wordt voorkomen door een gewone pacemaker. Er zijn aanwijzingen dat plotse dood wordt veroorzaakt door kamertachycardieën, die in principe te behandelen zijn door een ICD. Non-sustained ventriculaire tachycardieën, LV ejectie fractie < 45%, mannelijk geslacht en non-missense mutaties zijn predisponerende factoren voor kamertachycardieën. Bij tekenen van LV dysfunctie wordt behandeling met bèta-blokker en/of ACE remmer geadviseerd. Het risico op kamerritmestoornissen bij laminopathieën kan geschat worden met de volgende risico calculator: <https://lmna-risk-vta.fr/>

*Limb girdle spierdystrofieën (LGMD's):*

- LGMD 1B als in EDMD2 (zie hierboven)
- sarcoglycanopathieën (LGMD2C-F/R3-6)
  - o ECG + echo elke 2 jaar vanaf moment van diagnose
  - o bij afwijkingen of symptomen: jaarlijks ECG + echo + Holter
- LGMD 2I/R9 (FKRP mutaties en LGMD2M (fukutin mutaties)
  - o ECG + Echo elke 2 jaar vanaf moment van diagnose
  - o bij afwijkingen of symptomen: jaarlijks ECG + Echo
- caveolineopathie: kans op familiale hypertrofische cardiomyopathie, plotse dood, en lang QT syndroom. Screening bij diagnose en daarna.
- overige LGMD vormen lage kans, screenen bij diagnose en laagfrequent daarna
- I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen

*Myofibrillaire myopathieën (accumulatie van myofibrillaire degradatie productie bij mutaties in genen coderend voor desmine, alfa B crystalline, filamine C, ZASP) :*

- als bij laminopathieën (zie hierboven)

*Facio scapulo humerale spierdystrofie (FSHD):*

- ECG + ECHO bij diagnose, daarna op indicatie

Belangrijke cardiale betrokkenheid is hierbij zeldzaam.

*Metabole myopathieën:*

- lysosomale glycogenose (Pompe/glycogeenstapelingsziekte type II):
  - ECG ten minste 1x
  - Echo bij abnormaal ECG, cardiale klachten of verschijnselen.
  - I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen
- Danon (LAMP2 deficiëntie):
  - ECG en Echo ten tijde van diagnose en 2-jaarlijks, vaker i.g.v. afwijkingen.
  - I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen
- Primaire mitochondriale stoornissen
  - ECG en Echo ten tijde van diagnose en elke 2-5 jaar
  - I.g.v. LVEF < 50% laagdrempelig cardiale MRI overwegen
  - In geval van palpitaties, PR tijd < 120ms of delta golf: laagdrempelig holter / EFO

Bij primaire mitochondriale stoornissen wordt met name linker ventrikel hypertrofie of het voorstadium hiervan (concentrische remodeling) gezien. Indien er aanwijzingen zijn voor cardiale betrokkenheid van de primaire mitochondriale stoornissen dient gestart te worden met een ACE remmer en beta blokker.

*Idiopathische inflammatoire myopathie (myositis excl IBM):*

- ECG en troponine bepaling (T en I bij voorkeur) bij elke patiënt, i.g.v. cardiale klachten, troponine stijging (>100) en ECG afwijkingen verwijzing naar een cardioloog.  
Cardiale afwijkingen treden bij ongeveer 20% van de patiënten met een IIM op. Vaak zijn dit asymptomatische bevindingen waarvan het klinisch en prognostisch belang niet altijd even duidelijk is. Let op: bij een verhoogd CK kan er een kruis reactie ontstaan met het troponine T dat dan vals verhoogd is. Bepaald in dit geval een troponine I.

### **Cardiale betrokkenheid bij het Guillain Barre syndroom.**

Bij het Guillain-Barré syndroom (GBS) kan naast het perifere somatische zenuwstelsel ook het perifere autonome zenuwstelsel zijn aangedaan, wat levensbedreigend kan zijn. Autonome disfunctie bij GBS kan zich zeer divers manifesteren en komt voor bij ongeveer twee-derde van de patiënten. Meestal uit het zich in ritmestoornissen, geleidingstoornissen en/of bloeddruk variabiliteit. Daarnaast kunnen myocardiale betrokkenheid, variërend van asymptomatische myocarditis tot hartfalen ("stunned heart"/Takatsubo cardiomyopathie) en een acuut coronair syndroom optreden. Langdurig aanwezige sinus tachycardie is de meest beschreven cardiovasculaire bevinding. Het tijdig constateren en zo nodig behandelen van autonome disfunctie, bijvoorbeeld met een (tijdelijke) pacemaker in geval van ernstige geleidingsstoornissen / bradycardie, is dan ook van groot belang. Meestal wordt autonome disfunctie bij GBS patiënten beschreven in combinatie met al aanwezige, ernstige zwakte met respiratoire insufficiëntie. Autonome klachten kunnen echter ook voorafgaan aan het ontstaan van de zwakte. Daarom wordt aangeraden om bij iedere GBS patiënt

met progressieve zwakte regelmatig de bloeddruk en hartfrequentie te monitoren. Als er aanwijzingen zijn voor autonome instabiliteit is IC opname wenselijk.

### **Wat te doen bij patiënten met een primaire DCM?**

Er bestaat een duidelijke relatie tussen dilaterende cardiomyopathie (DCM) en neuromusculaire ziekten. Met DCM bedoelen we een gedilateerde linker ventrikel met verminderde systolische functie. Deze kunnen geïsoleerd van elkaar of in combinatie voorkomen. Het is van belang dat bij het vinden van een DCM, zonder goede verklaring, in principe ook neurologisch onderzoek gedaan zou moeten worden. Cardiale afwijkingen kunnen soms richting geven aan het neurologische onderzoek: bij het vinden van geleidingsstoornissen dient aan Emery-Dreifuss of een Limb-Girdle 1B gedacht te worden. Bij vrouwen met een langdurige DCM die weinig progressief is kan aan draagsterschap van Duchenne gedacht worden.

### **Conclusies**

Linkerventrikel dysfunctie is het kenmerkende cardiale kenmerk in dystrofinopathieën, sarcoglycanopathieën en aandoeningen geassocieerd met mutaties in het fukutin-related protein. Het gaat veelal om een dilaterende cardiomyopathie. Standaard hartfalen therapie, bestaande uit ACE remmer en beta-blokkers wordt geadviseerd. Deze medicatie dient te worden gestart bij de eerste afwijkingen op echo, maar kunnen ook in de preklinische fase worden gestart. Harttransplantatie kan worden overwogen in gemotiveerde, ambulante patiënten met een relatief goede neuromusculaire prognose. Hypertrofische cardiomyopathie komt minder vaak voor, maar is beschreven in Danon disease,  $\alpha$ -B crystallinopathie en XMPMA, primaire mitochondriële ziekten en Friedreich ataxie.

Andere spierdystrofieën, waaronder laminopathieën, Emery-Dreifuss spierdystrofie, myofibrillaire myopathieën en myotone dystrofie, zijn geassocieerd met aritmieën. Deze patiënten dienen regelmatig gescreend te worden omdat vroege detectie en behandeling van ritme- en geleidingsstoornissen vroegtijdige dood kan voorkomen. Er zijn sterke aanwijzingen dat pacemakers onvoldoende beschermen tegen plotse hartdood in het geval van laminopathieën en DM1, wat suggereert dat kamerritmestoornissen bijdragen aan de mortaliteit. Anti aritmica hebben over het algemeen geen plaats in de behandeling van kamerritmestoornissen omdat ze negatief inotrop en pro-aritmogeen kunnen werken bij patiënten met cardiomyopathie. Daarom dient ICD implantatie worden overwogen bij deze patiënten.

Frequentie, type and implicaties van hartbetrokkenheid bij de verschillende myopathieën.

| Ziekte                           | Hartbetrokkenheid  | % van patiënten met afwijkingen            | Leeftijd  | Morbiditeit/mortaliteit                            |
|----------------------------------|--|--|---|--|
| Duchenne spierdystrofie          | ECG afwijkingen; DCM                                     | Abnormaal ECG >90%<br>Abnormale echo > 90% | Vanaf 10 jaar progressieve afwijkingen              | Hartdood in 10-20%, meestal op late tienerleeftijd |
| Becker spierdystrofie            | ECG afwijkingen; DCM                                     | Abnormaal ECG -90%<br>Abnormale echo -90%  | Variabel, kan disproportioneel zijn tov spierzwakte | Hartdood tot 50%, soms harttransplantatie          |
| Manifeste draagsters DMD/BMD     | ECG afwijkingen; DCM                                     | 20-90%                                     | Variabel, kan disproportioneel zijn tov spierzwakte | DCM bij 7-11%                                      |
| X-gebonden Emery-Dreifuss        | AV block; boezem paralyse; boezemflutter en -fibrilleren | >95%                                       | 10-39 jaar  | Frequent SCD bij patienten zonder pacemaker        |
| Myotone dystrofie type 1         | AV block; bundeltakblok, boezem flutter en fibrillatie   | Abnormaal ECG 65%                          | Variabel, meestal bij volwassenen                   | Hartdood (SCD) in 20-30%                           |
| Myotone dystrofie type 2         | AV block; boezem flutter en fibrillatie                  | Abnormaal ECG 20%                          | Volwassenen   | Sporadisch   |
| Sarcoglycanopathieën             | ECG afwijkingen, HCM en DCM                              | 20-30%                                     | niet bekend   | Onbekend, mogelijk bijdragend aan vroege dood      |
| Fukutin related proteinopathieën | ECG afwijkingen, DCM                                     | 1/3 van adult onset gevallen               | 38 jaar (range 18–58)                               | Frequent dood door hartfalen                       |
| Caveolinopathieën                | HCM, lange QT  | Case-reports                               |   |  |

|  |   |                                    |   |   |
|--|---|------------------------------------|---|---|
| MDC1C en MDC1A   | DCM   | Variabel                           | bij ernstige gevallen al op kinderleeftijd                                    | Mogelijk bijdragend aan vroege dood           |
| Laminopathieën   | AV blok; boezemparalyse; boezemflutter en -fibrilleren                              | Abnormaal ECG>95% boven de 30 jaar | 15-52 jaar  | 43% SCD<br>11% hartfalen                      |
| Myofibrillaire myopathieën (desmine, alfa B crystalline, filamine C, ZASP) | Ritme en geleidingsstoornissen, HCM en DCM  | variabel                           | Meestal bij volwassenen   | SCD, hartfalen, bijdragend aan vroege dood    |
| Fukutinopathie   | DCM   | Case reports                       |   |   |
| Danon  | HCM, DCM  |                                    | Vaak overlijden in 2 <sup>e</sup> decade                                      | Hartafwijkingen de belangrijkste doodsoorzaak |
| Glycogenosis; types II, III, IV, VII, IX                                   | ECG afwijkingen; HCM; DCM   | Afhankelijk van type               |   | Soms harttransplantatie/SCD                   |
| Ademhalings-ketendefecten  | ECG afwijkingen; HCM; DCM   | Soms als enige uiting              |   | Soms harttransplantatie                       |
| Barth syndroom   | ECG afwijkingen; HCM; DCM   | Vrijwel alle patiënten             | Vanaf de kinderleeftijd   | dood vaak op de kinder/tienerleeftijd         |
| Congenitale myopathie (central core, DCM/HCM nemaline, myosin storage)     |   | Zelden                             | Soms fataal   |   |
| Idiopathische inflammatoire myopathie (muv IBM)                            | ECG geleidingsritmestoornissen; DCM, 40%; 5% significante myocarditis; pericarditis | afwijkingen                        | In ieder stadium van de ziekte, niet gerelateerd aan de ernst van spierzwakte |   |

HCM = hypertrofische cardiomyopathie; DCM = gedilateerde cardiomyopathie; SCD = sudden cardiac death; AV = atrioventriculair



## **Referenties**

2017: Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association

2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

# NEUROMUSCULAIR NIEUWS – SPIER EN NEUROMUSCULAIRE OVERGANG

**Dr. Bas Stunnenberg, neuroloog Rijnstate Ziekenhuis**  
**Dr. Jan Groothuis, revalidatiearts Radboudumc**

## **Natural History of Facioscapulohumeral Dystrophy in Children: A 2-Year Follow-up.**

Dijkstra JN, Goselink RJM, van Alfen N, de Groot IJM, Pelsma M, van der Stoep N, Theelen T, van Engelen BGM, Voermans NC, Erasmus CE.

Neurology. 2021 Nov 23;97(21):e2103-e2113. doi: 10.1212/WNL.0000000000012882. Epub 2021 Oct 21.

## **Phase 1 clinical trial of losmapimod in facioscapulohumeral dystrophy: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and target engagement.**

Mellion ML, Ronco L, Berends CL, Pagan L, Brooks S, van Esdonk MJ, van Brummelen EMJ, Oduyungbo A, Thompson LA, Hage M, Badrising UA, Raines S, Tracewell WG, van Engelen B, Cadavid D, Groeneveld GJ.

Br J Clin Pharmacol. 2021 Apr 30. doi: 10.1111/bcp.14884. Online ahead of print. PMID: 33931884

## **Natural history, outcome measures and trial readiness in LAMA2-related muscular dystrophy and SELENON-related myopathy in children and adults: protocol of the LAST STRONG study.**

Karlijn Bouman<sup>1,2</sup>, Jan T Groothuis<sup>3</sup>, Jonne Doorduyn<sup>4</sup>, Nens van Alfen<sup>4</sup>, Floris E A Udink Ten Cate<sup>5</sup>, Frederik M A van den Heuvel<sup>6</sup>, Robin Nijveldt<sup>6</sup>, Willem C M van Tilburg<sup>7</sup>, Stan C F M Buckens<sup>7</sup>, Anne T M Dittrich<sup>8</sup>, Jos M T Draaisma<sup>8</sup>, Mirian C H Janssen<sup>9</sup>, Erik-Jan Kamsteeg<sup>10</sup>, Esmee S B van Kleef<sup>4</sup>, Saskia Koene<sup>11</sup>, Jan A M Smeitink<sup>12</sup>, Benno Küsters<sup>13</sup>, Florence H J van Tienen<sup>14</sup>, Hubert J M Smeets<sup>14,15,16</sup>, Baziel G M van Engelen<sup>4</sup>, Corrie E Erasmus<sup>#17</sup>, Nicol C Voermans<sup>#4</sup>

BMC Neurol. 2021. PMID: 34384384

## **Facioscapulohumeral muscular dystrophy-Reproductive counseling, pregnancy, and delivery in a complex multigenetic disease.**

Sanne C C Vincenten<sup>1</sup>, Nienke Van Der Stoep<sup>2</sup>, Aimée D C Paulussen<sup>3</sup>, Karlien Mul<sup>1</sup>, Umesh A Badrising<sup>4</sup>, Marjolein Kriek<sup>2</sup>, Olivier W H Van Der Heijden<sup>5</sup>, Baziel G M Van Engelen<sup>1</sup>, Nicol C Voermans<sup>1</sup>, Christine E M De Die-Smulders<sup>3</sup>, Saskia Lassche<sup>1,6</sup>

Clin Genet. 2021. PMID: 34297364

## **Clinical Outcome Evaluations and CBT Response Prediction in Myotonic Dystrophy.**

Daniël van As<sup>1,2</sup>, Kees Okkersen<sup>1</sup>, Guillaume Bassez<sup>3</sup>, Benedikt Schoser<sup>4</sup>, Hanns Lochmüller<sup>5,6,7</sup>, Jeffrey C Glennon<sup>8,9</sup>, Hans Knoop<sup>10</sup>, Baziel G M van Engelen<sup>1</sup>, Peter A C 't Hoen<sup>2</sup>, OPTIMISTIC consortium

J Neuromuscul Dis. 2021. PMID: 34250945

## **N-of-1 trial of salbutamol in hyperkalaemic periodic paralysis.**

Bas C Stunnenberg<sup>1</sup>, Esther C Merkus<sup>2</sup>, Joost Raaphorst<sup>3</sup>, Christiaan GJ Saris<sup>2</sup>, Hans Groenewoud<sup>4</sup>, Jeffrey Statland<sup>5</sup>, Robyn Weijma<sup>2</sup>, Bas van Vlijmen<sup>6</sup>, Robert Griggs<sup>7</sup>, Baziel G M van Engelen<sup>2</sup>, Gert Jan van der Wilt<sup>4</sup>

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021. PMID: 34112717

**The socioeconomic burden of facioscapulohumeral muscular dystrophy.**

Anna M Blokhuis<sup>1,2</sup>, Johanna C W Deenen<sup>3</sup>, Nicol C Voermans<sup>3</sup>, Baziel G M van Engelen<sup>3</sup>, Wietske Kievit<sup>4</sup>, Jan T Groothuis<sup>5</sup>  
J Neurol. 2021. PMID: 34043041

**Profiling Serum Antibodies Against Muscle Antigens in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Finds No Disease-Specific Autoantibodies.**

Anna Greco<sup>1</sup>, Kirsten R Straasheijm<sup>2</sup>, Karlien Mul<sup>1</sup>, Anita van den Heuvel<sup>3</sup>, Silvère M van der Maarel<sup>3</sup>, Leo A B Joosten<sup>4</sup>, Baziel G M van Engelen<sup>1</sup>, Ger J M Pruijn<sup>2</sup>  
J Neuromuscul Dis. 2021. PMID: 34024774

**Respiratory muscle imaging by ultrasound and MRI in neuromuscular disorders.**

Jeroen L M van Doorn<sup>1</sup>, Francesca Pennati<sup>2</sup>, Hendrik H G Hansen<sup>3</sup>, Baziel G M van Engelen<sup>1</sup>, Andrea Aliverti<sup>2</sup>, Jonne Doorduyn<sup>4</sup>  
Eur Respir J. 2021. PMID: 33863737

**The facioscapulohumeral muscular dystrophy Rasch-built overall disability scale (FSHD-RODS).**

Karliën Mul<sup>1</sup>, Tatiana Hamadeh<sup>2</sup>, Corinne G C Horlings<sup>1</sup>, Rabi Tawil<sup>3</sup>, Jeffrey M Statland<sup>4</sup>, Sabrina Sacconi<sup>5</sup>, Alastair J Corbett<sup>6</sup>, Nicol C Voermans<sup>1</sup>, Catharina G Faber<sup>7</sup>, Baziel G M van Engelen<sup>1</sup>, Ingemar S J Merkies<sup>2,7</sup>  
Eur J Neurol. 2021. PMID: 33838063 Free PMC article.

**Characterizing the face in facioscapulohumeral muscular dystrophy.**

T G J Loonen<sup>1,2</sup>, C G C Horlings<sup>1</sup>, S C C Vincenten<sup>1</sup>, C H G Beurskens<sup>3</sup>, S Knuijt<sup>4</sup>, G W A M Padberg<sup>1</sup>, J M Statland<sup>5</sup>, N C Voermans<sup>1</sup>, T J J Maal<sup>2</sup>, B G M van Engelen<sup>1</sup>, K Mul<sup>6</sup>  
J Neurol. 2021. PMID: 33113021

**Clinical, genetic, and histological features of centronuclear myopathy in the Netherlands.**

Stacha F I Reumers<sup>1</sup>, Corrie E Erasmus<sup>2</sup>, Karlijn Bouman<sup>1,2</sup>, Maartje Pennings<sup>3</sup>, Meyke Schouten<sup>3</sup>, Benno Kusters<sup>4</sup>, Floor A M Duijkers<sup>5</sup>, Anneke van der Kooi<sup>6</sup>, Bregje Jaeger<sup>7</sup>, Corien C Verschuuren-Bemelmans<sup>8</sup>, Catharina G Faber<sup>9</sup>, Baziel G van Engelen<sup>1</sup>, Erik-Jan Kamsteeg<sup>3</sup>, Heinz Jungbluth<sup>10,11</sup>, Nicol C Voermans<sup>1</sup>  
Clin Genet. 2021. PMID: 34463354

**RYR1 variant c.38T>G, p.Leu13Arg causes hypersensitivity of the ryanodine receptor-1 and is pathogenic for malignant hyperthermia.**

L R van den Bersselaar<sup>1</sup>, T Greven<sup>1</sup>, T Bulger<sup>2</sup>, N C Voermans<sup>1</sup>, F van Petegem<sup>3</sup>, A H Schiemann<sup>2</sup>, R Parker<sup>2</sup>, S M Burling<sup>2</sup>, H Jungbluth<sup>4</sup>, K M Stowell<sup>2</sup>, E J Kamsteeg<sup>1</sup>, M M J Snoeck<sup>5</sup>  
Br J Anaesth. 2021. PMID: 34127251

**International patient group harnesses social media to help inform rare disease research: use of a low carbohydrate ketogenic diet in McArdle disease.**

Stacey L Reason<sup>1</sup>, Nicoline Løkken<sup>2</sup>, Nicol Voermans<sup>3</sup>  
Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021. PMID: 34269712 Review.

