

# **BOERHAAVE SYMPOSIUM**



**PRINSES BEATRIX SPIERFONDS  
SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN**

**NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN:  
BASICS AND BEST PRACTICES**

**9 januari 2015  
Amsterdam**

Onder redactie van:

N. van Alfen  
U.A. Badrising  
C.G. Faber  
B.C. Jacobs  
W.L. van der Pol  
M.C. de Rijk  
C. Verhamme

**ISBN/EAN: 978-90-6767-747-9**

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

## INHOUDSOPGAVE

	pag.
Programma	VII
De diagnostiek van ALS – en van alles wat er op lijkt L.H. van den Berg, S. Piepers	1
Organisatie van multidisciplinaire zorg: ALS en Duchenne I.J.M. de Groot, E. Kruitwagen	19
Moeheid en inspanningsintolerantie, wanneer is het wat en wat moet je er dan mee? B.G.M. van Engelen, E.H.C. Cup	23
Diagnostiek van spierziekten op de kinderleeftijd: een praktische aanpak A. Verrips, W.L. van der Pol	29
Wees perifeer zenuwletsel de baas: basics en management in de praktijk H.S. Goedee, W. Pondaag	37
Sprekers, voorzitters en commissieleden	49



## PROGRAMMA

### Vrijdag 9 januari 2014

08.45 – 09.20 Ontvangst en registratie

*Voorzitter: C. Verhamme*

09.20 – 09.30 Opening

*C. Verhamme*

09.30 – 10.05 De diagnostiek van ALS – en van alles wat er op lijkt

*L.H. van den Berg en S. Piepers*

10.05 – 10.40 Organisatie van multidisciplinaire zorg: ALS en Duchenne

*E. Kruitwagen en I.J.M. de Groot*

10.40 – 11.15 Koffiepauze

11.15 – 11.50 Moeheid en inspanningsintolerantie, wanneer is het wat en wat moet je er dan mee?

*B.G.M. van Engelen en E.H.C. Cup*

11.50 – 12.30 Neuromusculair nieuws

*J. Raaphorst en B.C. Jacobs*

12.30 – 13.30 Lunch

*Voorzitter: U.A. Badrising*

- 13.30 – 14.10   Uitreiking Prinses Beatrix Spierfonds Jaarprijs  
                  Neuromusculaire ziekten 2014 en voordracht prijswinnaar
- 14.10 – 14.50   Diagnostiek van spierziekten op de kinderleeftijd:  
                  een praktische aanpak  
                  *W.L. van der Pol en A. Verrips*
- 14.50 – 15.10   Theepauze
- 15.10 – 15.50   Wees perifeer zenuwletsel de baas: basics en management  
                  in de praktijk  
                  *H.S. Goedee en W. Pondaag*
- 15.50 – 16.40   Neuromusculaire quiz  
                  *C.G. Faber en N. van Alfen*
- 16.40 – 16.50   Sluiting  
                  *U.A. Badrising*
- 16.50            Informeel bijeenkomst
- Alle tijden zijn inclusief discussie*







# DE DIAGNOSTIEK VAN ALS – EN VAN ALLES WAT ER OP LIJKT

L.H. van den Berg, S. Piepers

## **Inleiding**

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een progressieve invaliderende aandoening van de centrale en perifere motorische neuronen. ALS is familiair bij 5-10% van de patiënten. Tot nu toe zijn er ten minste 15 genen geïdentificeerd die in verband worden gebracht met familiale ALS. [1] Sporadische ALS wordt beschouwd als een complexe, multifactoriële ziekte waarbij genetische en omgevingsfactoren een rol spelen bij het krijgen en het beloop van de ziekte. [2] Het klinische fenotype van familiale ALS is niet te onderscheiden van sporadische ALS.

ALS kan op elke volwassen leeftijd beginnen. De gemiddelde debuutleeftijd voor ALS is 55-65 jaar, bij 5% van de patiënten ontstaat ALS voor het 30<sup>e</sup> levensjaar. ALS komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (1,5:1), maar dit verschil verdwijnt op oudere leeftijd. Een bulbair begin van de ziekte komt vaker voor bij vrouwen en op latere leeftijd. 50% van de patiënten overlijdt binnen drie jaar na de eerste klachten.

Er is geen behandeling wat de achteruitgang bij ALS kan stoppen of de kracht kan verbeteren. Riluzole heeft een (bescheiden) effect op de overleving: mensen die ALS innemen leven gemiddeld 3 maanden langer dan mensen die het niet innemen. Vele, vooralsnog negatieve, trials zijn verricht om het effect van nieuwe medicijnen, meestal in combinatie met riluzole, te onderzoeken. Hoewel er dus geen curatieve behandeling is, zijn veel symptomen wel behandelbaar. De nadruk in de behandeling ligt dan ook bij een, bij voorkeur in ALS gespecialiseerd, multidisciplinair revalidatieteam. [1]

Het spectrum van aandoeningen van motorische neuronen is breed en er is een grote variatie in klinische kenmerken en ziektebeloop. Het onderscheiden van de zogenoemde ‘mimics’ is voor patiënten van het grootste belang. Niet alleen geeft het belangrijke informatie over het te verwachten ziektebeloop en de prognose, maar nog belangrijker is het onderscheiden van behandelbare ALS-mimics.

## **Klinische verschijnselen van ALS**

Spierkrampen en fasciculaties zijn vaak de eerste verschijnselen