**Anaesthesia and neuromuscular disorders: what a neurologist needs to know.**

Luuk R van den Bersselaar<sup>1,2</sup>, Marc M J Snoeck<sup>1</sup>, Madelief Gubbels<sup>2</sup>, Sheila Riazi<sup>3</sup>, Erik-Jan Kamsteeg<sup>4</sup>, Heinz Jungbluth<sup>5,6,7</sup>, Nicol C Voermans<sup>8</sup>  
2020. PMID: 33109742

**The etiology of rhabdomyolysis: an interaction between genetic susceptibility and external triggers.**

N Kruijt<sup>1</sup>, L R van den Bersselaar<sup>1,2</sup>, E J Kamsteeg<sup>3</sup>, W Verbeeck<sup>4,5</sup>, M M J Snoeck<sup>2</sup>, D S Everaerd<sup>6</sup>, W F Abdo<sup>7</sup>, D R M Jansen<sup>8</sup>, C E Erasmus<sup>1,9</sup>, H Jungbluth<sup>10,11,12</sup>, N C Voermans<sup>1</sup>  
Eur J Neurol. 2021. PMID: 32978841

**Muscle ultrasound: Present state and future opportunities.**

Juerd Wijntjes<sup>1</sup>, Nens van Alfen<sup>1</sup>  
Muscle Nerve. 2021. PMID: 33051891

**Respiratory muscle imaging by ultrasound and MRI in neuromuscular disorders.**

Jeroen L M van Doorn<sup>1</sup>, Francesca Pennati<sup>2</sup>, Hendrik H G Hansen<sup>3</sup>, Baziel G M van Engelen<sup>1</sup>, Andrea Aliverti<sup>2</sup>, Jonne Doorduyn<sup>4</sup>  
Eur Respir J. 2021. PMID: 33863737

**Anti-Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A Autoantibodies Are Absent in Juvenile Dermatomyositis.**

Anke Rietveld<sup>1</sup>, Judith Wienke<sup>2</sup>, Eline Visser<sup>3</sup>, Wilma Vree Egberts<sup>3</sup>, Wolfgang Schlumberger<sup>4</sup>, Baziel van Engelen<sup>1</sup>, Annet van Royen-Kerkhof<sup>5</sup>, Hui Lu<sup>6</sup>, Lucy Wedderburn<sup>7</sup>, Christiaan Saris<sup>1</sup>, Sarah Tansley<sup>6</sup>, Ger Pruijn<sup>3</sup>, Juvenile Dermatomyositis Research Group and the Dutch Myositis Consortium  
Arthritis Rheumatol. 2021. PMID: 33497020

**Intravenous immunoglobulins as first-line treatment in idiopathic inflammatory myopathies: a pilot study.**

Johan Lim<sup>1</sup>, Filip Eftimov<sup>1</sup>, Camiel Verhamme<sup>1</sup>, Esther Brusse<sup>2</sup>, Jessica E Hoogendijk<sup>3</sup>, Christiaan G J Saris<sup>4</sup>, Joost Raaphorst<sup>1</sup>, Rob J De Haan<sup>5</sup>, Ivo N van Schaik<sup>1,6</sup>, Eleonora Aronica<sup>7</sup>, Marianne de Visser<sup>1</sup>, Anneke J van der Kooi<sup>1</sup>  
Rheumatology (Oxford). 2021. PMID: 33099648

**Optimisation of Diagnostic Accuracy in idiopathic inflammatory myopathies (ADAPT study): a protocol for a prospective diagnostic accuracy study of multimodality testing in patients suspected of a treatable idiopathic inflammatory myopathy.**

Hannah A W Walter<sup>1</sup>, Renske G Kamperman<sup>2</sup>, Joost Raaphorst<sup>2</sup>, Camiel Verhamme<sup>2</sup>, Johannes H T M Koelman<sup>2</sup>, Wouter V Potters<sup>2</sup>, Robert Hemke<sup>3</sup>, Frank F Smithuis<sup>3</sup>, Eleonora Aronica<sup>4</sup>, Ester M M van Leeuwen<sup>5</sup>, Paul A Baars<sup>5</sup>, Marianne de Visser<sup>2</sup>, Ivo N van Schaik<sup>2,6</sup>, Patrick M M Bossuyt<sup>7</sup>, Anneke J van der Kooi<sup>2</sup>  
Open. 2021. PMID: 34903547

**Assessment of disability in idiopathic inflammatory myopathy: a call for linearity.**

Minoesch Min<sup>1</sup>, Anne W Walter<sup>1</sup>, Johan Lim<sup>1</sup>, Filip Eftimov<sup>1</sup>, Camiel Verhamme<sup>1</sup>, Marianne de Visser<sup>1</sup>, Ivo N van Schaik<sup>1,2</sup>, Rohit Aggarwal<sup>3</sup>, Rob J de Haan<sup>4</sup>, Anneke J van der Kooi<sup>1</sup>, Joost Raaphorst<sup>1</sup>, Dutch Myositis Network  
Rheumatology (Oxford). 2021. PMID: 34875011

**Efficacy and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy in idiopathic inflammatory myopathy: A systematic review and meta-analysis.**

Rudra Prosad Goswami<sup>1</sup>, Soumendhra Nath Haldar<sup>2</sup>, Moumita Chatterjee<sup>3</sup>, Pallavi Vij<sup>4</sup>, Anneke J van der Kooi<sup>5</sup>, Johan Lim<sup>6</sup>, Joost Raaphorst<sup>7</sup>, Danveer Bhadu<sup>8</sup>, Chiara Gelardi<sup>9</sup>, Maria Giovanna Danieli<sup>10</sup>, Uma Kumar<sup>11</sup>  
Autoimmun Rev. 2021. PMID: 34800685

**Intramuscular adipose tissue at level Th12 is associated with survival in COVID-19.**

Alain R Viddeleer<sup>1</sup>, Joost Raaphorst<sup>2</sup>, Minoesch Min<sup>2</sup>, Ludo F M Beenen<sup>3</sup>, Maeke J Scheerder<sup>3</sup>, Alexander P J Vlaar<sup>4</sup>, Amsterdam UMC COVID-19 Biobank; Martijn Beudel<sup>2</sup>, Robert Hemke<sup>3</sup>

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021. PMID: 33939338

**New Insights in Adherence and Survival in Myotonic Dystrophy Patients Using Home Mechanical Ventilation.**

Charlotte Seijger<sup>1</sup>, Joost Raaphorst<sup>2</sup>, Judith Vonk<sup>3</sup>, Baziel van Engelen<sup>4</sup>, Harry Heijerman<sup>5</sup>, Nadine Stigter<sup>5</sup>, Peter Wijkstra<sup>6</sup>

Respiration. 2021. PMID: 33461194

**Noninvasive Home Mechanical Ventilation in Adult Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review.**

Vosse BAH, Seijger C, Cobben N, van Engelen B, van Kuijk SMJ, Faber C, Wijkstra P. Respiration. 2021;100(8):816-825. doi: 10.1159/000515453. Epub 2021 May 7.

**Elucidation of the Genetic Cause in Dutch Limb Girdle Muscular Dystrophy Families: A 27-Year's Journey.**

L Ten Dam<sup>1</sup>, M de Visser<sup>1</sup>, Ieke B Ginjaar<sup>2</sup>, Hermine A van Duyvenvoorde<sup>2</sup>, Silvana van Koningsbruggen<sup>3</sup>, Anneke J van der Kooi<sup>1</sup>

J Neuromuscul Dis. 2021. PMID: 33386810

**Robotic thymectomy for thymomas: a retrospective follow-up study in the Netherlands.**

Florit Marcuse<sup>1</sup>, Monique Hochstenbag<sup>2</sup>, Marc H V De Baets<sup>3</sup>, Gerben Bootsma<sup>4</sup>, Alexander P W M Maat<sup>5</sup>, Janneke G Hoeijmakers<sup>6</sup>, Marlies Keijzers<sup>7</sup>, Myrurgia Abdul Hamid<sup>8</sup>, Dirk De Ruyscher<sup>9</sup>, Jos J G Maessen<sup>10</sup>

Ann Thorac Surg. 2021. PMID: 34736927

**Subclinical myasthenia gravis in thymomas.**

Florit Marcuse<sup>1</sup>, Monique Hochstenbag<sup>2</sup>, Janneke G J Hoeijmakers<sup>3</sup>, Myrurgia Abdul Hamid<sup>4</sup>, Jan Damoiseaux<sup>5</sup>, Jos Maessen<sup>6</sup>, Marc De Baets<sup>7</sup>

Lung Cancer. 2021. PMID: 33401082

**Association of Elbow Flexor MRI Fat Fraction With Loss of Hand-to-Mouth Movement in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy.**

Karin J Naarding<sup>1</sup>, Menno van der Holst<sup>1</sup>, Erik W van Zwet<sup>1</sup>, Nienke M van de Velde<sup>1</sup>, Imelda J M de Groot<sup>1</sup>, Jan J G M Verschuuren<sup>1</sup>, Hermien E Kan<sup>1</sup>, Erik H Niks<sup>2</sup>

Neurology. 2021. PMID: 34493619

**Selection Approach to Identify the Optimal Biomarker Using Quantitative Muscle MRI and Functional Assessments in Becker Muscular Dystrophy.**

Nienke M van de Velde<sup>1</sup>, Melissa T Hooijmans<sup>1</sup>, Aashley S D Sardjoe Mishre<sup>1</sup>, Kevin R Keene<sup>1</sup>, Zaïda Koeks<sup>1</sup>, Thom T J Veeger<sup>1</sup>, Iris Alleman<sup>1</sup>, Erik W van Zwet<sup>1</sup>, Jan-Willem M Beenakker<sup>1</sup>, Jan J G M Verschuuren<sup>1</sup>, Hermien E Kan<sup>1</sup>, Erik H Niks<sup>2</sup>

Neurology. 2021. PMID: 34162720

**Occurrence of symptoms in different stages of Duchenne muscular dystrophy and their impact on social participation.**

Saskia L S Houwen-van Opstal<sup>1,2,3,4</sup>, Lotte Heutinck<sup>2,4</sup>, Merel Jansen<sup>2</sup>, Yvonne D Krom<sup>4,5</sup>, Edith H C Cup<sup>2</sup>, Jos G M Hendriksen<sup>4,6</sup>, Michel A A P Willemsen<sup>1,2</sup>, Jan J G M Verschuuren<sup>4,5</sup>, Erik H Niks<sup>4,5</sup>, Imelda J M de Groot<sup>1,2,4</sup>  
Muscle Nerve. 2021.PMID: 34453345

**Accuracy of patient-reported data for an online patient registry of autoimmune myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome.**

Annabel M Ruiter<sup>1</sup>, Ellen Strijbos<sup>2</sup>, Robert H P de Meel<sup>2</sup>, Alexander F Lipka<sup>3</sup>, Wouter F Raadsheer<sup>2</sup>, Martijn R Tannemaat<sup>2</sup>, Jan J G M Verschuuren<sup>2</sup>  
Neuromuscul Disord. 2021. PMID: 34210541

**Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.**

James F Howard Jr<sup>1</sup>, Vera Brill<sup>2</sup>, Tuan Vu<sup>3</sup>, Chafic Karam<sup>4</sup>, Stojan Peric<sup>5</sup>, Temur Margania<sup>6</sup>, Hiroyuki Murai<sup>7</sup>, Malgorzata Bilinska<sup>8</sup>, Roman Shakarishvili<sup>9</sup>, Marek Smilowski<sup>10</sup>, Antonio Guglietta<sup>11</sup>, Peter Ulrichs<sup>11</sup>, Tony Vangeneugden<sup>11</sup>, Kimiaki Utsugisawa<sup>12</sup>, Jan Verschuuren<sup>13</sup>, Renato Mantegazza<sup>14</sup>, ADAPT Investigator Study Group  
Lancet Neurol. 2021. PMID: 34146511

**International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update.**

Pushpa Narayanaswami<sup>1</sup>, Donald B Sanders<sup>2</sup>, Gil Wolfe<sup>2</sup>, Michael Benatar<sup>2</sup>, Gabriel Cea<sup>2</sup>, Amelia Evoli<sup>2</sup>, Nils Erik Gilhus<sup>2</sup>, Isabel Illa<sup>2</sup>, Nancy L Kuntz<sup>2</sup>, Janice Massey<sup>2</sup>, Arthur Melms<sup>2</sup>, Hiroyuki Murai<sup>2</sup>, Michael Nicolle<sup>2</sup>, Jacqueline Palace<sup>2</sup>, David Richman<sup>2</sup>, Jan Verschuuren<sup>2</sup>  
Neurology. 2021. PMID: 33144515

**Functional monovalency amplifies the pathogenicity of anti-MuSK IgG4 in myasthenia gravis.**

Dana L E Vergoossen<sup>1</sup>, Jaap J Plomp<sup>2</sup>, Christoph Gstöttner<sup>3</sup>, Yvonne E Fillié-Grijpma<sup>1</sup>, Roy Augustinus<sup>1</sup>, Robyn Verpalen<sup>1</sup>, Manfred Wuhrer<sup>3</sup>, Paul W H I Parren<sup>4,5</sup>, Elena Dominguez-Vega<sup>3</sup>, Silvère M van der Maarel<sup>1</sup>, Jan J Verschuuren<sup>2</sup>, Maartje G Huijbers<sup>6,7</sup>  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2021.PMID: 33753489

**The feasibility of quantitative MRI of extra-ocular muscles in myasthenia gravis and Graves' orbitopathy.**

Kevin R Keene<sup>1,2</sup>, Luc van Vught<sup>1,3</sup>, Nienke M van de Velde<sup>2</sup>, Isabeau A Ciggaar<sup>1,3</sup>, Irene C Notting<sup>3</sup>, Stijn W Genders<sup>3</sup>, Jan J G M Verschuuren<sup>2,4</sup>, Martijn R Tannemaat<sup>2</sup>, Hermien E Kan<sup>1,4</sup>, Jan-Willem M Beenakker<sup>1,3</sup>  
NMR Biomed. 2021 Jan;34(1):e4407. doi: 10.1002/nbm.4407. Epub 2020 Sep 7.

**Efficacy and Safety of Bimagrumb in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT.**

Anthony A Amato<sup>1</sup>, Michael G Hanna<sup>2</sup>, Pedro M Machado<sup>2</sup>, Umesh A Badrising<sup>2</sup>, Hector Chinoy<sup>2</sup>, Olivier Benveniste<sup>2</sup>, Ananda Krishna Karanam<sup>2</sup>, Min Wu<sup>2</sup>, László B Tankó<sup>2</sup>, Agnes Annette Schubert-Tennigkeit<sup>2</sup>, Dimitris A Papanicolaou<sup>2</sup>, Thomas E Lloyd<sup>2</sup>, Merrilee Needham<sup>2</sup>, Christina Liang<sup>2</sup>, Katrina A Reardon<sup>2</sup>, Marianne de Visser<sup>2</sup>, Dana P Ascherman<sup>2</sup>, Richard J Barohn<sup>2</sup>, Mazen M Dimachkie<sup>2</sup>, James A L Miller<sup>2</sup>, John T Kissel<sup>2</sup>, Björn Oskarsson<sup>2</sup>, Nanette C Joyce<sup>2</sup>, Peter Van den Bergh<sup>2</sup>, Jonathan Baets<sup>2</sup>, Jan L De Bleeker<sup>2</sup>, Chafic Karam<sup>2</sup>, William S David<sup>2</sup>, Massimiliano Mirabella<sup>2</sup>, Sharon P Nations<sup>2</sup>, Hans H Jung<sup>2</sup>, Elena Pegoraro<sup>2</sup>, Lorenzo Maggi<sup>2</sup>, Carmelo Rodolico<sup>2</sup>, Massimiliano Filosto<sup>2</sup>, Aziz I Shaibani<sup>2</sup>, Kumaraswamy Sivakumar<sup>2</sup>, Namita A Goyal<sup>2</sup>, Madoka Mori-Yoshimura<sup>2</sup>, Satoshi Yamashita<sup>2</sup>, Naoki Suzuki<sup>2</sup>, Masashi Aoki<sup>2</sup>, Masahisa

Katsuno<sup>2</sup>, Hirokazu Morihata<sup>2</sup>, Kenya Murata<sup>2</sup>, Hiroyuki Nodera<sup>2</sup>, Ichizo Nishino<sup>2</sup>, Carla D Romano<sup>2</sup>, Valerie S L Williams<sup>2</sup>, John Vissing<sup>2</sup>, Lixin Zhang Auberson<sup>2</sup>, RESILIENT Study Extension Group  
Neurology. 2021 Mar 23;96(12):e1595-e1607. doi: 10.1212/WNL.0000000000011626. Epub 2021 Feb 17.

**Chest MRI to diagnose early diaphragmatic weakness in Pompe disease.**

Laurike Harlaar<sup>1</sup>, Pierluigi Ciet<sup>2</sup>, Gijs van Tulder<sup>3</sup>, Alice Pittaro<sup>4</sup>, Harmke A van Kooten<sup>1</sup>, Nadine A M E van der Beek<sup>1</sup>, Esther Brusse<sup>1</sup>, Piotr A Wielopolski<sup>4</sup>, Marleen de Bruijne<sup>3,5</sup>, Ans T van der Ploeg<sup>6</sup>, Harm A W M Tiddens<sup>2</sup>, Pieter A van Doorn<sup>7</sup>  
Orphanet J Rare Dis. 2021. PMID: 33413525

**Cardiovascular disease in non-classic Pompe disease: A systematic review.**

H A van Kooten<sup>1</sup>, C H A Roelen<sup>1</sup>, E Brusse<sup>1</sup>, N A M E van der Beek<sup>1</sup>, M Michels<sup>2</sup>, A T van der Ploeg<sup>3</sup>, M A E M Wagenmakers<sup>4</sup>, P A van Doorn<sup>5</sup>  
Neuromuscul Disord. 2021. PMID: 33386209

**Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium.**

Imke Anne Maartje Ditters<sup>1</sup>, Hidde Harmen Huidekoper<sup>1</sup>, Michelle Elisabeth Kruijshaar<sup>1</sup>, Dimitris Rizopoulos<sup>2</sup>, Andreas Hahn<sup>3</sup>, Tiziana Enrica Mongini<sup>4</sup>, François Labarthe<sup>5</sup>, Marine Tardieu<sup>5</sup>, Brigitte Chabrol<sup>6</sup>, Anais Brassier<sup>7</sup>, Rossella Parini<sup>8</sup>, Giancarlo Parenti<sup>9</sup>, Nadine Anna Maria Elisabeth van der Beek<sup>10</sup>, Ans Tjitske van der Ploeg<sup>1</sup>, Johanna Maria Pieternel van den Hout<sup>11</sup>, European Pompe Consortium project group on classic infantile Pompe disease  
Lancet Child Adolesc Health. 2021. PMID: 34822769

**Enzymatic diagnosis of Pompe disease: lessons from 28 years of experience.**

Monica Y Niño<sup>1,2,3</sup>, Mark Wijgerde<sup>#2</sup>, Douglas Oliveira Soares de Faria<sup>#1,2,3</sup>, Marianne Hoogeveen-Westerveld<sup>2</sup>, Atze J Bergsma<sup>1,2,3</sup>, Mike Broeders<sup>1,2,3</sup>, Nadine A M E van der Beek<sup>3,4</sup>, Hannerieke J M van den Hout<sup>1,3</sup>, Ans T van der Ploeg<sup>1,3</sup>, Frans W Verheijen<sup>2</sup>, W W M Pim Pijnappel<sup>5,6,7</sup>  
Eur J Hum Genet. 2021. PMID: 33162552

**Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial.**

Jordi Diaz-Manera<sup>1</sup>, Priya S Kishnani<sup>2</sup>, Hani Kushlaf<sup>3</sup>, Shafeeq Ladha<sup>4</sup>, Tahseen Mozaffar<sup>5</sup>, Volker Straub<sup>6</sup>, Antonio Toscano<sup>7</sup>, Ans T van der Ploeg<sup>8</sup>, Kenneth I Berger<sup>9</sup>, Paula R Clemens<sup>10</sup>, Yin-Hsiu Chien<sup>11</sup>, John W Day<sup>12</sup>, Sergey Illarioshkin<sup>13</sup>, Mark Roberts<sup>14</sup>, Shahram Attarian<sup>15</sup>, Joao Lindolfo Borges<sup>16</sup>, Francoise Bouhour<sup>17</sup>, Young Chul Choi<sup>18</sup>, Sevim Erdem-Ozdamar<sup>19</sup>, Ozlem Goker-Alpan<sup>20</sup>, Anna Kostera-Pruszczyk<sup>21</sup>, Kristina An Haack<sup>22</sup>, Christopher Hug<sup>23</sup>, Olivier Huynh-Ba<sup>24</sup>, Judith Johnson<sup>23</sup>, Nathan Thibault<sup>23</sup>, Tianyue Zhou<sup>23</sup>, Mazen M Dimachkie<sup>25</sup>, Benedikt Schoser<sup>26</sup>, COMET Investigator Group  
Lancet Neurol. 2021. PMID: 34800399

**COVID-19 is associated with distinct myopathic features in the diaphragm of critically ill patients.**

Zhonghua Shi<sup>1,2,3</sup>, Sylvia J P Bogaards<sup>1</sup>, Stefan Conijn<sup>1</sup>, Yezsamin Onderwater<sup>1</sup>, Pedro Espinosa<sup>1</sup>, Diewertje I Bink<sup>1</sup>, Marloes van den Berg<sup>1</sup>, Martijn van de Locht<sup>1</sup>, Marianna Bugiani<sup>4</sup>, Hans van der Hoeven<sup>5</sup>, Reinier A Boon<sup>1</sup>, Leo Heunks<sup>2</sup>, Coen A C Ottenheijm<sup>6,7</sup>  
BMJ Open Respir Res. 2021 Sep;8(1):e001052. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001052.

**Diaphragm Pathology in Critically Ill Patients With COVID-19 and Postmortem Findings From 3 Medical Centers.**

Zhonghua Shi<sup>1,2,3</sup>, Heder J de Vries<sup>2</sup>, Alexander P J Vlaar<sup>4</sup>, Johannes van der Hoeven<sup>5</sup>, Reinier A Boon<sup>1</sup>, Leo M A Heunks<sup>2</sup>, Coen A C Ottenheijm<sup>1,6</sup>, Dutch COVID-19 Diaphragm Investigators  
JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):122-124. doi:  
10.1001/jamainternmed.2020.6278.PMID: 33196760

**Systemic delivery of a DUX4-targeting antisense oligonucleotide to treat facioscapulohumeral muscular dystrophy.**

Linde F Bouwman<sup>1</sup>, Bianca den Hamer<sup>1</sup>, Anita van den Heuvel<sup>1</sup>, Marnix Franken<sup>1</sup>, Michaela Jackson<sup>2</sup>, Chrissa A Dwyer<sup>2</sup>, Stephen J Tapscott<sup>3,4</sup>, Frank Rigo<sup>2</sup>, Silvère M van der Maarel<sup>1</sup>, Jessica C de Greef<sup>1</sup>  
Mol Ther Nucleic Acids. 2021 Sep 27;26:813-827. doi: 10.1016/j.omtn.2021.09.010. eCollection 2021 Dec 3.PMID: 34729250

**Chromosome 10q-linked FSHD identifies *DUX4* as principal disease gene.**

Lemmers RJLF, van der Vliet PJ, Blatnik A, Balog J, Zidar J, Henderson D, Goselink R, Tapscott SJ, Voermans NC, Tawil R, Padberg GWAM, van Engelen BG, van der Maarel SM.  
J Med Genet. 2021 Jan 12;jmedgenet-2020-107041. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107041.

**Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials.**

Herrett E, Williamson E, Brack K, Beaumont D, Perkins A, Thayne A, Shakur-Still H, Roberts I, Prowse D, Goldacre B, van Staa T, MacDonald TM, Armitage J, Wimborne J, Melrose P, Singh J, Brooks L, Moore M, Hoffman M, Smeeth L; StatinWISE Trial Group.  
BMJ. 2021 Feb 24;372:n135. doi: 10.1136/bmj.n135.

**Effect of Motor Skill Training in Functional Activities vs Strength and Flexibility Exercise on Function in People With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial.**

van Dillen LR, Lanier VM, Steger-May K, Wallendorf M, Norton BJ, Civello JM, Czuppon SL, Francois SJ, Roles K, Lang CE.  
JAMA Neurol. 2021 Apr 1;78(4):385-395. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4821.



# DIAGNOSTIEK BIJ RESPIRATOIRE INSUFFICIENTIE

**Drs. Esther Veldhoen, kinderarts-intensivist, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht**  
**Prof. Dr. Peter Wijkstra, longarts, Centrum voor Thuisbeademing UMC Groningen**

1. Respiratoir falen: wat is dat ?
2. Hoe kun je respiratoir falen vast stellen ?
3. Wanneer verwijzen naar het centrum voor thuisbeademing (CTB) ?
4. Wat kan het CTB bij respiratoir falen doen ?

## 1. Respiratoir falen, wat is dat ?

Sommige Neuro Musculaire Aandoeningen ( NMA) leiden tot een acuut of geleidelijk progressief respiratoir falen. Acuut falen wordt bijvoorbeeld gezien bij een deel van de patiënten met een Guillain Barré syndroom, tijdens een myasthene crisis of bij acute uitval van een of beide nn. phrenici in het kader van neuralgische amyotrofie. Subacuut respiratoir falen kan optreden bij patiënten met amyotrofe lateraal sclerose of chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, sommige inflammatoire myopathieën en bij kinderen met een spinale spieratrofie type I. Een geleidelijk en progressief falen wordt gezien in het beloop van bijv. de ziekte van Duchenne, een aantal congenitale myopathieën, bij sommige patiënten met myasthenie of Lambert-Eaton myastheen syndroom en bepaalde vormen van erfelijke polyneuropathie. Voor een fraai overzicht van neuromusculaire aandoeningen waarbij ademhalingsproblemen kunnen ontstaan zie de “neuromuscular homepage” : <http://neuromuscular.wustl.edu/msys/resp.html> .

Er zijn grofweg 2 verschillende types van respiratoir falen te onderscheiden bij NMA, die bij de individuele aandoeningen zowel geïsoleerd als gelijktijdig voor kunnen komen:

- Inspiratoir falen (ventilatoir falen), op basis van zwakte van de (hulp-)ademhalingspielen
- Expiratoir falen (hoest falen), door zwakte van de abdominale en interne intercostaal spieren. Voor goed hoesten en de luchtwegen vrijhouden is ook een intacte bulbaire musculatuur nodig die de glottis kan afsluiten om (hoest-)druk op te bouwen en slijm en speeksel weg te kunnen slikken.

Beide bovenstaande problemen kennen specifieke klinische kenmerken. Bij inspiratoir falen worden de eerste problemen 's nachts gezien. Meer specifiek treedt inspiratoir falen het eerst op gedurende de REM slaap, omdat dan alle andere spieren behalve het diafragma zijn uitgeschakeld en er dus geen compensatie voor diafragmazwakte kan plaatsvinden. Problemen in de REM slaap worden verder geluxeerd door een bijkomende atonie van de bovenste luchtwegen, wat tot obstructieve apneus kan leiden. Expiratoir falen leidt tot een onvermogen slijm uit de luchtwegen goed op te hoesten, waardoor atelectase kan optreden (leidend tot minder efficiënte gaswisseling) en stase van slijm die gevoeligheid voor luchtweginfecties vergroot. Door deze terugkerende luchtweginfecties kan longschade ontstaan met daardoor versnellen van optreden van respiratoir falen. Zwakte van de bulbaire musculatuur leidt tot moeite met spreken en slikken, en daarmee ook moeite om speeksel, slijm en voedsel uit de bovenste luchtwegen te houden met risico op terugkerende luchtweginfecties. Bij zwakte van de bulbaire spieren is de hoestkracht ook duidelijk verminderd omdat de glottis niet gesloten kan worden. Tot slot wordt de thorax vaak ook stijver als intercostale en omliggende spieren fibroseren in het verloop van een NMA. Dit maakt dat de adem- en hoestarbeid nog verder toeneemt en respiratoir falen eerder kan optreden.

## 2. Hoe kun je respiratoir falen vaststellen ?

### *Klinisch*

Bij een verdenking op inspiratoir falen is het belangrijk in de anamnese te vragen naar de kwaliteit van de slaap, onrustig slapen en ochtendhoofdpijn als een (laat) teken van onvoldoende gaswisseling. Kinderen vermelden soms ook concentratie-problemen op school, bedplassen en het frequent optreden van nachtmerries. Deze symptomen zijn specifiek, niet altijd aanwezig en worden soms niet opgemerkt door de patiënt doordat ze geleidelijk ontstaan. Dyspnoe overdag is zelden aanwezig bij NMA patiënten omdat ze door hun spierziekte ook beperkt zijn in de mogelijkheid tot lichamelijke inspanning. Bij onderzoek kan een snelle, oppervlakkige ademhaling worden gevonden, die zich klinisch soms uit doordat de patiënt al tijdens de anamnese tussen de zinnen door even lucht moet happen. Bij inspectie kan gebruik van de hulpademspieren geobserveerd worden. Klassiek is ook de opmerking van de patiënt dat hij of zij niet meer plat op de rug kan liggen (slaapt halfzittend met kussens of aan de keukentafel) ten teken dat het diafragma onvoldoende functioneert.

Voor expiratoir falen vraagt men naar het gemak van ophoesten tijdens verkoudheden en de frequentie van luchtweginfecties. Ook "langer ziek blijven" na bijv. een griep in het gezin is suspect voor onvoldoende vermogen om de luchtwegen schoon te houden. Bij onderzoek kan men de patiënt vragen eens goed door te hoesten en beoordelen hoe krachtig dit nog kan worden uitgevoerd. Bij hele jonge kinderen geven ouders vaak aan dat er een zachte huil is.

Falen van de bulbaire musculatuur kan in de anamnese naar voren komen als een zachtere spraak en moe worden van het spreken. Daarnaast moet gevraagd worden naar het slikken (zowel drinken als eten) en hoe vaak de patiënt zich bijv. op een dag verslikt. Ook een afnemend gewicht kan een indicator zijn van zwakte in het orofaryngeale gebied waardoor eten langer duurt en de totale intake afneemt. Tijdens het gesprek kan een nasale spraak en/of zachtere stem gehoord worden en soms het borrelen van het speeksel achter in de mond tijdens het spreken ("natte spraak"). Ouders van heel jonge kinderen beschrijven dit vaak als een continue verkoudheid. Eventueel kan men de patiënt een klein slokje water laten drinken in de spreekkamer om het slikken te beoordelen. Kwijlen is een indicator van een ernstige beperking in het slikken.

### *Aanvullend onderzoek*

Naast bovenstaand klinisch onderzoek in de spreekkamer zijn bij patiënten met een NMA waarbij respiratoir falen op kan treden een aantal aanvullende controles geïndiceerd. Seriële spirometrie waarbij de vitale capaciteit gemeten wordt is een relatief eenvoudig instrument om het ademen te volgen in de tijd. Bij progressieve aandoeningen is een vitale capaciteit van < 680 ml een sterke voorspeller van CO<sub>2</sub> stapeling (hypercapnie) overdag, dat overigens een laat teken van respiratoir falen is. Een afname van de vitale capaciteit bij verandering van een staande of zittende naar liggende houding (van > 500 ml) en een afnemende maximale inspiratoire druk (MIP) gedurende 1 s zijn aanwijzingen voor significante diafragma cq. inspiratoire zwakte.

Een aantal parameters die passen bij respiratoire insufficiëntie is :

- VC < 1 liter of > 20% verschil zittend-liggend
- MIP < 30 cm H<sub>2</sub>O
- MEP < 40 cm H<sub>2</sub>O
- PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg / 6.0 KPa

Bij kinderen is er zeer beperkte evidence dat nachtelijke hypoventilatie optreedt bij een VC < 40% van voorspeld. Echter, de ervaring leert dat hier een brede spreiding in zit, die zeker ook afhankelijk

is van de onderliggende NMA. MIP en MEP zijn zelfs minder voorspellend dan VC voor het optreden van respiratoire insufficiëntie bij kinderen. Bij jonge kinderen is longfunctie-onderzoek überhaupt niet mogelijk. Omdat nachtelijke hypoventilatie ( $\text{PaCO}_2 > 6.0 \text{ kPa}$ ) bij NMA al een reden kan zijn om te starten met ademhalingsondersteuning is  $\text{CO}_2$  meting gedurende de nacht zinnig. Voorkeur heeft daarbij de transcutane meting, waarbij  $\text{CO}_2$  verhoogd is en er soms een typisch patroon is van meerdere pieken van  $\text{CO}_2$  waarden en saturatiedalingen optredend verspreid over de nacht (tijdens REM slaap).

Onderzoek van het vermogen tot efficiënt hoesten vindt plaats door het meten van een piek-hoestkracht. Bij volwassenen en kinderen  $> 12$  jaar is er een verhoogd risico op respiratoire insufficiëntie bij een banale luchtweginfectie indien de piek-hoestkracht kleiner dan  $270 \text{ l/min}$  is. Voor onderzoek van de bulbair spieren is het raadzaam de patiënt naar een gespecialiseerde logopedist of slikteam te verwijzen.

### 3. Wanneer verwijzen naar een Centrum voor Thuisbeademing ?

Zijn er aanwijzingen voor dreigend inspiratoir, expiratoir en/of bulbair falen dan is verwijzing naar een Centrum voor Thuisbeademing geïndiceerd. Ook als de neuromusculaire patiënt met een dreigend respiratoir falen een ingreep moet ondergaan (zoals PEG plaatsing of scolioscorrectie) is het raadzaam de patiënt vooraf naar het CTB te verwijzen om te beoordelen of voorbereiding middels non-invasieve beademing nodig is. Tot slot kunnen patiënten met een snel progressieve NMA zoals ALS direct worden verwezen, onder het motto "liever te vroeg dan te laat".

De hier onderstaande informatie is overgenomen uit de Richtlijn Chronische Beademing (2021) die recent onder de vlag van de NVALT/ VSCA is gepubliceerd bij de FMS

#### Verwijs patiënten met neurologische of neuromusculaire ziekten naar een CTB

I. Electief bij **snel** progressieve neuromusculaire ziekten ALS en PSMA.

II. Bij minder snel progressieve spierziekten bij 1 of meer van de volgende bevindingen:

- $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$  ( $6,0 \text{ kPa}$ )
- actueel bicarbonaat  $> 30 \text{ mmol/l}$  met respiratoire oorzaak voor metabole alkalose
- $\text{PCF} < 300 \text{ l/min}$
- $\text{VC} < 50\%$  bij volwassenen en  $\text{VC} < 60\%$  van voorspeld bij kinderen.
- recidiverende luchtweginfecties
- aspiratie

Bij klachten of tekenen van **nachtelijke hypoventilatie**:

- orthopneu
- nachtmerries
- onrustige slaap
- nachtzweeten
- ochtendhoofdpijn
- nachtelijke dyspnoe
- hypersomnolentie
- concentratiestoornissen
- secundaire enuresis nocturna

Bij tekenen van respiratoire nood:

- tachypnoe
- gebruik hulpademhalingsspieren
- paradoxale buikademhaling
- verkorte interpunctie (korte zinnen)
- desaturaties

#### **4. Wat kan het CTB doen bij respiratoir falen ?**

Voor volwassenen en oudere kinderen geldt dat als de vitale capaciteit onder de 50% komt (of onder de 1,5 liter) of als de hoeststroomsterkte onder de 270 liter per minuut komt, er met airstacken dient te worden gestart. Airstacken ("lucht stapelen") is een techniek waarbij de patiënt na elke inademing zichzelf met een ballon nog enkele extra teugen extra inblaast, zodat de long en thorax nog iets verder wordt geopend dan wel opgerekt. Airstacken heeft een aangetoond gunstig effect op de respiratoire toestand van neuromusculaire patiënten, o.a. door het verminderen van atelectase en het soepeler en ruimer houden van het intrathoracale compartiment. Tevens is aangetoond dat de hoestkracht er door toeneemt. Bij onvoldoende resultaat van het airstacken ( dwz te weinig sputum mobilisatie) of onmogelijkheid van airstacken (bv jonge kinderen) kan de hoest machine ingezet worden.

Bij de chronische ademhalingsondersteuning kunnen 2 vormen van beademing worden onderscheiden: invasieve beademing en non-invasieve beademing. Bij invasieve chronische beademing gaat dit via een tracheostoma. Bij non-invasieve beademing wordt de lucht ingeblazen via een neus, mond- of gezichtsmasker of via een mondstuk, waarbij een neusmasker in principe 1<sup>e</sup> keus is.

Voor het chronisch beademen van neuromusculaire patiënten wordt in principe gebruik gemaakt van non-invasieve beademing, die na klinisch instellen via een CTB verder in de thuissituatie plaatsvindt. In Nederland is men over het algemeen erg terughoudend met het langdurig invasief beademen van neuromusculaire patiënten in de thuissituatie. Dit wordt in de Veldnorm als volgt verwoord: "Wanneer er sprake is van vierentwintig uur beademing bij patiënten bij wie praten en eten niet meer mogelijk is, wordt door arts en patiënt een gezamenlijke afweging gemaakt of de ingreep medisch zinvol geacht wordt en wat het verwachte effect is op de kwaliteit van leven." Invasieve beademing is echter veelal ook niet nodig gezien de vele mogelijkheden en toedieningsvormen van non-invasieve beademing. Bij kinderen heeft continue beademing niet alleen impact op het kind met de NMA zelf, maar zeker ook op de rest van het gezin. Dit zal ook worden meegenomen in de gezamenlijke besluitvorming met ouders.

## Referenties

Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. Published online 2012. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201964

Morrow B, Argent A, Zampoli M, Human A, Corten L, Toussaint M. Cough augmentation techniques for people with chronic neuromuscular disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD013170. doi:10.1002/14651858.CD013170.pub2

Chatwin M, Tan HL, Bush A, Rosenthal M, Simonds AK. Long term non-invasive ventilation in children: impact on survival and transition to adult care. *PLoS One*. 2015 May 1;10(5):e0125839.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ and DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):77-93

Hazenberg A, Cobben NA, Kampelmacher MJ, Rischen J, Wijkstra PJ. Home mechanical ventilation in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;156(3):A3609.

VSCA en NVALT. Richtlijn chronische beademing, november 2021  
[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische\\_beademing/startpagina\\_-\\_chronische\\_beademing.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_beademing/startpagina_-_chronische_beademing.html)

Wijkstra P, Hazenberg A, Nieuwenhuis J. Vital capacity in lying position : important in Duchenne patients *Eur Respir J*. 2010;36:1222

VSCA Veldnorm chronische beademing bij kinderen

# NEUROMUSCULAIR NIEUWS – ZENUW EN MOTORISCHE VOORHOORN

Dr. Esther Kruitwagen, revalidatiearts UMC Utrecht  
Prof. Dr. Pieter van Doorn, neuroloog Erasmus MC

## Voorhoornaandoeningen: geselecteerde publicaties van Nederlandse onderzoekers in 2021

### **1: Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology.**

Nat Genet. 2021 Dec;53(12):1636-1648. doi: 10.1038/s41588-021-00973-1.

van Rheenen W, van der Spek RAA, Bakker MK, van Vugt JJFA, Hop PJ, Zwamborn RAJ, de Klein N, Westra HJ, Bakker OB, Deelen P, Shireby G, Hannon E, Moisse M, Baird D, Restuadi R, Dolzhenko E, Dekker AM, Gawor K, Westeneng HJ, Tazelaar GHP, van Eijk KR, Kooyman M, Byrne RP, Doherty M, Heverin M, Al Khleifat A, Iacoangeli A, Shatunov A, Ticozzi N, Cooper-Knock J, Smith BN, Gromicho M, Chandran S, Pal S, Morrison KE, Shaw PJ, Hardy J, Orrell RW, Sendtner M, Meyer T, Başak N, van der Kooij AJ, Ratti A, Fogh I, Gellera C, Lauria G, Corti S, Cereda C, Sproviero D, D'Alfonso S, Sorarù G, Siciliano G, Filosto M, Padovani A, Chiò A, Calvo A, Moglia C, Brunetti M, Canosa A, Grassano M, Beghi E, Pupillo E, Logroscino G, Nefussy B, Osmanovic A, Nordin A, Lerner Y, Zabari M, Gotkine M, Baloh RH, Bell S, Vourc'h P, Corcia P, Couratier P, Millecamps S, Meininger V, Salachas F, Mora Pardina JS, Assialioui A, Rojas-García R, Dion PA, Ross JP, Ludolph AC, Weishaupt JH, Brenner D, Freischmidt A, Bensimon G, Brice A, Durr A, Payan CAM, Saker-Delye S, Wood NW, Topp S, Rademakers R, Tittmann L, Lieb W, Franke A, Ripke S, Braun A, Kraft J, Whiteman DC, Olsen CM, Uitterlinden AG, Hofman A, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Amouyel P; SLALOM Consortium; PARALS Consortium; SLAGEN Consortium; SLAP Consortium, Traynor BJ, Singleton AB, Mitne Neto M, Cauchi RJ, Ophoff RA, Wiedau-Pazos M, Lomen-Hoerth C, van Deerlin VM, Grosskreutz J, Roediger A, Gaur N, Jörk A, Barthel T, Theele E, Ilse B, Stubendorff B, Witte OW, Steinbach R, Hübner CA, Graff C, Brylev L, Fominykh V, Demeshonok V, Ataulina A, Rogelj B, Koritnik B, Zidar J, Ravnik-Glavač M, Glavač D, Stević Z, Drory V, Povedano M, Blair IP, Kiernan MC, Benyamin B, Henderson RD, Furlong S, Mathers S, McCombe PA, Needham M, Ngo ST, Nicholson GA, Pamphlett R, Rowe DB, Steyn FJ, Williams KL, Mather KA, Sachdev PS, Henders AK, Wallace L, de Carvalho M, Pinto S, Petri S, Weber M, Rouleau GA, Silani V, Curtis CJ, Breen G, Glass JD, Brown RH Jr, Landers JE, Shaw CE, Andersen PM, Groen EJM, van Es MA, Pasterkamp RJ, Fan D, Garton FC, McRae AF, Davey Smith G, Gaunt TR, Eberle MA, Mill J, McLaughlin RL, Hardiman O, Kenna KP, Wray NR, Tsai E, Runz H, Franke L, Al-Chalabi A, Van Damme P, van den Berg LH, Veldink JH.

Individuele genotype data van 117 cohorten werden samengevoegd om de meest uitgebreide GWAS van ALS te creëren. Uiteindelijk met de gegevens van wereldwijd 29,612 patiënten en 122,656 controles! Resultaten:

- Er werden 15 regio's in het genoom vastgesteld die het risico op ALS verhogen (bevestiging bekende loci, en nieuwe). Veel genen die we kennen van familiere ALS komen ook terug bij sporadische ALS (implicaties voor gen-gerichte therapie in sporadische ALS). Er is een genetische overlap met andere neurodegeneratieve ziekten (FTD, Parkinson, Alzheimer, PSP).
- Anders dan bij Alzheimer (en MS) geen rol voor inflammatie maar primair degeneratie van glutamaterge neuronen. Stoornissen in autofagie spelen een centrale rol. Een hoog cholesterol verhoogt het risico op ALS (en dit is weer te linken aan gestoorde autofagie)

### **2: Associations between lifestyle and amyotrophic lateral sclerosis stratified by C9orf72 genotype: a longitudinal, population-based, case-control study.**

Lancet Neurol. 2021 May;20(5):373-384. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00042-9.

Westeneng HJ, van Veenhuijzen K, van der Spek RA, Peters S, Visser AE, van Rheenen W, Veldink JH, van den Berg LH.

Artikel over leefstijlfactoren voor de diagnose ALS:

Conclusie: Leefstijl tijdens de presymptomatische fase verschilt tussen patiënten met ALS en controles tientallen jaren voor het begin, is afhankelijk van de C9-status, en maakt waarschijnlijk deel uit van de presymptomatische causale cascade. Identificatie van modificeerbare ziekte-veroorzakende leefstijlfactoren biedt mogelijkheden om het risico op het ontwikkelen van neurodegeneratieve ziekte te verlagen.

### **3: A Road Map for Remote Digital Health Technology for Motor Neuron Disease.**

J Med Internet Res. 2021 Sep 22;23(9):e28766. doi: 10.2196/28766.

van Eijk RPA, Beelen A, Kruitwagen ET, Murray D, Radakovic R, Hobson E, Knox L, Helleman J, Burke T, Rubio Pérez MÁ, Reviers E, Genge A, Steyn FJ, Ngo S, Eaglesham J, Roes KCB, van den Berg LH, Hardiman O, McDermott CJ.

Doelstelling van de roadmap is (en daarmee interessant voor alle spierziekten):

Om de grootschalige toepassing van digitale gezondheidszorgtechnologie te vergemakkelijken en om de huidige initiatieven op elkaar af te stemmen, wordt een stappenplan geschetst dat klinisch relevante digitale parameters zal identificeren, zal bemiddelen bij de ontwikkeling van baten-lastencriteria voor innovatieve technologie en richting geven aan de validatie, harmonisatie en toepassing van digitale gezondheidszorgtechnologie in real-world settings.

### **4: Magnetic resonance reveals mitochondrial dysfunction and muscle remodelling in spinal muscular atrophy.**

Brain. 2021 Nov 11:awab411. doi: 10.1093/brain/awab411.

Habets LE, Bartels B, Asselman FL, Hooijmans MT, van den Berg S, Nederveen AJ, van der Pol WL, Jeneson JAL.

Het betreft een cross-sectionele klinisch radiologische studie, fietsergometrie in een MRI.

Deze studie levert het eerste in vivo bewijs bij patiënten dat degeneratie van motorische neuronen en geassocieerde musculatuur die atrofie en spierzwakte veroorzaakt in 5qSMA type 3 en 4 verergerd wordt door onevenredige uitputting van myofibers die het snelst en het sterkst samentrekken. Verminderde mitochondriële ATP synthetische functie selectief in de resterende witte myofibers biedt zowel een mogelijke aanwijzing voor het begrijpen van de schijnbare kwetsbaarheid van deze bepaald vezeltype in 5qSMA type 3 en 4 als ook een nieuwe bio marker en doel voor therapie.

### **5: Parents' perspectives on nusinersen treatment for children with spinal muscular atrophy.**

Dev Med Child Neurol. 2021 Jul;63(7):816-823. doi: 10.1111/dmcn.14825.

van Kruijsbergen M, Schröder CD, Ketelaar M, van der Pol WL, Cuppen I, van der Geest A, Asselman FL, Fischer MJ, Visser-Meily JMA, Kars MC.

Dit was een exploratieve kwalitatieve interviewstudie bij ouders van kinderen met SMA type 1-3. De gegevens werden geanalyseerd met behulp van inductieve thematische analyse. Negentien ouders van 16 kinderen uit 13 gezinnen namen deel. Ouders met een hoofdzakelijk biomedisch perspectief legden meer nadruk op de noodzaak van behandeling, zoals het verhogen van de levensverwachting, en hadden minder zorgen. Ouders met een overwegend holistisch perspectief richtten zich zowel op de noodzaak van behandeling als op de zorgen die zij daarover hadden. Zij legden meer nadruk op het stoppen van de achteruitgang van hun kind en op het verbeteren of behouden van de kwaliteit van leven van hun kind. Het is belangrijk rekening te houden met deze verschillen in ouderlijke perspectieven wanneer een nieuwe behandelingsoptie wordt voorgesteld.

### **6: A visual brain-computer interface as communication aid for patients with amyotrophic lateral sclerosis.**

Clin Neurophysiol. 2021 Oct;132(10):2404-2415. doi:10.1016/j.clinph.2021.07.012.

Verbaarschot C, Tump D, Lutu A, Borhanazad M, Thielen J, van den Broek P, Farquhar J, Weikamp J, Raaphorst J, Groothuis JT, Desain P.

Een BCI vertaalt hersenactiviteit in computeracties waarmee een gebruiker acties kan uitvoeren, zoals het selecteren van letters op een digitaal toetsenbord om woorden te typen. Deze woorden

kunnen synthetisch worden uitgesproken, waardoor een ALS-patiënt de mogelijkheid krijgt 'zijn stem' te laten horen. BCI-spellers kunnen de levenskwaliteit van een patiënt aanzienlijk verbeteren door een alternatieve vorm van communicatie mogelijk te maken. In deze studie wordt gebruik gemaakt van code-modulated Visual Evoked Potentials (cVEPs). Bij ALS-patiënten die gemiddeld 10 tekens per minuut typen, presteert de in dit artikel gepresenteerde cVEP-speller beter dan andere visuele BCI-spellers.

#### **7: Participation and autonomy in the first 10 months after diagnosis of ALS: a longitudinal study.**

ALSFTD 2021 Nov;22(7-8):459-466. doi:10.1080/21678421.2021.1893335.

Kruitwagen-Van Reenen ET, Scholten EWM, van Groenestijn A, Van Den Berg LH, Post MWM, Visser-Meily J.

Sociale participatie is een belangrijke uitkomstmaat binnen de revalidatiegeneeskunde. Participatie domeinen gerelateerd aan mobiliteit binnen en buiten werden sterker beïnvloed in de tijd dan domeinen gerelateerd aan sociale interactie met de omgeving. De snelheid van progressie had een grotere negatieve invloed op de ervaren beperkingen in activiteiten dan op het gevoel van autonomie. Professionals moeten zich ervan bewust zijn dat zelfs patiënten met relatief milde fysieke beperkingen ervaren (seksualiteit, sociale activiteiten in hun woonomgeving) en verlies van autonomie in belangrijke activiteiten. Prioriteit geven aan de deelname van een patiënt aan sociale en zinvolle activiteiten is één van de kenmerken van persoonsgerichte zorg en verbetert de kwaliteit van leven.

#### **8: Portable fixed dynamometry: towards remote muscle strength measurements in patients with motor neuron disease.**

J Neurol. 2021 May;268(5):1738-1746. doi: 10.1007/s00415-020-10366-9.

Bakers JNE, van den Berg LH, Ajeks TG, Holleman MJ, Verhoeven J, Beelen A, Visser-Meily JMA, van Eijk RPA.

Draagbare vaste dynamometrie kan plafondeffecten veroorzaakt door de onderzoeker aanzienlijk verminderen, de standaardisatie van spierkrachttesten optimaliseren en de betrouwbaarheid maximaliseren. Uiteindelijk kan PFD de zorgverlening verbeteren door zijn potentieel voor beoordelingen zonder toezicht, thuis, en de last voor de patiënt te verminderen om deel te nemen aan klinische proeven voor MND of andere neuromusculaire ziekten.

#### **Aanvullende publicaties van Nederlandse onderzoekers over 2021. Deze lijst is niet compleet.**

##### **1: Incidence, Prevalence and Geographical Clustering of Motor Neuron Disease in the Netherlands**

Neurology. 2021 Jan 20;96(8):e1227–36. doi:10.1212/WNL.0000000000011467.

de Jongh AD, van Eijk RPA, Peters SM, van Es MA, Horemans AMC, van der Kooij AJ, Voermans NC, Vermeulen RCH, Veldink JH, van den Berg LH.

##### **2: Portable fixed dynamometry: towards remote muscle strength measurements in patients with motor neuron disease.**

J Neurol. 2021 May;268(5):1738-1746. doi: 10.1007/s00415-020-10366-9.

Bakers JNE, van den Berg LH, Ajeks TG, Holleman MJ, Verhoeven J, Beelen A, Visser-Meily JMA, van Eijk RPA.

##### **3: Reconsidering the revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale for ALS clinical trials.**

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 May;92(5):569-570. doi:10.1136/jnnp-2020-325253.

de Jongh AD, van den Berg LH, van Eijk RPA.

##### **4: Informal Caregivers in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Multi-Centre, Exploratory Study of Burden and Difficulties.**



Brain Sci. 2021 Aug 20;11(8):1094. doi: 10.3390/brainsci11081094.

Conroy É, Kennedy P, Heverin M, Leroi I, Mayberry E, Beelen A, Stavroulakis T, van den Berg LH, McDermott CJ, Hardiman O, Galvin M.

**5: Sensitivity of brain MRI and neurological examination for detection of upper motor neurone degeneration in amyotrophic lateral sclerosis.**

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Jan;93(1):82-92. doi: 10.1136/jnnp-2021-327269.

Nitert AD, Tan HH, Walhout R, Knijnenburg NL, van Es MA, Veldink JH, Hendrikse J, Westeneng HJ, van den Berg LH.

**6: Associations of Occupational Exposures to Electric Shocks and Extremely Low-Frequency Magnetic Fields With Motor Neurone Disease.**

Am J Epidemiol. 2021 Feb 1;190(3):393-402. doi: 10.1093/aje/kwaa214.

Chen GX, Mannelte A', Douwes J, van den Berg LH, Pearce N, Kromhout H, Glass B, Brewer N, McLean DJ.

**7: SMN1 Duplications Are Associated With Progressive Muscular Atrophy, but Not With Multifocal Motor Neuropathy and Primary Lateral Sclerosis.**

Neurol Genet. 2021 Jun 22;7(4):e598. doi: 10.1212/NXG.0000000000000598.

Bos JW, Groen EJN, Wadman RI, Curial CAD, Molleman NN, Zegers M, van Vught PWJ, Snetselaar R, Vijzelaar R, van der Pol WL, van den Berg LH.

**8: Meta-analysis of genome-wide DNA methylation identifies shared associations across neurodegenerative disorders.**

Genome Biol. 2021 Mar 26;22(1):90. doi: 10.1186/s13059-021-02275-5.

Nabais MF, Laws SM, Lin T, Vallerga CL, Armstrong NJ, Blair IP, Kwok JB, Mather KA, Mellick GD, Sachdev PS, Wallace L, Henders AK, Zwamborn RAJ, Hop PJ, Lunnon K, Pishva E, Roubroeks JAY, Soinenen H, Tsolaki M, Mecocci P, Lovestone S, Kłoszewska I, Vellas B; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle study; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Furlong S, Garton FC, Henderson RD, Mathers S, McCombe PA, Needham M, Ngo ST, Nicholson G, Pamphlett R, Rowe DB, Steyn FJ, Williams KL, Anderson TJ, Bentley SR, Dalrymple-Alford J, Fowder J, Gratten J, Halliday G, Hickie IB, Kennedy M, Lewis SJG, Montgomery GW, Pearson J, Pitcher TL, Silburn P, Zhang F, Visscher PM, Yang J, Stevenson AJ, Hillary RF, Marioni RE, Harris SE, Deary IJ, Jones AR, Shatunov A, Iacoangeli A, van Rheenen W, van den Berg LH, Shaw PJ, Shaw CE, Morrison KE, Al-Chalabi A, Veldink JH, Hannon E, Mill J, Wray NR, McRae AF.

**9: Inhibition of HERV-K (HML-2) in amyotrophic lateral sclerosis patients on antiretroviral therapy.**

J Neurol Sci. 2021 Apr 15;423:117358. doi: 10.1016/j.jns.2021.117358.

Garcia-Montojo M, Fathi S, Norato G, Smith BR, Rowe DB, Kiernan MC, Vucic S, Mathers S, van Eijk RPA, Santamaria U, Rogers ML, Malaspina A, Lombardi V, Mehta PR, Westeneng HJ, van den Berg LH, Al-Chalabi A, Gold J, Nath A.

**10: Composite endpoint for ALS clinical trials based on patient preference: Patient-Ranked Order of Function (PROOF).**

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Dec 17;jnnp-2021-328194. doi: 10.1136/jnnp-2021-328194.

van Eijk RPA, van den Berg LH, Lu Y.

**11: Discussing Personalized Prognosis Empowers Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis to Regain Control over Their Future: A Qualitative Study.**

Brain Sci. 2021 Nov 30;11(12):1597. doi: 10.3390/brainsci11121597.

van Eenennaam RM, Koppenol LS, Kruithof WJ, Kruitwagen-van Reenen ET, Pieters S, van Es MA, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Beelen A.

**12: Association of Variants in the SPTLC1 Gene With Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis.**

*JAMA Neurol.* 2021 Oct 1;78(10):1236-1248. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2598.

Johnson JO, Chia R, Miller DE, Li R, Kumaran R, Abramzon Y, Alahmady N, Renton AE, Topp SD, Gibbs JR, Cookson MR, Sabir MS, Dalgard CL, Troakes C, Jones AR, Shatunov A, Iacoangeli A, Al Khleifat A, Ticozzi N, Silani V, Gellera C, Blair IP, Dobson-Stone C, Kwok JB, Bonkowski ES, Palvadeau R, Tienari PJ, Morrison KE, Shaw PJ, Al-Chalabi A, Brown RH Jr, Calvo A, Mora G, Al-Saif H, Gotkine M, Leigh F, Chang IJ, Perlman SJ, Glass I, Scott AI, Shaw CE, Basak AN, Landers JE, Chiò A, Crawford TO, Smith BN, Traynor BJ; FALS Sequencing Consortium; American Genome Center; International ALS Genomics Consortium; and ITALSGEN Consortium, Smith BN, Ticozzi N, Fallini C, Gkazi AS, Topp SD, Scotter EL, Kenna KP, Keagle P, Tiloca C, Vance C, Troakes C, Colombrita C, King A, Pensato V, Castellotti B, Baas F, Ten Asbroek ALMA, McKenna-Yasek D, McLaughlin RL, Polak M, Asress S, Esteban-Pérez J, Stevic Z, D'Alfonso S, Mazzini L, Comi GP, Del Bo R, Ceroni M, Gagliardi S, Querin G, Bertolin C, van Rheenen W, Rademakers R, van Blitterswijk M, Lauria G, Duga S, Corti S, Cereda C, Corrado L, Sorarù G, Williams KL, Nicholson GA, Blair IP, Leblond-Manry C, Rouleau GA, Hardiman O, Morrison KE, Veldink JH, van den Berg LH, Al-Chalabi A, Pall H, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Taroni F, García-Redondo A, Wu Z, Glass JD, Gellera C, Ratti A, Brown RH Jr, Silani V, Shaw CE, Landers JE, Dalgard CL, Adeleye A, Soltis AR, Alba C, Viollet C, Bacikova D, Hupalo DN, Sukumar G, Pollard HB, Wilkerson MD, Martinez EM, Abramzon Y, Ahmed S, Arepalli S, Baloh RH, Bowser R, Brady CB, Brice A, Broach J, Campbell RH, Camu W, Chia R, Cooper-Knock J, Ding J, Drepper C, Drory VE, Dunckley TL, Eicher JD, England BK, Faghri F, Feldman E, Floeter MK, Fratta P, Geiger JT, Gerhard G, Gibbs JR, Gibson SB, Glass JD, Hardy J, Harms MB, Heiman-Patterson TD, Hernandez DG, Jansson L, Kirby J, Kowall NW, Laaksovirta H, Landeck N, Landi F, Le Ber I, Lumbroso S, MacGowan DJL, Maragakis NJ, Mora G, Mouzat K, Murphy NA, Myllykangas L, Nalls MA, Orrell RW, Ostrow LW, Pamphlett R, Pickering-Brown S, Pioro EP, Pletnikova O, Pliner HA, Pulst SM, Ravits JM, Renton AE, Rivera A, Robberecht W, Rogaeva E, Rollinson S, Rothstein JD, Scholz SW, Sendtner M, Shaw PJ, Sidle KC, Simmons Z, Singleton AB, Smith N, Stone DJ, Tienari PJ, Troncoso JC, Valori M, Van Damme P, Van Deerlin VM, Van Den Bosch L, Zinman L, Landers JE, Chiò A, Traynor BJ, Angelocola SM, Ausiello FP, Barberis M, Bartolomei I, Battistini S, Bersano E, Bisogni G, Borghero G, Brunetti M, Cabona C, Calvo A, Canale F, Canosa A, Cantisani TA, Capasso M, Caponnetto C, Cardinali P, Carrera P, Casale F, Chiò A, Colletti T, Conforti FL, Conte A, Conti E, Corbo M, Cuccu S, Dalla Bella E, D'Errico E, DeMarco G, Dubbioso R, Ferrarese C, Ferraro PM, Filippi M, Fini N, Floris G, Fuda G, Gallone S, Gianferrari G, Giannini F, Grassano M, Greco L, Iazzolino B, Intronà A, La Bella V, Lattante S, Lauria G, Liguori R, Logroscino G, Logullo FO, Lunetta C, Mandich P, Mandrioli J, Manera U, Manganelli F, Marangi G, Marinou K, Marrosu MG, Martinelli I, Messina S, Moglia C, Mora G, Mosca L, Murru MR, Origone P, Passaniti C, Petrelli C, Petrucci A, Pozzi S, Pugliatti M, Quattrini A, Ricci C, Riolo G, Riva N, Russo M, Sabatelli M, Salamone P, Salivetto M, Salvi F, Santarelli M, Sbaiz L, Sideri R, Simone I, Simonini C, Spataro R, Tanel R, Tedeschi G, Ticca A, Torriello A, Tranquilli S, Tremolizzo L, Trojsi F, Vasta R, Vacchiano V, Vita G, Volanti P, Zollino M, Zucchi E.

**13: Project MinE. Value of systematic genetic screening of patients with amyotrophic lateral sclerosis.**

*J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 May;92(5):510-518. doi:10.1136/jnnp-2020-325014.

Shepherd SR, Parker MD, Cooper-Knock J, Verber NS, Tuddenham L, Heath P, Beauchamp N, Place E, Sollars ESA, Turner MR, Malaspina A, Fratta P, Hewamadduma C, Jenkins TM, McDermott CJ, Wang D, Kirby J, Shaw PJ; Project MINE Consortium;

**14: Mastication in Patients with Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3 is Characterized by Abnormal Efficiency, Reduced Endurance, and Fatigue.**

*Dysphagia.* 2021 Aug 15. doi: 10.1007/s00455-021-10351-y.

van der Heul AMB, van Eijk RPA, Wadman RI, Asselman F, Cuppen I, Nievelstein RAJ, Gerrits E, van der Pol WL, van den Engel-Hoek L.

**15: Long non-coding RNAs in motor neuron development and disease.**

J Neurochem. 2021 Mar;156(6):777-801. doi:10.1111/jnc.15198.

Vangoor VR, Gomes-Duarte A, Pasterkamp RJ

**16: Neuromuscular junction-on-a-chip: ALS disease modeling and read-out development in microfluidic devices.**

J Neurochem. 2021 May;157(3):393-412. doi:10.1111/jnc.15289.

de Jongh R, Spijkers XM, Pasteuning-Vuhman S, Vulto P, Pasterkamp RJ.

**17: Advances in Central Nervous System Organoids: A Focus on Organoid-Based Models for Motor Neuron Disease.**

Tissue Eng Part C Methods. 2021 Mar;27(3):213-224. doi:10.1089/ten.TEC.2020.0337.

Vieira de Sá R, Cañizares Luna M, Pasterkamp RJ.

**18: Towards Advanced iPSC-based Drug Development for Neurodegenerative Disease.**

Trends Mol Med. 2021 Mar;27(3):263-279. doi: 10.1016/j.molmed.2020.09.013.

Pasteuning-Vuhman S, de Jongh R, Timmers A, Pasterkamp RJ.

**19: A directional 3D neurite outgrowth model for studying motor axon biology and disease.**

Sci Rep. 2021 Jan 22;11(1):2080. doi:10.1038/s41598-021-81335-z.

Spijkers XM, Pasteuning-Vuhman S, Dorleijn JC, Vulto P, Wevers NR, Pasterkamp RJ.

**20: Correlates of Fatigability in Patients With Spinal Muscular Atrophy.**

Neurology. 2021 Feb 9;96(6):e845-e852. doi: 10.1212/WNL.0000000000011230.

Bartels B, de Groot JF, Habets LE, Wadman RI, Asselman FL, Nieuwenhuis EES, van Eijk RPA, Goede HS, van der Pol WL.

**21: Quantification of disease progression in spinal muscular atrophy with muscle MRI—a pilot study.**

NMR Biomed. 2021 Apr;34(4):e4473. doi: 10.1002/nbm.4473.

Otto LAM, Froeling M, van Eijk RPA, Asselman FL, Wadman R, Cuppen I, Hendrikse J, van der Pol WL

**22: Buying time for infants with spinal muscular atrophy.**

Lancet Neurol. 2021 Oct;20(10):777-779. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00291-X.

van der Pol L.

**23: Motor unit reserve capacity in spinal muscular atrophy during fatiguing endurance performance.**

Clin Neurophysiol. 2021 Mar;132(3):800-807. doi: 10.1016/j.clinph.2020.11.044.

Habets LE, Bartels B, de Groot JF, van der Pol WL, Jeneson JAL, Asselman FL, van Eijk RPA, Stegeman DF.

**24: Response to letter: A decision for life – Treatment decisions in newly diagnosed families with spinal muscular atrophy.**

Eur J Paediatr Neurol. 2021 Jan;30:103-104. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.12.005.

Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F.

**25: Feeding difficulties in children and adolescents with spinal muscular atrophy type 2.**

Neuromuscul Disord. 2021 Feb;31(2):101-112. doi: 10.1016/j.nmd.2020.12.007.

Wadman RI, De Amicis R, Brusa C, Battezzati A, Bertoli S, Davis T, Main M, Manzur A, Mastella C, Munot P, Imbrigiotta N, Schottlaender L, Sarkozy A, Trucco F, Baranello G, Scoto M, Muntoni F.

**26: Implementation and evaluation of an e-health innovation for personalized care for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): protocol for a participatory action research study.**

Implement Sci Commun. 2021 Feb 25;2(1):25. doi: 10.1186/s43058-021-00130-z.

Dontje ML, Kruitwagen-van Reenen E, Visser-Meily JMA, Beelen A, Study Group ALS Home-monitoring and Coaching.

**27: Current practices and barriers in gastrostomy indication in amyotrophic lateral sclerosis: a survey of ALS care teams in The Netherlands.**

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021 Sep 6:1-10. doi:

10.1080/21678421.2021.1973505.

Van Eenennaam RM, Kruithof WJ, Kruitwagen-Van Reenen ET, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Beelen A.

**28: Using the ALSFRS-R in multicentre clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis: potential limitations in current standard operating procedures.**

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021 Dec 24:1-8. doi:

10.1080/21678421.2021.2016838.

Bakers JNE, de Jongh AD, Bunte TM, Kendall L, Han SS, Epstein N, Lavrov A, Beelen A, Visser-Meily JMA, van den Berg LH, van Eijk RPA.

**29: Feasibility and effectiveness of a novel dynamic arm support in persons with spinal muscular atrophy and duchenne muscular dystrophy.**

J Neuroeng Rehabil. 2021 May 21;18(1):84. doi: 10.1186/s12984-021-00868-6.

Janssen MMHP, Horstik J, Klap P, de Groot IJM.

**30: Polio survivors have poorer walking adaptability than healthy individuals.**

Gait Posture. 2021 Jun;87:143-148. doi: 10.1016/j.gaitpost.2021.04.031.

Tuijtelars J, Roerdink M, Raijmakers B, Nollet F, Brehm MA.

**31: Self-reported functional ambulation is related to physical mobility status in polio survivors; a cross-sectional observational study.**

Ann Phys Rehabil Med. 2021 Jul;64(4):101428. doi: 10.1016/j.rehab.2020.06.007.

Brehm MA, Ploeger HE, Nollet F.

**32: Individual stiffness optimization of dorsal leaf spring ankle-foot orthoses in people with calf muscle weakness is superior to standard bodyweight-based recommendations.**

J Neuroeng Rehabil. 2021 Jun 8;18(1):97. doi: 10.1186/s12984-021-00890-8.

Waterval NFJ, Brehm MA, Harlaar J, Nollet F.

**33: Use and usability of custom-made knee-ankle-foot orthoses in polio survivors with knee instability: A cross-sectional survey.**

J Rehabil Med. 2021 Dec 21. doi: 10.2340/jrm.v53.1122.

Raijmakers B, Berendsen-de Gooijer RA, Ploeger HE, Koopman FS, Nollet F, Brehm MA.

**34: Screening for cognition in amyotrophic lateral sclerosis: test characteristics of a new screen.**

J Neurol. 2021 Jul;268(7):2533-2540. doi: 10.1007/s00415-021-10423-x.

Beeldman E, Govaarts R, de Visser M, van Es MA, Pijnenburg YAL, Schmand BA, Raaphorst J.

**35: Pathogenic Huntingtin Repeat Expansions in Patients with Frontotemporal Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis.**

Neuron. 2021 Feb 3;109(3):448-460.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2020.11.005.

Dewan R, Chia R, Ding J, Hickman RA, Stein TD, Abramzon Y, Ahmed S, Sabir MS, Portley MK, Tucci A, Ibáñez K, Shankaracharya FNU, Keagle P, Rossi G, Caroppo P, Tagliavini F, Waldo ML, Johansson PM, Nilsson CF; American Genome Center (TAGC); FALS Sequencing Consortium; Genomics England Research Consortium; International ALS/FTD Genomics Consortium (iAFGC); International FTD Genetics Consortium (IFGC); International LBD Genomics Consortium (iLBDGC); NYGC ALS Consortium; PROSPECT Consortium, Rowe JB, Benussi L, Binetti G, Ghidoni R, Jabbari E, Viollet C, Glass JD, Singleton AB, Silani V, Ross OA, Ryten M, Torkamani A, Tanaka T, Ferrucci L, Resnick SM, Pickering-Brown S, Brady CB, Kowal N, Hardy JA, Van Deerlin V, Vonsattel JP, Harms MB, Morris HR, Ferrari R, Landers JE, Chiò A, Gibbs JR, Dalgard CL, Scholz SW, Traynor BJ.

**36: Genotype-phenotype correlations of *KIF5A* stalk domain variants.**

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021 Nov;22(7-8):561-570. doi: 10.1080/21678421.2021.1907412.

de Boer EMJ, van Rheenen W, Goedee HS, Kamsteeg EJ, Brilstra EH, Veldink JH, van Den Berg LH, van Es MA.

**37: Facial Onset Sensory and Motor Neuronopathy: New Cases, Cognitive Changes, and Pathophysiology.**

Neurol Clin Pract. 2021 Apr;11(2):147-157. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000834.

de Boer EMJ, Barritt AW, Elamin M, Anderson SJ, Broad R, Nisbet A, Goedee HS, Vázquez Costa JF, Prudlo J, Vedeler CA, Fernandez JP, Panades MP, Albertí Aguilo MA, Bella ED, Lauria G, Pinto WBVR, de Souza PVS, Oliveira ASB, Toro C, van Iersel J, Parson M, Harschnitz O, van den Berg LH, Veldink JH, Al-Chalabi A, Leigh PN, van Es MA.

**38: Distinctive pattern of temporal atrophy in patients with frontotemporal dementia and the I383V variant in *TARDBP*.**

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Jul;92(7):787-789. doi: 10.1136/jnnp-2020-325150.

Mol MO, Nijmeijer SWR, van Rooij JGJ, van Spaendonk RML, Pijnenburg YAL, van der Lee SJ, van Minkelen R, Donker Kaat L, Rozemuller AJM, Janse van Mantgem MR, van Rheenen W, van Es MA, Veldink JH, Hennekam FAM, Vernooij M, van Swieten JC, Cohn-Hokke PE, Seelaar H, Doppert EGP.

**39: Advances in the genetic classification of amyotrophic lateral sclerosis.**

Curr Opin Neurol. 2021 Oct 1;34(5):756-764. doi: 10.1097/WCO.0000000000000986.

Cooper-Knock J, Harvey C, Zhang S, Moll T, Timpanaro IS, Kenna KP, Iacoangeli A, Veldink JH.

**40: Genomic and phenotypic insights from an atlas of genetic effects on DNA methylation.**

Nat Genet. 2021 Sep;53(9):1311-1321. doi: 10.1038/s41588-021-00923-x.

Min JL, Hemani G, Hannon E, Dekkers KF, Castillo-Fernandez J, Luijk R, Carnero-Montoro E, Lawson DJ, Burrows K, Suderman M, Bretherick AD, Richardson TG, Klughammer J, Iotchkova V, Sharp G, Al Khleifat A, Shatunov A, Iacoangeli A, McArdle WL, Ho KM, Kumar A, Söderhäll C, Soriano-Tárraga C, Giralt-Steinhauer E, Kazmi N, Mason D, McRae AF, Corcoran DL, Sugden K, Kasela S, Cardona A, Day FR, Cugliari G, Viberti C, Guarrera S, Lerro M, Gupta R, Bollepalli S, Mandaviya P, Zeng Y, Clarke TK, Walker RM, Schmoll V, Czamara D, Ruiz-Arenas C, Rezwan FI, Marioni RE, Lin T, Awaloff Y, Germain M, Aïssi D, Zwamborn R, van Eijk K, Dekker A, van Dongen J, Hottenga JJ, Willemsen G, Xu CJ, Barturen G, Català-Moll F, Kerick M, Wang C, Melton P, Elliott HR, Shin J, Bernard M, Yet I, Smart M, Gorrie-Stone T; BIOS Consortium, Shaw C, Al Chalabi A, Ring SM, Pershagen G, Melén E, Jiménez-Conde J, Roquer J, Lawlor DA, Wright J, Martin NG, Montgomery GW, Moffitt TE, Poulton R, Esko T, Milani L, Metspalu A, Perry JRB, Ong KK, Wareham NJ, Matullo G, Sacerdote C, Panico S, Caspi A, Arseneault L, Gagnon F, Ollikainen M, Kaprio J, Felix JF, Rivadeneira F, Tiemeier H, van Ijzendoorn MH, Uitterlinden AG, Jaddoe VWV, Haley C, McIntosh AM, Evans KL, Murray A, Räikkönen K, Lahti J, Nohr EA, Sørensen TIA, Hansen T, Morgen CS, Binder EB, Lucae S, Gonzalez JR, Bustamante M, Sunyer

J, Holloway JW, Karmaus W, Zhang H, Deary IJ, Wray NR, Starr JM, Beekman M, van Heemst D, Slagboom PE, Morange PE, Trégouët DA, Veldink JH, Davies GE, de Geus EJC, Boomsma DI, Vonk JM, Brunekreef B, Koppelman GH, Alarcón-Riquelme ME, Huang RC, Pennell CE, van Meurs J, Ikram MA, Hughes AD, Tillin T, Chaturvedi N, Pausova Z, Paus T, Spector TD, Kumari M, Schalkwyk LC, Visscher PM, Davey Smith G, Bock C, Gaunt TR, Bell JT, Heijmans BT, Mill J, Relton CL.

**41: *SCFD1* expression quantitative trait loci in amyotrophic lateral sclerosis are differentially expressed.**

Brain Commun. 2021 Oct 7;3(4):fcab236. doi: 10.1093/braincomms/fcab236.

Iacoangeli A, Fogh I, Selvackadunco S, Topp SD, Shatunov A, van Rheenen W, Al-Khleifat A, Opie-Martin S, Ratti A, Calvo A; UK Brain Expression Consortium, Van Damme P, Robberecht W, Chio A, Dobson RJ, Hardiman O, Shaw CE, van den Berg LH, Andersen PM, Smith BN, Silani V, Veldink JH, Breen G, Troakes C, Al-Chalabi A, Jones AR.

**Zenuw: geselecteerde publicaties van Nederlandse onderzoekers in 2021**

**1. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.**

Lancet Neurol. 2021 Apr;20(4):275-283.

Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, Steyerberg EW, van den Berg B, Doets AY, Leonhard SE, Verboon C, Huizinga R, Drenthen J, Arends S, Budde IK, Kleyweg RP, Kuitwaard K, van der Meulen MFG, Samijn JPA, Vermeij FH, Kuks JBM, van Dijk GW, Wirtz PW, Eftimov F, van der Kooi AJ, Garssen MPJ, Gijsbers CJ, de Rijk MC, Visser LH, Blom RJ, Linsen WHJP, van der Kooi EL, Verschuuren JJGM, van Koningsveld R, Dieks RJG, Gilhuis HJ, Jellema K, van der Ree TC, Bienfait HME, Faber CG, Lovenich H, van Engelen BGM, Groen RJ, Merkies ISJ, van Oosten BW, van der Pol WL, van der Meulen WDM, Badrising UA, Stevens M, Breukelman AJ, Zwetsloot CP, van der Graaff MM, Wohlgemuth M, Hughes RAC, Cornblath DR, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group.

Het wordt vaak gevraagd of ernstig aangedane GBS patiënten baat kunnen hebben bij een 2<sup>e</sup> IVIg kuur. Een 2<sup>e</sup> IVIg kuur zou dan bij voorkeur zo vlot mogelijk geven moeten worden om verdere zenuw schade te voorkomen. In dat geval kan een predictiemodel helpen. Deze RCT uitgevoerd door de Dutch GBS Study Group toonde aan dat GBS patiënten die ernstig zijn aangedaan en een slechte prognose hebben (op basis van het gevalideerde mEGOS predictiemodel), geen baat hebben bij een 2<sup>e</sup> IVIg kuur die vrijwel direct na een standaard IVIg kuur werd gegeven. Bovendien worden er vaker ernstige bijwerkingen na een 2<sup>e</sup> IVIg kuur. Een 2<sup>e</sup> IVIg kuur moet dus niet worden gegeven aan GBS patiënten, tenzij er sprake is van een treatment related fluctuation (TRF).

**2a. Intravenous immunoglobulin treatment for mild Guillain-Barré syndrome: an international observational study.**

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Oct;92(10):1080-1088.

Verboon C, Harbo T, Cornblath DR, Hughes RAC, van Doorn PA, Lunn MP, Gorson KC, Barroso F, Kuwabara S, Galassi G, Lehmann HC, Kusunoki S, Reisin RC, Binda D, Cavaletti G, Jacobs BC; IGOS consortium; GOS consortium

Het is een veelvoorkomende vraag of GBS patiënten die mild zijn aangedaan (nog zelfstandig kunnen lopen) met IVIg moeten worden behandeld. Dit is niet uitgezocht in een RCT. Op basis van 188 patiënten uit de IGOS study werd gevonden dat IVIg behandeling bij mild aangedane patiënten geen verbeterde uitkomst gaf na 4 weken. Ook de secundaire eindpunten toonden geen verschil, m.u.v. de duur tot volledig krachtsherstel en kwamen er na 26 weken minder vaak pijnklachten in de met IVIg gehandelde groep. Op basis van deze studie kan niet worden geconcludeerd dat IVIg behandeling een betere uitkomst geeft bij mild aangedane patiënten, maar oa selectiebias kan een rol hebben gespeeld.

## **2b. To treat or not to treat mild Guillain-Barré syndrome: limited evidence for but still none against.**

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Oct;92(10):1027-1028

Goedee HS, Rajabally YA.

In dit editorial werd geconcludeerd dat er maar beperkt bewijs is dat mild aangedane patiënten met GBS met IVIg of plasmaferese moeten worden behandeld, maar dat het de vraag is waarom je het niet zou doen. Bij individuele patiënten zou op basis van aanvullende gegevens besloten kunnen worden om toch een behandeling te starten.

## **3. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision.**

J Peripher Nerv Syst. 2021 Sep;26(3):242-268 en Eur J Neurol. 2021 Nov;28(11):3556-3583.

Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, Blomkwist-Markens PH, Cornblath DR, Eftimov F, Goedee HS, Harbo T, Kuwabara S, Lewis RA, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Querol L, Rajabally YA, Sommer C, Topaloglu HA.

In 2021 verscheen de revisie van de internationale (EFNS) EAN/PNS CIDP richtlijn uit 2010.

Belangrijke verschillen zijn dat er nog slechts 2 categorieën zijn: CIDP en possible CIDP, (probable CIDP is vervallen). CIDP wordt onderscheiden in typical CIDP (motor + sensory, symmetric proximal + distal) en in CIDP variants: distal, (multi)focal, motor, and sensory CIDP. De kliniek blijft leidend en het EMG is een essentieel diagnosticum. Liquoronderzoek, zenuwecho, respons na behandeling en eventueel een zenuwbiopsie kan de diagnostische zekerheid vergroten indien erbij klinisch en EMG onderzoek geen zekerheid is. Eerste keuze voor start van behandeling zijn IVIg en corticosteroiden. Voor onderhoudsbehandeling komen IVIg, subcutaan IgG of corticosteroiden in aanmerking. Behandelingsschema's worden gegeven.

## **4. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.**

Eur J Neurol. 2021 Jan;28(1):286-296.

Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs BC, Vrancken AFJE, Eftimov F, Notermans NC, van der Kooij AJ, Fokkink WR, Nieboer D, Lingsma HF, Merkies ISJ, van Doorn PA.

Hoe vaak en frequent moet IVIg worden gedoseerd bij CIDP? Deze cross-over RCT vergeleek het effect van een frequente/minder hoge IVIg dosering met een minder frequente/hoge IVIg dosering. Het bleek dat er bij een frequentere IVIg dosering stabielere IgG spiegels werden bereikt, maar dat dit geen beter behandelingsresultaat gaf. Frequent IVIg doseren (bijv eens per 1-2 weken 20 gram) is niet beter dan minder frequent hoger doseren (bijv eens per 2-4 weken 40 gram). Waarom stabielere spiegels niet leiden tot een beter behandelingsresultaat is vooralsnog niet duidelijk.

## **5. Anti-C2 Antibody ARGX-117 Inhibits Complement in a Disease Model for Multifocal Motor Neuropathy.**

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Nov 10;9(1):e1107.

Budding K, Johansen LE, Van de Walle I, Dijkxhoorn K, de Zeeuw E, Bloemenkamp LM, Bos JW, Jansen MD, Curial CAD, Silence K, de Haard H, Blanchetot C, Van de Ven L, Leusen JHW, Pasterkamp RJ, van den Berg LH, Hack CE, Boross P, van der Pol WL.

Het induced pluripotent stemcell-derived motor neuron model, is een model voor MMN.

In deze studie werd aangetoond dat een complement (C2) activatieremmer (ARGX117) de complementactivatie door IgM antiGM1 antistoffen afkomstig uit serum van MMN patiënten in dit model kan remmen. Dit onderzoek opent de weg voor een potentieel nieuwe behandeling voor MMN.

## **6. Pattern of muscle strength improvement after intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy.**

Muscle Nerve. 2021 May;63(5):678-682.

Bakers JNE, van Eijk RPA, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Beelen A.

Hand-held dynamometrie van zowel arm- en beenspieren bij 47 patiënten met MMN werden geanalyseerd. Alle spiergroepen bleken te responderen na IVIg. Spierzwakte bij MMN beperkt zich dus niet tot de distale spiergroepen. De grootste respons werd gezien bij de spiergroepen die aanvankelijk het meest verzwakt waren.

### **7. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Painful Idiopathic Small Fiber Neuropathy.**

Neurology. 2021 May 18;96(20):e2534-e2545.

Geerts M, de Greef BTA, Sopacua M, van Kuijk SMJ, Hoeijmakers JGJ, Faber CG, Merckies ISJ.

In een RCT werden 60 patiënten met idiopathische dunne vezel neuropathie (I-SFN) behandeld met IVIg (2g/kg) of placebo. Dit werd gevolgd door 3 IVIg infusies (1g/kg) eens per 3 weken. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de met IVIg behandelde en de placebogroep wat betreft pijn reductie op de Pain Intensity Numerical Rating Scale na 12 weken, of op een van de andere uitkomstmaten. Er is derhalve geen reden om IVIg voor te schrijven bij patiënten met i-SFN.

### **8. Cardiovascular health and chronic axonal polyneuropathy: A population-based study.**

Eur J Neurol. 2021 Jun;28(6):2046-2053.

Taams NE, Ahmadizar F, Hanewinckel R, Drenthen J, Voortman T, Ikram MA, Kavousi M, van Doorn PA.

Dit onderzoek uitgevoerd binnen de Rotterdam study bij 1919 deelnemers toont aan dat een betere 'cardiovascular health score' (range 0-14) is geassocieerd met een lagere prevalentie van chronisch axonale polyneuropathie. Dit is belangrijk omdat deze 'cardiovascular health score' ook door de patiënt beïnvloedbare factoren bevat en dus potentieel de verschijnselen van polyneuropathie zou kunnen beïnvloeden. Of dat uiteindelijk ook het geval is moet verder worden uitgezocht.

### **9a. Prognostic value of nerve ultrasonography: A prospective multicenter study on the natural history of chronic inflammatory neuropathies.**

Eur J Neurol. 2021 Jul;28(7):2327-2338.

Telleman JA, Herraets IJT, Goedee HS, van Eijk RPA, Verhamme C, Eftimov F, Lieba-Samal D, Asseldonk JTV, van den Berg LH, van der Pol WL, Visser LH.

In deze multicenter cohort studie werden 126 patiënten met CIDP, 72 met MMN en 35 met CIAP bij inclusie en na een jaar f-up beoordeeld. Alleen bij patiënten met MMN werd er een correlatie met C5 nerve root oppervlakte en achteruitgang van de knijpkracht gevonden. Het natuurlijk beloop van zenuwecho afwijkingen bij CIDP en MMN is heterogeen en de prognostische waarde is beperkt. Vervolgonderzoek werd geadviseerd bij CIDP na de diagnostische fase.

### **9b. Ultrasound scanning in the diagnosis of peripheral neuropathies.**

Pract Neurol. 2021 Jun;21(3):186-195.

Telleman JA, Herraets IJ, Goedee HS, van Asseldonk JT, Visser LH.

In dit mooie overzicht wordt de waarde van zenuwecho bij de diagnostiek van CTS, ulnaropathie en chronisch inflammatoire neuropathieën besproken. Zenuwecho onderzoek kan een bijdrage leveren als uitgebreid EMG onderzoek geen evidente afwijkingen laat zien.

### **10. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies.**

Lancet Rheumatol. 2021 Nov;3(11):e778-e788.

Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, Besten YR, van Kempen ZLE, Kummer LY, van Dam KPJ, Stalman EW, Vogelzang EH, Cristianawati O, Keijzer S, Vidarsson G, Voskuyl AE, Wieske L, Eftimov F, van



Vollenhoven R, Kuijpers TW, van Ham SM, Tas SW, Killestein J, Boers M, Nurmohamed MT, Rispens T, Wolbink G.

Studie bij RA, MS en diverse autoimmuunziekten waaruit bleek dat seroconversie na een eerste COVID-19 vaccinatie vertraagd is bij oudere patiënten na het gebruik van specifieke immunosuppressiva, maar dat een tweede vaccinatie of COVID infectie de afweer wel kon verbeteren. Resultaten van studies meer specifiek gericht op patiënten met NMZ volgen ongetwijfeld in 2022.

**Hieronder staat een selectie van aanvullende publicaties van Nederlandse onderzoekers over 2021. Deze lijst is niet compleet.**

## **GBS**

### **11. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study.**

Brain. 2021 Dec 16;144(11):3392-3404.

Luijten LWG, Leonhard SE, van der Eijk AA, Doets AY, Appeltshausen L, Arends S, Attarian S, Benedetti L, Briani C, Casasnovas C, Castellani F, Dardiotis E, Echaniz-Laguna A, Garssen MPJ, Harbo T, Huizinga R, Humm AM, Jellema K, van der Kooi AJ, Kuitwaard K, Kuntzer T, Kusunoki S, Lascano AM, Martinez-Hernandez E, Rinaldi S, Samijn JPA, Scheidegger O, Tsouni P, Vicino A, Visser LH, Walgaard C, Wang Y, Wirtz PW, Ripellino P, Jacobs BC; IGOS consortium.

Het is een terugkerende vraag of een COVID infectie GBS kan triggeren. Data afkomstig uit de internationale GBS outcome study (IGOS) kunnen helpen die vraag te beantwoorden. Er werden gedurende de studieperiode niet meer GBS patiënten in IGOS geïnccludeerd dan normaliter. De GBS patiënten met een aangetoonde of waarschijnlijke SARS-CoV-2 infectie zonder aanwijzingen voor een andere recente aan GBS gerelateerde infectie, bleken vaak een sensori-motore GBS met aangezichtszwakte te hebben, zoals vaker wordt gezien bij post-virale GBS. Een sterke relatie tussen GBS en SARS-CoV-2 infectie is onwaarschijnlijk.

### **12. Predicting Outcome in Guillain-Barré Syndrome: International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score.**

Neurology. 2021 Dec 22;10.1212/PMID: 34937789.

Doets AY, Lingsma HF, Walgaard C, Islam B, Papri N, Davidson A, Yamagishi Y, Kusunoki S, Dimachkie MM, Waheed W, Kolb N, Islam Z, Mohammad QD, Harbo T, Sindrup SH, Chavada G, Willison HJ, Casasnovas C, Bateman K, Miller JA, van den Berg B, Verboon C, Roodbol J, Leonhard SE, Benedetti L, Kuwabara S, Van den Bergh P, Monges S, Marfia GA, Shahrizaila N, Galassi G, Péréon Y, Bürmann J, Kuitwaard K, Kleyweg RP, Marchesoni C, Sedano Tous MJ, Querol L, Illa I, Wang Y, Nobile-Orazio E, Rinaldi S, Schenone A, Pardo J, Vermeij FH, Lehmann HC, Granit V, Cavaletti G, Gutiérrez-Gutiérrez G, Barroso FA, Visser LH, Katzberg HD, Dardiotis E, Attarian S, van der Kooi AJ, Eftimov F, Wirtz PW, Samijn JP, Gilhuis HJ, Hadden RD, Holt JK, Sheikh KA, Karafiath S, Vytopil M, Antonini G, Feasby TE, Faber CG, Gijsbers CJ, Busby M, Roberts RC, Silvestri NJ, Fazio R, van Dijk GW, Garssen MP, Straathof CS, Gorson KC, Jacobs BC; IGOS Consortium.

Het mEGOS predictiemodel om de prognose van GBS patiënten te kunnen voorspellen is destijds ontwikkeld op basis van data van Nederlandse patiënten, gevalideerd in een Europees GBS trial cohort. Nu is er op basis van de eerste 1500 GBS patiënten die geïnccludeerd zijn in de IGOS study een nieuwe validatie gedaan. De uitkomst (predictie om weer zelfstandig te kunnen lopen) in Europa/Noord-Amerika bleek wat slechter te zijn dan met mEGOS werd voorspeld. Ernstige zwakte van de extremiteiten en hogere leeftijd zijn nog steeds de belangrijkste voorspellers voor een slechte uitkomst. Er is nu een wat aangepast model gemaakt voor Europa/Noord-Amerika (mEGOS-EuNA) wat zeer waarschijnlijk ook zijn waarde zal laten zien in de dagelijkse praktijkvoering van neurologen in Nederland en België.

**13. Changes in motor nerve excitability in acute phase Guillain-Barré syndrome.**

Muscle Nerve. 2021 Apr;63(4):546-552. doi: 10.1002/mus.27172.

Drenthen J, Islam B, Islam Z, Mohammad QD, Maathuis EM, Visser GH, van Doorn PA, Blok JH, Endtz HP, Jacobs BC.

CMAP scans die bij ziekenhuis opname worden gemaakt zijn behulpzaam als een vroege indicator van GBS subtype (axonaal of demyeliniserend).

**14. Novel approach to monitor intravenous immunoglobulin pharmacokinetics in humans using polymorphic determinants in IgG1 constant domains.**

Eur J Immunol. 2021 Dec 2.

Van Tilburg SJ, Jacobs BC, Ooijevaar-de Heer P, Fokkink WR, Huizinga R, Vidarsson G, Rispens T.

Een nieuw anti-IgG1 allotype assay kan discrimineren tussen endogeen IgG en IgG afkomstig van IVIg. Dit kan helpen om de variabiliteit in IVIg PK en behandelingsresponse bij patiënten die met IVIg worden behandeld beter te begrijpen.

**15. Acute flaccid myelitis and Guillain-Barré syndrome in children: A comparative study with evaluation of diagnostic criteria.**

Eur J Neurol. 2021 Nov 8. PMID: 34747551.

Helfferrich J, Roodbol J, de Wit MC, Brouwer OF, Jacobs BC; 2016 Enterovirus D68 Acute Flaccid Myelitis Working Group and the Dutch Pediatric GBS Study Group.

Het kan bij kinderen soms lastig zijn om GBS te onderscheiden van het beeld wat bij een acute myelitis wordt gevonden. In deze publicatie worden een aantal vaak voorkomende verschillen genoemd.

**16. Guillain-Barré syndrome in low-income and middle-income countries: challenges and prospects.**

Nat Rev Neurol. 2021 May;17(5):285-296.

Papri N, Islam Z, Leonhard SE, Mohammad QD, Endtz HP, Jacobs BC.

Veel onderzoek naar GBS is afkomstig uit West-Europa en de USA. Dit artikel geeft een fraai overzicht van factoren die nu nog onvoldoende bekend zijn wat betreft de diagnostiek, prognose en behandeling van patiënten met GBS in low-income and middle-income landen.

**17. Antiglycolipid antibodies in Guillain-Barré and Fisher syndromes: discovery, current status and future perspective.**

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Mar;92(3):311-318.

Kusunoki S, Willison HJ, Jacobs BC.

Mooi overzicht over het voorkomen van anti-ganglioside antistoffen bij GBS.

**18. Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome in endemic areas of arbovirus transmission: A multinational case-control study.**

J Peripher Nerv Syst. 2021 Dec;26(4):449-460.

Leonhard SE, Tan CY, van der Eijk AA, Reisin RR, Franken SC, Huizinga R, Arends S, Batstra MR, Bezerra Jeronimo SM, Drenthen J, de Koning L, Leon Cejas L, Marchesoni C, Marques W Jr, Shahrizaila N, Casas DF, Sotelo A, Tillard B, Dourado ME, Jacobs BC.

Kunnen Arbo virussen GBS ook triggeren buiten een epidemie? Arbovirusinfecties komen bij GBS patiënten ook buiten epidemische virusinfecties voor, maar niet vaker dan bij controles. Grotere studies zijn noodzakelijk om dit verder te onderzoeken.

**19. Guillain-Barré Syndrome in Suriname; Clinical Presentation and Identification of Preceding Infections.**

Front Neurol. 2021 Feb 10;12:635753.

Langerak T, van Rooij I, Doornekamp L, Chandler F, Baptista M, Yang H, Koopmans MPG, GeurtsvanKessel CH, Jacobs BC, Rockx B, Adriani K, van Gorp ECM.

De resultaten van deze studie maken het aannemelijk dat Zika, maar mogelijk ook dengue infecties vooraf kunnen gaan aan het ontstaan van GBS.

## **20. Guillain-Barré Syndrome Outbreak in Peru 2019 Associated With *Campylobacter jejuni* Infection.**

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Feb 5;8(2):e952.

Ramos AP, Leonhard SE, Halstead SK, Cuba MA, Castañeda CC, Dioses JA, Tipismana MA, Abanto JT, Llanos A, Gourlay D, Grogl M, Ramos M, Rojas JD, Meza R, Puiu D, Sherman RM, Salzberg SL, Simner PJ, Willison HJ, Jacobs BC, Cornblath DR, Umeres HF, Pardo CA.

Een uitbraak van GBS is zeldzaam. In Peru was er in 2019 een uitbraak van GBS. Dit bleek gelieerd te zijn aan infecties met *Campylobacter jejuni*.

## **21. Guillain-Barré syndrome during the Zika virus outbreak in Northeast Brazil: An observational cohort study.**

J Neurol Sci. 2021 Jan 15;420:117272.

Leonhard SE, Halstead S, Lant SB, Militão de Albuquerque MFP, de Brito CAA, de Albuquerque LBB, Ellul MA, de Oliveira França RF, Gourlay D, Griffiths MJ, de Miranda Henriques-Souza AM, de Moraes Machado MÍ, Medialdea-Carrera R, Mehta R, da Paz Melo R, Mesquita SD, Moreira ÁJP, Pena LJ, Santos ML, Turtle L, Solomon T, Willison HJ, Jacobs BC, Brito Ferreira ML.

In deze observationele cohort studie werd er tijdens de Zika virus uitbraak in Brazilië vaak een Zika virus infectie (in 52%) of een combinatie met chikungunya virus infectie (in 29%) gevonden bij 71 GBS patiënten. Vaak was er dan sprake van de sensori-motore GBS met demyeliniserende kenmerken, maar er bleek geen specifiek anti-gangliosiden antistoffen patroon te zijn.

## **CIDP**

### **22. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.**

Eur J Neurol. 2021 Jun;28(6):2065-2073.

Broers MC, Bunschoten C, Drenthen J, Beck TAO, Brusse E, Lingsma HF, Allen JA, Lewis RA, van Doorn PA, Jacobs BC.

Over- en onderdiagnose van CIDP komt vaak voor. Niet alleen in de USA, maar ook in Nederland. Bij de diagnostiek van CIDP is het van belang om mn goed te letten op proximale spierzwakte en om de diverse atypische fenotypen te herkennen. Verder is het belangrijk om niet te veel waarde te hechten aan een (geringe) verhoging van het liquor eiwit, en om EMG resultaten goed te interpreteren. Daarnaast moeten diverse andere aandoeningen (zoals een paraproteïne) worden uitgesloten als mogelijke oorzaak van de spierzwakte.

### **23. Clinical outcome of CIDP one year after start of treatment: a prospective cohort study.**

J Neurol. 2021 Jun 26. PMID: 34173873.

Bus SRM, Broers MC, Lucke IM, Bunschoten C, van Lieverloo GGA, Adrichem ME, van Veen R, Wieske L, Lingsma HF, Goedee HS, van der Pol WL, van Schaik IN, Van Doorn PA, Jacobs BC, Eftimov F; ICOS Consortium.

40 patiënten met CIDP werden geïncludeerd. 78% verbeterde na IVIg, corticosteroïden of een combinatie van beiden. Een remissie werd vaker gezien na behandeling met IVIg in combinatie met corticosteroïden. Een jaar na start van behandeling was meer dan de helft van de patiënten onbehandeld en ongeveer een derde in remissie.

### **24. Serum Contactin-1 in CIDP: A Cross-Sectional Study.**

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Jul 20;8(5):e1040.

Wieske L, Martín-Aguilar L, Fehmi J, Lleixà C, Koel-Simmelink MJA, Chatterjee M, van Lierop Z, Killestein J, Verhamme C, Querol L, Rinaldi S, Teunissen CE, Eftimov F.

In deze studie werd aangetoond dat serum contactin-1 levels lager waren bij patiënten met paranodale antistoffen, dan bij patiënten zonder deze antistoffen. Mogelijk zijn serum contactin-1 levels een diagnostische biomarker voor paranodale schade bij CIDP.

**25. Genetic biomarkers for intravenous immunoglobulin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.**

Eur J Neurol. 2021 May;28(5):1677-1683.

Kuitwaard K, van Doorn PA, Bengrine T, van Rijs W, Baas F, Nagelkerke SQ, Kuijpers TW, Fokkink WR, Bunschoten C, Broers MC, Willemsen SP, Jacobs BC, Huizinga R.

Het is vooralsnog niet duidelijk waarom sommige patiënten met CIDP wel en andere niet reageren op behandeling met IVIg. Deze studie laat zien dat genetische variaties in PRF1 en FCGR2B mogelijk van invloed zijn op de behandelrespons na IVIg. Aanvullend onderzoek is nodig om dit verder uit te zoeken.

**26. Intravenous immunoglobulin and intravenous methylprednisolone as optimal induction treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: protocol of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (OPTIC).**

Trials. 2021 Feb 19;22(1):155.

Bus SRM, Zambreanu L, Abbas A, Rajabally YA, Hadden RDM, de Haan RJ, de Borgie CAJM, Lunn MP, van Schaik IN, Eftimov F; OPTIC study group.

Trial protocol van de OPTIC study: IVIg met of zonder toevoeging van methylprednisolon.

Denk svp aan deze RCT bij iedere nieuwe patiënt met CIDP!

**27. Virus discovery in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.**

J Neuroimmunol. 2021 Sep 15;358:577668. PMID: 34325344.

van Lieverloo GGA, Wieske L, van Schaik IN, Deijs M, van der Hoek L, Eftimov F.

Deze studie heeft gekeken naar het voorkomen van virusinfecties tijdens het beloop van CIDP en bij controles. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een persisterende virusinfectie bij CIDP.

**28. Quantifying Treatment-Related Fluctuations in CIDP: Results of the GRIPPER Study.**

Neurology. 2021 Apr 6;96(14):e1876-e1886.

Allen JA, Pasnoor M, Dimachkie MM, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, Cook AA, Walton T, Fiecas MB, Kissel JT, Merkies I, Gorson KC, Lewis RA.

Studie die aangeeft dat er een day-to-day variatie in de knijpkracht is bij patiënten met CIDP die worden behandeld met IVIg. Er wordt gesuggereerd dat een verandering van de knijpkracht van meer dan 10% waarschijnlijk relevant is. Dit is een hoger percentage dan aanvankelijk werd aangenomen.

**29. Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice.**

Expert Rev Neurother. 2021 Jul;21(7):805-816.

Allen JA, Eftimov F, Querol L

Review wat de relevantie van klinimetrie en biomarkers bespreekt bij de diagnostiek en monitoring van het ziektebeloop bij CIDP.

**30. Electrophysiology in CIDP: Should we use it beyond diagnosis?**

Clin Neurophysiol. 2021 Jan;132(1):204-206.

Rajabally YA, Goedee HS.

### **31. Antecedent infections in CIDP: A relevant clue in a complex disease?**

Muscle Nerve. 2021 Dec;64(6):637-638.

Goedee HS.

### **32. Iatrogenic immune-mediated neuropathies: diagnostic, epidemiological and mechanistic uncertainties for causality and implications for clinical practice.**

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Sep;92(9):975-982.

Goedee HS, Attarian S, Kuntzer T, Van den Bergh P, Rajabally YA

In een literatuur search werd gekeken naar iatrogeen geïnduceerde CIDP. De meeste aanwijzingen werden gevonden voor een mogelijke relatie met TNF-alfa inhibitors en immune-checkpoint inhibitors.

### **MMN**

### **33. Motor unit integrity in multifocal motor neuropathy: A systematic evaluation with CMAP scans.**

Muscle Nerve. 2021 Dec 2. PMID: 34854491.

Stikvoort García DJL, Kovalchuk MO, Goedee HS, van Schelven LJ, van den Berg LH, Franssen H, Sleutjes BTHM.

In dit paper werd aangetoond dat motorunit verlies vaak voorkomt bij MMN en dit tevens gepaard gaat met het ontstaan van grote motorunits. CMAP scans voegen daarom wat toe aan routine zenuwgeleidingsonderzoek en deze kunnen potentieel ook gebruikt worden bij behandelstudies.

### **34. High-resolution mapping identifies HLA class II associations with multifocal motor neuropathy.**

Neurobiol Aging. 2021 May;101:79-84.

Bos JW, Otten HG, Herraets IJT, Goedee HS, Cats EA, de Hoop T, Verduijn W, van der Pol WL, van den Berg LH.

MMN blijkt geassocieerde te zijn met DRB1\*15:01-DQB1\*06:02 en DRB1\*12:01-DQB1\*03:01 haplotypen en kunnen duiden op stimulatie van specifieke inflammatoire processen die aan MMN ten grondslag liggen. Deze haplotypen zijn echter niet geassocieerd met ziektebeloop, respons na behandeling of de aanwezigheid van anti-ganglioside antistoffen.

### **SFN/pijnlijke pnp**

### **35. Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Management of Intractable Painful Polyneuropathy: A Prospective Pilot Study.**

Neuromodulation. 2021 Jun;24(4):685-694.

Koetsier E, van Kuijk SMJ, Melli G, Dukanac J, Barbero M, van Zundert J, Joosten EA, Maino P.

In deze pilotstudy werden 9 patiënten met chronische niet goed te behandelen pijnlijke polyneuropathie van de benen gerekruteerd. 8 patiënten gaven (op verschillende pijnschalen) aan minder pijn te ervaren na dorsal root ganglion stimulatie. Trials zijn nu nodig om de effectiviteit van deze behandeling te evalueren.

### **36. A novel gain-of-function sodium channel $\beta 2$ subunit mutation in idiopathic small fiber neuropathy.**

J Neurophysiol. 2021 Sep 1;126(3):827-839.

Alsaloum M, Labau JIR, Sosniak D, Zhao P, Almomani R, Gerrits M, Hoeijmakers JGJ, Lauria G, Faber CG, Waxman SG, Dib-Hajj S.

Uitgebreide studies laten zien dat mutaties in de auxiliary natrium kanaal  $\beta 2$  subunit de waarschijnlijke oorzaak is van de pijn bij een patiënt met I-SFN. Deze mutatie induceert DRG neuron hyperexcitabiliteit en geeft weer meer inzicht in het complexe mechanisme van pijn bij I-SFN.

### **Autoimmuun nodopathie**

### **37. Clinical and Laboratory Features in Anti-NF155 Autoimmune Nodopathy.**

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Nov 2;9(1):e1098.

Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Caballero-Ávila M, Martínez-Martínez L, Díaz-Manera J, Rojas-García R, Cortés-Vicente E, Turon-Sans J, de Luna N, Suárez-Calvet X, Gallardo E, Rajabally Y, Scotton S, Jacobs BC, Baars A, Cortese A, Vegezzi E, Höftberger R, Zimprich F, Roesler C, Nobile-Orazio E, Liberatore G, Hiew FL, Martínez-Piñeiro A, Carvajal A, Piñar-Morales R, Usón-Martín M, Albertí O, López-Pérez MÁ, Márquez F, Pardo-Fernández J, Muñoz-Delgado L, Cabrera-Serrano M, Ortiz N, Bartolomé M, Duman Ö, Bril V, Segura-Chávez D, Pitarokoili K, Steen C, Illa I, Querol L.

Patiënten met een autoimmuun nodopathie en anti-NF155 antistoffen hebben vaak een specifiek fenotype (sensori-motor, distaal dominante afwijkingen in armen en benen, tremor en ataxie) wat kan lijken op CIDP met een matige response na IVIg of corticosteroïden. Deze patiënten kunnen baat hebben bij behandeling met Rituximab.

### **Overige pnp-en en NA**

#### **38. Clinical relevance of testing for metabolic vitamin B12 deficiency in patients with polyneuropathy.**

Nutr Neurosci. 2021 Oct 25:1-11.

Warendorf JK, van Doormaal PTC, Vrancken AFJE, Verhoeven-Duif NM, van Eijk RPA, van den Berg LH, Notermans NC.

Deze studie toont aan dat het testen van methylmalonzuur additionele waarde heeft bij het identificeren van klinisch relevante vitamine B12 deficiëntie (wat een polyneuropathie kan veroorzaken).

#### **39. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A.**

Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 16;16(1):433.

Attarian S, Young P, Brannagan TH, Adams D, Van Damme P, Thomas FP, Casanovas C, Tard C, Walter MC, Péréon Y, Walk D, Stino A, de Visser M, Verhamme C, Amato A, Carter G, Magy L, Statland JM, Felice K.

Deze internationale fase 3 RCT bij 323 mensen met mild-matige CMT1a toonde aan dat PXT3003 (baclofen/maltrexone/D-sorbitol), hetgeen wrs interfereert met de PMP22 expressie, een significante verbetering kan geven op de Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) en de 10m looptest in vergelijking met placebo. In de hoge dosering was er een relatief hoog percentage uitvallers hetgeen de resultaten mogelijk heeft beïnvloed.

#### **40. Neuralgic amyotrophy.**

Curr Opin Neurol. 2021 Oct 1;34(5):605-612.

IJspeert J, Janssen RMJ, van Alfen N.

Mooi review over de recente inzichten bij neuralgische amyotrofie (NA). Het zeer diverse beeld wordt beschreven en opvallenderwijze komt er bij 8% van alle NA patiënten ook letsel van de n. phrenicus voor. Bij het herstel is vaak een goed en een begeleid bewegingsprogramma is belangrijk.

#### **41. Prospective Evaluation of Health Care Provider and Patient Assessments in Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity.**

Neurology. 2021 Aug 17;97(7):e660-e672.

Alberti P, Bernasconi DP, Cornblath DR, Merkies ISJ, Park SB, Velasco R, Bruna J, Psimaras D, Koeppen S, Pace A, Dorsey SG, Argyriou AA, Kalofonos HP, Briani C, Schenone A, Faber CG, Mazzeo A, Grisold W, Valsecchi M, Cavaletti G; CI-PeriNomS group.

In deze studie wordt de gradering van chemotherapie-geïnduceerde neurotoxiciteit geëvalueerd bij meer dan 250 patiënten. De Total Neuropathy Score-nurse (TNSn) bleek een betrouwbaar alternatief als uitgebreide neurologische beoordeling niet mogelijk is.

Een vragenlijst en de TNSn correleerden goed met een physician-assessed scale.

## **Imaging/monitoring**

### **42. Fluid Biomarkers for Monitoring Structural Changes in Polyneuropathies: Their Use in Clinical Practice and Trials.**

Neurotherapeutics. 2021 Oct 18:1–17.

Wieske L, Smyth D, Lunn MP, Eftimov F, Teunissen CE.

In dit review wordt de waarde van Neurofilament light (NfL) besproken bij GBS, vasculitis neuropathie, CIDP en hereditaire transthyretine-related amyloidose (hATTR).

### **43. Expert consensus on the combined investigation of ulnar neuropathy at the elbow using electrodiagnostic tests and nerve ultrasound.**

Clin Neurophysiol. 2021 Sep;132(9):2274-2281.

Pelosi L, Arányi Z, Beekman R, Bland J, Coraci D, Hobson-Webb LD, Padua L, Podnar S, Simon N, van Alfen N, Verhamme C, Visser L, Walker FO, Yoon JS, Cartwright MS.

Met behulp van de Delphi methode werd geconcludeerd dat de combinatie van een zenuwecho en een EMG de accuraatheid voor het aantonen van een ulnaropathie bij de elleboog verhoogt.

### **44. Quantitative assessment of brachial plexus MRI for the diagnosis of chronic inflammatory neuropathies.**

J Neurol. 2021 Mar;268(3):978-988.

Van Rosmalen MHJ, Goedee HS, van der Gijp A, Witkamp TD, van Eijk RPA, Asselman FL, van den Berg LH, Mandija S, Froeling M, Hendrikse J, van der Pol WL.

Kwantitatieve beoordeling van de nerve root size middels MRI is een potentieel additionele diagnostische tool bij patiënten met chronisch inflammatoire neuropathieën.

### **45. Quantitative magnetic resonance imaging of the brachial plexus shows specific changes in nerve architecture in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy and motor neuron disease.**

Eur J Neurol. 2021 Aug;28(8):2716-2726.

Van Rosmalen MHJ, Goedee HS, Derks R, Asselman FL, Verhamme C, de Luca A, Hendrikse J, van der Pol WL, Froeling M.

Kwantitatieve MRI parameters (zoals DTI) verschillen tussen CIDP, MMN en MND hetgeen mogelijk komt door de onderliggende pathofysiologische mechanismen.

### **46. Deriving reference values for nerve conduction studies from existing data using mixture model clustering.**

Clin Neurophysiol. 2021 Aug;132(8):1820-1829.

Reijntjes RH, Potters WV, Kerkhof FI, van Zwet E, van Rossum IA, Verhamme C, Tannemaat MR.

Studie waarin werd onderzocht of lokale valide referentiewaarden uit bestaande zenuwgeleidingsdata kunnen worden vastgesteld. Dit is gedaan middels mixed model clustering (MMC). Het bleek dat MMC gebruikt kan worden om lokaal valide referentiewaarden te genereren voor meerdere testen mits er voldoende data beschikbaar zijn.

## **COVID-19**

### **47. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases.**

Lancet Rheumatol. 2021 Aug;3(8):e542-e545.

Boekel L, Kummer LY, van Dam KPJ, Hooijberg F, van Kempen Z, Vogelzang EH, Wieske L, Eftimov F, van Vollenhoven R, Kuijpers TW, van Ham SM, Tas SW, Killestein J, Boers M, Nurmohamed MT, Rispens T, Wolbink G.

**48. Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination.**

Lancet Rheumatol. 2021 Apr;3(4):e241-e243.

Boekel L, Hooijberg F, van Kempen ZLE, Vogelzang EH, Tas SW, Killestein J, Nurmohamed MT, Boers M, Kuijpers TW, van Ham SM, Eftimov F, Wieske L, Rispens T, Wolbink GJ.

**49. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations.**

Brain. 2021 Mar 3;144(2):357-360.

Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA, Willison HJ.

Er is veel discussie over de vraag of COVID-19 vaccinaties GBS kunnen uitlokken.

Er wordt hier gewezen op het feit dat er een achtergrondincidentie van GBS is, en dat er ongetwijfeld GBS casussen zullen voorkomen in de tijdsperiode tijdens en na COVID-vaccinaties en dat dit vooral geen reden moet zijn om meteen een vaccinatiecampagne te stoppen.



# DE KRACHT VAN DE VERPLEEGKUNDIG SPECIALIST BINNEN NMZ

**Drs. Nicky Bosman, verpleegkundig specialist NMZ Erasmus MC Sophia**

**Drs. Carla Gorissen-Brouwers, verpleegkundig specialist NMZ Maastricht UMC+**

## ***Inleiding***

De verpleegkundig specialist (VS) is een relatief nieuw beroep. Omdat zij nog niet bij iedereen bekend zijn leggen wij in deze presentatie graag uit wie wij zijn en wat wij doen.

De VS is een HBO- opgeleide verpleegkundige die hierbij aanvullend een NVAO- geaccrediteerde masterstudie heeft gevolgd: de Master Advanced Nursing Practice (M ANP)<sup>i</sup>. De VS is geregistreerd in het Verpleegkundig Specialisten Register (VSR) op basis van artikel 14 van de wet BIG. Tevens valt de VS onder de tuchtrechtspraak zoals bedoeld in artikel 47 e.v. van de Wet BIG<sup>ii</sup>.

## ***Oorsprong***

In 2002 heeft De Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ) het rapport "Taakherschikking in de Gezondheidszorg"<sup>iii</sup> uitgebracht waarin veel aandacht aan de nieuw in te richten zorg werd gegeven. De RVZ voorzag dat de inhoud van bestaande beroepen verschoof, omdat door de veranderde vraag een krachtig beroep wordt gedaan op preventie en langdurige begeleiding van patiënten. Verder nam en neemt de druk om doelmatiger te werken toe. Beroepen zouden in elke organisatorische omgeving andere accenten krijgen.

Binnen de neurologie is ook de invulling van het vak van de verpleegkundige veranderd met de toenemende zorgvraag van patiënten, met vaak ingewikkeldere ziektebeelden, en daarnaast het ontstaan van subspecialisaties binnen de neurologie. Terwijl neurologische behandeling vroeger uit met name complexe verpleegkundige taken en zorg voor chronisch zieken (zoals patiënten met de ziekte van Parkinson) bestond, zijn er de laatste jaren steeds meer therapeutische mogelijkheden bij gekomen. Daarnaast is een steeds groter gedeelte van de chronische zorg en complexe zorg geprotocolleerd. Er is daardoor ruimte ontstaan om deze geprotocolleerde (complexe en/of chronische) zorg over te dragen aan andere beroepsgroepen<sup>iv</sup>.

## ***Taakherschikking***

Bij taakherschikking gaat het om het structureel herverdelen van taken tussen verschillende beroepsgroepen, inclusief de bijhorende bevoegdheden en verantwoordelijkheden. Het doel is het toegankelijk en beheersbaar houden van de zorg door het inzetten van de juiste hulpverlener bij de juiste hulpvraag. De herverdeling van taken heeft geleid tot het wettelijk verankeren van bevoegdheden van twee beroepen binnen de Nederlandse gezondheidszorg: verpleegkundig specialisten (VS) en physician assistants (PA)<sup>v</sup>.

De taakherschikking heeft geleid tot de zelfstandige bevoegdheid van de VS, het indiceren, uitvoeren en delegeren van voorbehouden handelingen, welke binnen het deskundigheidsgebied waarin de VS is opgeleid vallen, en die van een beperkte complexiteit zijn, routinematig worden verricht en waarvan de risico's te overzien zijn. De VS moet uiteraard bekwaam zijn om deze handelingen te verrichten<sup>1</sup>. Een VS kan medische taken overnemen van de arts en de rol van zelfstandig behandelaar hebben<sup>vi</sup>. De functie van de VS is wettelijk beschermd en daarmee is de VS een beschermd beroepstitel<sup>5</sup>.

## ***Taken en bevoegdheden verpleegkundig specialist***

Zoals beschreven in het beroepsprofiel van de verpleegkundig specialist<sup>vii</sup> is de VS een zelfstandig behandelaar met een zelfstandige bevoegdheid. De kern van het vakgebied bestaat uit het bieden van een integrale behandeling op basis van klinisch redeneren in complexe zorgsituaties, waarbij zij

zorgt voor continuïteit en kwaliteit van de behandeling, en het ondersteunen van de autonomie, de eigen regie, het zelfmanagement en het bevorderen van de empowerment van zorgvragers binnen de patiënt journey. De behandeling omvat zowel geneeskundige als verpleegkundige interventies. De verpleegkundig specialist werkt vanuit een holistisch perspectief, waarbij de mens in zijn context centraal staat. Daarnaast richt zij zich op de gevolgen van ziekte en op preventie.

De VS is regievoerend behandelaar of medebehandelaar. Als regievoerend behandelaar is de VS verantwoordelijk voor de regie over het zorgproces aan de zorgvrager, overziet het geheel van de behandeling, coördineert de behandeling en zet zo nodig andere hulp in. Als medebehandelaar is zij verantwoordelijk voor een specifiek deel van de behandeling.

De VS streeft naar het verbeteren van de professionele standaard, de kwaliteit van het multidisciplinaire zorgteam en de kwaliteit van zorg, en toont leiderschap, zowel in de patiëntenzorg als ten behoeve van het verder professionaliseren van het vakgebied verpleegkunde.

Verpleegkundig specialisten zijn T-shaped beroepsbeoefenaren. Dit houdt in dat zij diepgaande probleemoplossende vaardigheden bezitten binnen hun eigen deskundigheidsgebied en daarnaast in staat zijn om te interacteren met andere professionals uit andere specialismen<sup>viii</sup>. Hierbij horen vijf bekwaamheden: een diagnose stellen en behandelen op grond van vooraf gestelde zorguitkomsten, het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek en het gebruiken van de resultaten van de wetenschap, het onderwijzen en opleiden van zorgverleners, het optimaliseren van de kwaliteit van zorg en het tonen van leiderschap, van de kliniek tot de politiek<sup>7</sup>.

Het verticale deel van de T (zie figuur 1) gaat over de specialistische bekwaamheden in het eigen specialisme, binnen een aandachtsgebied en een expertisegebied. Daarnaast bezit de VS generalistische bekwaamheden om samen te werken met beroepsbeoefenaren uit andere

generalistische bekwaamheden verpleegkundig specialist

| WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK   | ONDERWIJZEN EN OPLEIDEN  | REGIEVOEREND BEHANDELAAR  | KWALITEIT VAN ZORG ONTWIKKELEN  | LEIDERSCHAP TONEN   |
|--|--|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; op waarde schatten resultaten onderzoek voor beroepsuitoefening,</li> <li>&gt; initiëren, opzetten en uitvoeren onderzoek gericht op beroepspraktijk,</li> <li>&gt; participeren binnen kennisnetwerken</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; begeleiden, coachen en onderwijzen collega-zorgverleners,</li> <li>&gt; opleiden van (regie-)verpleegkundigen in opleiding tot verpleegkundig specialist,</li> <li>&gt; initiëren van en participeren in intercollegiale toetsing</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; de coördinator van het zorgproces en het eerste aanspreekpunt voor de zorgvrager en zijn naasten en/of wettelijk vertegenwoordiger,</li> <li>&gt; de regievoerend behandelaar heeft een wezenlijk aandeel in de inhoudelijke behandeling</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; initiëren, ontwikkelen en implementeren kwaliteit van zorg, innovatie en professionalisering werkomgeving,</li> <li>&gt; participeren binnen kwaliteitsnetwerken</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; initiatief nemen ten behoeve van het verhogen van de kwaliteit van de zorg (waardevolle zorg) ten dienste van de individuele zorgvrager, de organisatie en/of het team of van de volksgezondheid en het gezondheidszorgsysteem,</li> <li>&gt; professionaliseren van het beroep verpleegkundig specialist en het vakgebied verpleegkunde</li> </ul> |

| ZELFSTANDIG BEHANDELAAR   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; methodisch en systematisch stellen van een diagnose en het indiceren, organiseren en verlenen van verpleegkundige en geneeskundige behandeling,</li> <li>&gt; begeleiden zorgvragers gericht op de ziekte en op het ziek zijn waarbij de mens in zijn context centraal staat, en waarbij de uitkomsten betrekking hebben op het handhaven of opnieuw verwerven van de gezondheid, het lichamelijk en/of psychisch functioneren, de kwaliteit van leven en de waardigheid van het leven,</li> <li>&gt; specialistische kennis, vaardigheden en attitude in het eigen aandachtsgebied en het eigen expertisegebied binnen het specialisme AGZ of het specialisme GGZ</li> </ul> |

specialistische bekwaamheden verpleegkundig specialist

disciplines; het horizontale deel van de T. Naast specialistische vakkennis hebben T-shaped beroepsbeoefenaren ook een belangrijke rol bij het bevorderen van een professionele werkomgeving.

*Figuur 1* De VS, een T-shaped beroepsbeoefenaar. Overgenomen uit Beroepsprofiel Verpleegkundig Specialist van de V&VN VS.

Met ingang van 1 september 2018 hebben VS en de PA door een wetwijziging de definitieve bevoegdheid gekregen om zelfstandig voorbehouden handelingen te indiceren, te verrichten en te delegeren (Wet BIG artikel 3). De PA/VS dient geregistreerd te zijn in het BIG-register. Het doel van die wetwijziging was om taakherschikking in de zorg juridisch beter mogelijk te maken.

De PA/VS voert met ingang van 1 januari 2015 de poortfunctie uit. Met deze beleidsaanpassing hebben deze beroepsbeoefenaren, naast de poortspecialismen, de mogelijkheid gekregen om zelf een DBCzorgproduct te openen en te sluiten. De PA/VS maakt hierbij gebruik van de typeringslijst van het poortspecialisme waarbinnen hij werkzaam is. Daarbij heeft de Nederlandse Zorgautoriteit een registratiebepaling opgesteld die aangeeft dat als een poortspecialist en een PA/VS dezelfde zorgvraag van een patiënt behandelen, er één zorgtraject mag worden geopend. Parallele DBC's voor dezelfde zorgvraag, binnen één verantwoordelijk poortspecialisme, zijn niet toegestaan. De hoofdbehandelaar is dan verantwoordelijk voor de juiste typering van het DBC-zorgproduct. Deze bepaling is opgesteld om dubbele declaratie van DBC-zorgproducten te voorkomen als er alleen sprake is van taakdelegatie (in plaats van taakherschikking). Tevens mag sinds 2019 een intercollegiaal consult en medebehandeling door de PA/VS worden aangevraagd.

**Verpleegkundig specialist versus gespecialiseerd verpleegkundige en arts**

De VS wordt zo nu en dan vergeleken met andere beroepsgroepen, zoals de (gespecialiseerde) verpleegkundige en arts. Met het plaatje hieronder<sup>1</sup> worden de verschillen duidelijker. Een gespecialiseerde verpleegkundige valt onder de beroepsgroep van verpleegkundigen en heeft zich gespecialiseerd en een specifiek vakgebied. De VS gaat verder dan een specialisatie in één gebied. Daarnaast vallen ze beiden binnen verschillende wetgeving waarbij de VS een zelfstandig behandelbevoegdheid heeft en gespecialiseerd verpleegkundige niet<sup>6</sup>.

|   | Verpleegkundige | Verpleegkundig specialist agz | Medisch specialist |
|---|-----------------|-------------------------------|--------------------|
| Deskundig                               | ✓               | ✓                             | ✓                  |
| Zelfstandig bevoegd                     | ✗               | ✓                             | ✓                  |
| Laagdrempelig                           | ✓               | ✓                             | ✗                  |
| Recepten uitschrijven                   | ✗               | ✓                             | ✓                  |
| Verpleegkundige behandelingen           | ✓               | ✓                             | ✗                  |
| Medische behandelingen                  | ✗               | ✓                             | ✓                  |
| Regiebehandelaar                        | ✗               | ✓                             | ✓                  |
| Gericht op kwaliteit van leven          | ✓               | ✓                             | ✓                  |
| Routinematige medische handelingen      | ✗               | ✓                             | ✓                  |
| Niet-routinematige medische handelingen | ✗               | ✗                             | ✓                  |

**Verpleegkundig specialist versus physician assistant**

De physician assistant (PA) heeft, net als de VS, een zelfstandige bevoegdheid, een BIG registratie en voert daarmee functietaken uit binnen het specialisme waarin hij/ zij is opgeleid. Het verschil tussen

VS en PA, is dat de VS zowel inzetbaar is op het medische als op het verpleegkundige vlak. In praktijk verdeelt de VS de tijd over beide vlakken. De PA is volledig werkzaam in het medische domein<sup>6</sup>.

### ***Meerwaarde van de Verpleegkundige Specialist***

Uit onderzoek komt naar voren dat de zorg die geleverd wordt door de VS minstens even goed en veilig is als die van arts-assistenten of medisch specialisten<sup>x</sup>. Het verschil in de zorg komt met name naar voren in de patiënttevredenheid, zoals het begrip en communicatie<sup>x</sup>. Onderzoek wijst uit dat de inzet van de VS heeft geleid tot betere kwaliteit van zorg, hogere patiënttevredenheid, meer doelmatige organisatie van de zorg, minder en kortere wachttijden en meer tijd voor de patiënt<sup>xi</sup>. Door de inzet van de VS is er meer ruimte om patiënten te betrekken bij hun behandeling. Artsen kunnen zich daardoor meer richten op het bieden van complexe zorg. De inzet van een VS leidt dus tot meer zorg voor hetzelfde geld<sup>xii</sup>.

De VS focust de behandeling van de patiënt op de zorg welke bijdraagt aan gezondheid, het functioneren, de kwaliteit en de waardigheid van het leven. Hierbij wordt er holistische zorg geleverd, er wordt naar het gehele (zorg)plaatje gekeken. De VS verbindt niet enkel de medische en verpleegkundige zorg, maar tevens de generalistische en specialistische bekwaamheden en competenties. De VS is een spin in het web van zorgvragen en alle betrokken (medische) professionals, zowel binnen als buiten de organisatie. Zoals eerder beschreven is de VS een T-shaped beroepsbeoefenaar die als zelfstandig behandelaar optreedt in de rol van regievoerend behandelaar of van medebehandelaar<sup>6</sup>.

De zorg voor de neuromusculaire patiënt bestaat vaak uit chronische, complexe en multidisciplinaire zorg. De VS is laagdrempelig benaderbaar. Dus juist in de zorg voor deze patiëntengroep is de VS een aanwinst in het totale zorgproces.

### ***Netwerk V&VN NMZ***

Tot slot benoemen wij nog met trots ons recent opgestelde netwerk. In 2020 hebben wij een landelijk netwerk voor VS en PA neuromusculaire ziekten opgericht. Dit netwerk bestaat momenteel uit 21 VS-en en 3 PA's.

Met dit netwerk willen wij met de samenwerking met andere zorgverleners versterken, het delen van kennis tussen VS/PA optimaliseren en de functie van VS/PA steviger positioneren waardoor we kwalitatief hoogwaardige zorg kunnen bieden aan patiënten met een neuromusculaire ziekte.

Mochten jullie vragen over of ideeën voor dit netwerk hebben, dan nodigen we je uit om een mailtje te sturen naar: [netwerkvsnmz@gmail.com](mailto:netwerkvsnmz@gmail.com)

## Referenties

- <sup>1</sup> V&VN VS (z.d.). *Over de verpleegkundig specialist*. Geraadpleegd op 07-12-2021, van <https://venvnvs.nl/venvnvs/over-de-verpleegkundig-specialist/>
- <sup>1</sup> V&VN VS (z.d.). *Wet- en regelgeving*. Geraadpleegd op 07-12-2021, van <https://venvnvs.nl/venvnvs/over-de-verpleegkundig-specialist/wet-en-regelgeving/>
- <sup>1</sup> *Taakherschikking in de Gezondheidszorg* (2002). [https://www.raadrvs.nl/binaries/raadrvs/documenten/publicaties/2003/01/13/taakherschikking-in-de-gezondheidszorg/Advies\\_-\\_Taakherschikking\\_in\\_de\\_gezondheidszorg.pdf](https://www.raadrvs.nl/binaries/raadrvs/documenten/publicaties/2003/01/13/taakherschikking-in-de-gezondheidszorg/Advies_-_Taakherschikking_in_de_gezondheidszorg.pdf)
- <sup>1</sup> Nederlandse Vereniging voor Neurologie (2020). *Taakherschikking in de Neurologie. Consensusdocument physician assistants en verpleegkundig specialisten binnen de neurologie*. Utrecht.
- <sup>1</sup> V&VN (z.d.). Taakherschikking. Geraadpleegd op 07-12-2021, van <https://venvnvs.nl/venvnvs/over-de-verpleegkundig-specialist/taakherschikking/>
- <sup>1</sup> Reconcept (z.d.). *Wat is het verschil tussen een physician assistant, verpleegkundig specialist en gespecialiseerd verpleegkundige*. Geraadpleegd op 07-12-2021, van <https://www.reconcept.nl/wat-is-het-verschil-tussen-een-physician-assistant-pa-verpleegkundig-specialist-vs-en-gespecialiseerd-verpleegkundige/>
- <sup>1</sup> V&VN (2019). Beroepsprofiel Verpleegkundig Specialist. [https://www.venvn.nl/media/sopp4ccx/4\\_profiel-verpleegkundig-specialist\\_def.pdf](https://www.venvn.nl/media/sopp4ccx/4_profiel-verpleegkundig-specialist_def.pdf)
- <sup>1</sup> University of Cambridge Institute for Manufacturing (IfM), & International Business Machines Corporation (IBM) (2008). *Succeeding through service innovation: A service perspective for education, research, business and government*. Cambridge: University of Cambridge Institute for Manufacturing.
- <sup>1</sup> Vulto M, Vianen G. Toekomstige behoefte aan verpleegkundig specialisten bij somatische aandoeningen, een zoektocht in ontgonnen gebied. Utrecht/ Leiden, maart 2009. STG/Health Management Forum i.o.v. Stuurgroep VBOC- project 'Implementatie verpleegkundig specialist'
- <sup>1</sup> Landelijk Expertise Centrum Verpleging & Verzorging (LEVV). Taakherschikking vanuit het perspectief van het LEVV; augustus 2003
- <sup>1</sup> Rijksoverheid (2018). *De juiste zorg op de juiste plek*. <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/rapporten/2018/04/06/rapport-de-juiste-zorg-op-de-juiste-plek/de-juiste-zorg-op-de-juiste-plek.pdf>
- <sup>1</sup> De Bruijn-Geraets, D.P., Bessems-Beks, M.C.M., Eijk-Hustings, Y.J.L., & Vrijhoef, H.J.M. (2015). *Voor BIGhouden*. Geraadpleegd op 08-12-2021, van <https://www.napa.nl/dl-file.php?file=2017/09/2015-Eindrapport-voorBIGhouden.pdf>

## LAAGDREMPELIG NAAR DE KINDERREVALIDATIEARTS

**Drs. N.J.C. Warmenhoven, kinderrevalidatiearts Basalt Leiden en LUMC.**

Wanneer bij een kind een neuromusculaire aandoening wordt gediagnosticeerd zal dit niet altijd in een ziekenhuis dicht bij huis zijn en zal er ook niet altijd een revalidatiearts betrokken zijn. In eerste instantie is dan vooral de kinderneuroloog of de verpleegkundig specialist zoals we ook vandaag gaan horen de betrokken specialist.

Wat is nou een goed moment om een kind of jongere naar een revalidatiecentrum te verwijzen?

En naar welk revalidatiecentrum, zijn daar verschillen in die belangrijk zijn om te weten voor een verwijzer?

Daarnaast vraagt u zich als verwijzer mogelijk af wat u ouders kunt vertellen wat hen te wachten staat als u hen verwijst naar een revalidatiecentrum.

Ouders zullen de verwijzing naar een revalidatiecentrum wel als een grote stap kunnen ervaren, zeker als de diagnose nog niet zo lang bekend is. Maar ook als er (nog) niet zo veel zichtbaar of merkbaar is van de diagnose. De onbekendheid en wellicht ook de associatie en angst die ouders hebben van revalidatie, hulpmiddelen en rolstoelen, maakt de drempel hoog om bij ons te komen.

### **Waarheen verwijzen en expertise**

De werkgroep revalidatieartsen voor neuromusculaire aandoeningen van de VRA (Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen) heeft een behandelkader ontwikkeld waarin omschreven staat de eisen aan een neuromusculair behandelteam voor de revalidatiecentra.

[https://revalidatiegeneeskunde.nl/sites/default/files/attachments/Kwaliteit/Behandelkaders/20180129\\_behandelkader\\_nma\\_kinderen\\_-\\_juli\\_2019\\_-\\_zonder\\_wijzigingen.pdf](https://revalidatiegeneeskunde.nl/sites/default/files/attachments/Kwaliteit/Behandelkaders/20180129_behandelkader_nma_kinderen_-_juli_2019_-_zonder_wijzigingen.pdf)

Eenzijds staat hierin omschreven dat je als een bepaalde mate van complexe zorg wilt kunnen leveren, je behandelteam en de scholing voor het team aan bepaalde eisen moeten voldoen. Erin staat ook genoemd een aantal patiënten per jaar dat je als team onder behandeling hebt om je expertise te kunnen onderhouden. Daartegenover staat altijd de wens dat patiënten dicht bij huis behandeld willen kunnen worden, zeker mensen met een spierziekte die met hun energiebalans rekening moeten houden.

De meeste revalidatiecentra hebben wel een specialistisch team waarin expertise voor de kinderen met NMA wordt opgebouwd. Op de website van spierziekten Nederland is dit up to date te vinden met contactgegevens om af te stemmen over welke locatie voor uw specifieke patiëntje handig is om heen te verwijzen.

### **Wanneer verwijzen**

Graag snel na de diagnose om te kunnen kennismaken met het revalidatieteam zodat we duidelijk kunnen maken wat we voor hen kunnen betekenen in verschillende fases van de ziekte.

Wij proberen in de revalidatie dan ook niet alleen hulpvraaggericht te werken, maar vooruit te kijken naar wat je verwacht tegen te kunnen komen. Dat vraagt een vertrouwensband met mensen en een investering in het contact zodat ze je ook weten te vinden. Zo kunnen we makkelijk en snel

inspringen op een moment dat het nodig is en onze meerwaarde op verschillende domeinen inzetten.

### **Traject in het revalidatiecentrum**

Bij een nieuwe verwijzing vindt meestal eerst een consult met een vaste revalidatiearts plaats. Waarna gekozen wordt voor een observatie in het NMA team of wellicht alleen een afspraak voor controle of op het technisch spreekuur.

Een voorbeeld van een observatieprogramma staat hierna weergegeven. Dit kan een aantal afspraken betekenen voor ouders of in één dagdeel worden gedaan afhankelijk van keuzes van het team.

In de revalidatiecentra wordt steeds meer met vaste structuur klinimetrie afgenomen om het beloop van de aandoening vast te leggen, of om effectiviteit van een interventie te meten. Voor de kinderen die ook in een universitair centrum onder controle zijn, vindt vaak onderling contact plaats om de gemeten gegevens uit te wisselen en om dubbel meten te voorkomen.

Hierna een opsomming van een deel van de klinimetrie die gedaan kan worden bij kinderen met NMA.

Kinderen met een neuromusculaire aandoening vormen een bijzondere groep binnen de revalidatie, omdat er meestal sprake is van progressiviteit van de aandoening. Daardoor is de revalidatie niet gericht op herstel, maar op het optimaliseren van de omstandigheden en het behoud van kwaliteit van leven. Er wordt toegewerkt naar participatie binnen gezin, school en samenleving en naar optimale zelfstandigheid, eventueel met het gebruik van de nodige aanpassingen en hulpmiddelen. Zowel de ouders als het kind krijgen op verzoek begeleiding bij het omgaan met de progressiviteit van de aandoening.

Zo veel mogelijk wordt de normale leeftijdsontwikkeling gestimuleerd met een zo groot mogelijk zelfstandigheid en zelfredzaamheid van het kind met NMA.

Dit is onder andere te danken aan de campagne die destijds door Spierziekten Nederland gevoerd is om de zelfstandigheid en eigen regie van kinderen en jongeren met een spierziekte te vergroten. In de revalidatie zijn we toen van jongs af aan ouders gaan meenemen in het gedachtengoed dat jongeren wel toenemend lichamelijk afhankelijk worden, maar hen wel zo zelfstandig mogelijk regie willen laten voeren over hun eigen leven.

In de revalidatie kijken we vooral naar de gevolgen van de aandoening voor het kind of de jongere, de mogelijkheden die er zijn en de participatie wensen die iemand heeft.

Wat we nogal eens zien is dat jongeren met een NMA zo gewoon mogelijk willen zijn, net als alle jongeren natuurlijk, en dat ze door overal aan mee te doen zichzelf overvragen. Voor de omgeving is niet altijd duidelijk dat dit gebeurt, zeker als hun aandoening niet zo zichtbaar is. Als revalidatieteam is dit voor ons heel herkenbaar en kun je hier met de jongere een oplossing voor proberen te vinden.

De inhoud van de behandeling is altijd in afstemming met de ouders of jongere. Overigens hoeft behandeling niet altijd langdurig in het revalidatiecentrum zelf plaats te vinden, vaak zoeken we dichtbij huis behandelaars in de eerste lijn.

We houden hen wel onder onze hoede en richten ons op andere ondersteunende zaken. We gaan bijv ook naar scholen toe om uit te leggen wat de invloed van de ziekte van het kind is op het leren, het gedrag of voor de gymles of buitenspelen. We hebben bijv. contact met gemeenten, woningbouwvereniging, zorgverzekeraar, leveranciers van hulpmiddelen. Er vinden eigenlijk altijd

wel een aantal gesprekken plaats met ouders door maatschappelijk werk. De psycholoog of orthopedagoog spreekt met het kind op indicatie. Jaarlijkse screening op kauwen en slikken door de logopediste vindt plaats bij de spierziekten waarbij de kauwspieren aangedaan kunnen raken.

### **Juist ook voor de “mildere” spierziekten**

Nadrukkelijk zijn we er niet alleen voor de groepen met de bekendere diagnoses die inmiddels ook goed ingebed in de universitaire centra zijn. We zijn er ook, juist ook voor de kinderen met (ogenschijnlijk) lichtere neuromusculaire aandoeningen.

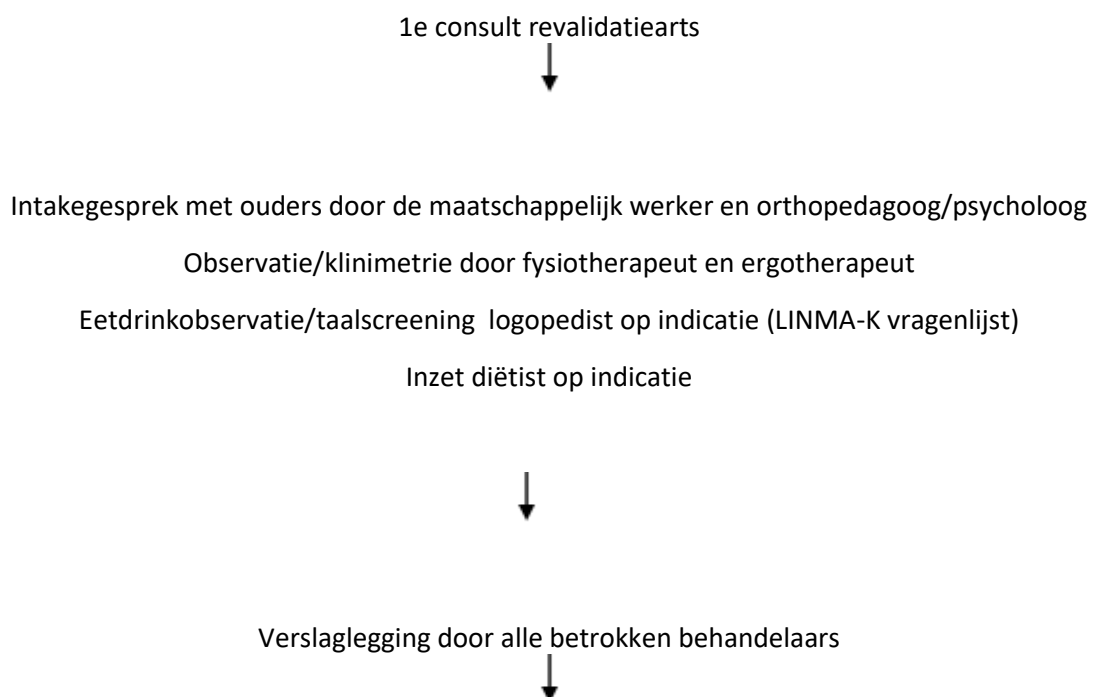
Dat zijn de kinderen die misschien minder gezien worden door de neuroloog of kinderarts. Maar zij lopen in het dagelijks leven ook tegen allerlei problemen aan: bijv. op school, bij sport, bij de gymles, of bij keuze voor een vervolgopleiding. Ook voor hen willen we er als vast behandelteam zijn, zodat ouders weten waar ze moeten zijn in de loop van de ontwikkeling van hun kind en om de participatie van deze kinderen zo groot mogelijk te maken.

In de titel van mijn voordracht schreef ik om laagdrempelig naar de revalidatiearts te verwijzen:

Ik hoop dat voor u de drempel lager is om te verwijzen naar de kinderrevalidatie nu u weet wat uw patiënt bij ons te wachten staat, en u daardoor ook de drempel kunt verlagen voor ouders wanneer u ze naar ons verwijst.

Wij zijn laagdrempelig in het willen meedenken over wat we voor kinderen kunnen betekenen, ook bij de mildere NMA, of bij kinderen waar de ziekte in een beginfase is. Dus overleg gerust met ons over een verwijzing. Dit komt de samenwerking en kwaliteit van zorg ten goede. Patiënten ervaren het als al heel prettig als verschillende zorgverleners elkaar makkelijk weten te vinden.

### **Voorbeeld observatie kinderneuromusculair team revalidatiecentrum Basalt.**





MDO om observatie te bespreken en voorstel behandelplan



(Bel)afpraak van de revalidatiearts met ouders



Behandelplanbespreking met ouders en evt jongere vanaf 12 jaar voor afspraken over behandeldoelen en behandeltraject  
*behandelvoorstel en behandeldoelen zijn gebaseerd op de hulpvragen, ouders beslissen mede op basis van haalbaarheid voor kind en gezin (shared decision making)*

### Klinimetrie bij kinderen met een neuromusculaire aandoening

Momenteel vindt landelijke afstemming plaats in de werkgroep revalidatieartsen voor neuromusculaire aandoeningen over een vaste klinimetrieset bij kinderen. En daarnaast willen we op indicatie een keuze kunnen maken uit een andere instrumenten die passend zijn bij het probleem of de vraag die er speelt.

Voorbeeld klinimetrieset van Basalt:

N.B. In de observatiefase focussen we behalve op de klinimetrie ook op het inventariseren van de hulpvragen.

| naam instrument  | doel / wat meet het  | waarop gebaseerd | wanneer en eventuele frequentie       |
|--|--|------------------|---------------------------------------|
| MFM<br>Motor Function Measure                            | In kaart brengen motorisch functioneren van kinderen met NMA   | [1-3]            | In observatiefase en daarna jaarlijks |
| COPM ouders<br>Canadian Occupational Performance Measure | In kaart brengen van hulpvragen en evalueren van de mate van belangrijkheid, tevredenheid en de uitvoering van vaardigheden in het dagelijks handelen. | [4;5]            | In observatiefase en daarna jaarlijks |
| COPM kind (bij kinderen > 8 jaar)                        | idem   | Idem COPM ouders | In observatiefase en daarna jaarlijks |

|  |   |  |                                       |
|--|---|--|---------------------------------------|
| 6 minuten wandeltest                           | Vaststellen en evalueren loopafstand in 6 minuten.  | [6-8]  | In observatiefase en daarna jaarlijks |
| 10 meter rennen test                           | Vaststellen en evalueren duur 10 meter lopen/rennen.  | [7]  | In observatiefase en daarna jaarlijks |
| Rise from floor                                | Vaststellen en evalueren van duur en kwaliteit van tot stand komen vanuit ruglig op de grond.     | [7]  | In observatiefase en daarna jaarlijks |
| Vignos   | Motorisch functioneren van de onderste extremiteiten  | [9]  | In observatiefase en daarna jaarlijks |
| Brooke classificatie                           | Motorisch functioneren van de bovenste extremiteiten  | [10]   | in observatiefase en daarna jaarlijks |
| ROM  | In kaart brengen en evalueren mobiliteit van de gewrichten  |  | in observatiefase en daarna jaarlijks |
| Handheld dynamometer                           | In kaart brengen spierkracht  | [11]   | in observatiefase en daarna jaarlijks |
| PULPerformance of the Upper Limb               | Test voor het functioneren van de bovenste extremiteit  | [14]   | Wordt in studieverband gebruikt       |
|  |   |  |                                       |
| Vier treden trap op en af                      | Vaststellen en evalueren duur 4 treden op en 4 treden af.   |  | in observatiefase en daarna jaarlijks |
| Nine hole peg test                             | Metten snelheidsmogelijkheid dominante hand bij fijnmotorische vaardigheid (9 pinnetjes plaatsen) | [12]   | in observatiefase en daarna jaarlijks |
| KOEK < 8 jaar<br>Korte Observatie Ergotherapie | In kaart brengen fijnmotorische schoolse vaardigheden   | Hartingsveldt van MJ, Cup EHC, Corstens-Mignot MAAMG (2006). | in observatiefase en daarna jaarlijks |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| Kleutervaardigheden   |  | Korte Observatie Ergotherapie Kleuters, theorie, observatie en advies. Nijmegen: Ergoboek |   |
| SODA > 8 jaar<br>Sequential Occupational Dexterity Assessment | Het meten van handvaardigheid in het dagelijks leven                                 | [13]  | in observatiefase en daarna jaarlijks   |
| Lengte (inclusief spanwijdte armen) en gewicht                | Metten gewichtsverlies, stilstand in lengtegroei / gewicht of gewichtstoename        |   | In observatiefase en daarna jaarlijks, of vaker indien in behandeling bij diëtist |
| Kwaliteit van leven vragenlijst                               | Nog in overleg   |   |   |
| SDQ Strengths and difficulties questionnaire                  | Psychologische vragenlijst, wens vanuit Duchennecentrum Nederland om te gaan afnemen |   |   |

Literatuurverwijzingen van de klinimetrie uit deze tabel.

## Referenties

- (1) Vuillerot C, Girardot F, Payan C, Fermanian J, Iwaz J, De LC, et al. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol* 2010 Jan;52(1):60-5.
- (2) Vuillerot C, Payan C, Girardot F, Fermanian J, Iwaz J, Berard C, et al. Responsiveness of the motor function measure in neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil* 2012 Dec;93(12):2251-6.
- (3) Berard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005 Jul;15(7):463-70.
- (4) Verkerk GJ, Wolf MJ, Louwers AM, Meester-Delver A, Nollet F. The reproducibility and validity of the Canadian Occupational Performance Measure in parents of children with disabilities. *Clin Rehabil* 2006 Nov;20(11):980-8.
- (5) Dedding C, Cardol M, Eyssen IC, Dekker J, Beelen A. Validity of the Canadian Occupational Performance Measure: a client-centred outcome measurement. *Clin Rehabil* 2004 Sep;18(6):660-7.
- (6) McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010 Apr;41(4):500-10.
- (7) Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2010 Nov;20(11):712-6.
- (8) Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, et al. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2013;8(1):e52512.
- (9) VIGNOS PJ, Jr., SPENCER GE, Jr., ARCHIBALD KC. Management of progressive muscular dystrophy in childhood. *JAMA* 1963 Apr 13;184:89-96.
- (10) Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981 May;4(3):186-97.
- (11) Merlini L, Mazzone ES, Solari A, Morandi L. Reliability of hand-held dynamometry in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2002 Jul;26(1):64-70.
- (12) Smith YA, Hong E, Presson C. Normative and validation studies of the Nine-hole Peg Test with children. *Percept Mot Skills* 2000 Jun;90(3 Pt 1):823-43.
- (13) van LW, van't Pad BP, Bakker J, Terwindt S, Franssen M, van RP. Sequential occupational dexterity assessment (SODA): a new test to measure hand disability. *J Hand Ther* 1996 Jan;9(1):27-32.
- (14) Mayhew A, Mazzone ES, Eagle M, Duong T, Ash M, Decostre V, et al. Development of the Performance of the Upper Limb module for Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2013 Aug 1.

## CASUISTIEK EN DE ROL VAN GENETISCHE DIAGNOSTIEK

**Dr. Laura Donker Kaat, klinisch geneticus en Dr. Marjolein Kriek, klinisch geneticus**

De rol van genetische diagnostiek bij neuromusculaire aandoeningen is de laatste jaren enorm toegenomen. Met de komst van Next Generatie Sequencing (NGS) kunnen grote panels van tientallen tot honderden genen in één keer onderzocht worden. Hiermee is de opbrengst van een genetische diagnose enorm toegenomen en neemt dit onderzoek een belangrijke plaats in bij de diagnostiek van neuromusculaire aandoeningen.

Het vaststellen van een genetische diagnose heeft vaak consequenties voor andere familieleden. Een klinisch geneticus helpt met het verspreiden van informatie binnen een familie zodat de personen voor wie het relevant is op de hoogte gebracht worden en de mogelijkheid wordt geboden om genetisch onderzoek te verrichten. Ondanks dat veel neuromusculaire aandoeningen nog niet te genezen zijn, zijn er wel mogelijkheden om een erfelijke aanleg niet door te geven bij kinderswens. Wanneer er ondanks genetische diagnostiek geen oorzaak wordt gevonden maar het vermoeden op genetische oorzaak blijft bestaan, zijn aanvullende analyses mogelijk zoals een volledige exoom analyse (in trio met ouders of bij meerdere aangedane personen), analyses met MOON software, CNV analyse en RNA sequencing. De interpretatie van varianten van onduidelijk klinische betekenis kan een uitdaging zijn en segregatie onderzoek in de familie is soms zinvol. Een zorgvuldige afweging wie wel of niet getest wordt is essentieel in dit proces.

Aan de hand van casuïstiek zullen voorbeelden gegeven worden over de mogelijkheden van genetisch onderzoek, hoe dit kan bijdragen en tot het stellen van een diagnose en wat de rol van een klinisch geneticus hierin kan zijn. Tijdens de presentatie komen o.a. de volgende aspecten aan bod: de waarde van een SNP-array in families met en zonder consanguiniteit, een neuromusculaire aandoening dat wordt gediagnosticeerd als nevenbevinding door het inzetten van dezelfde array diagnostiek, de klinische heterogeniteit van een genetische aandoening binnen een familie en de bijdrage van segregatie onderzoek binnen een familie.

---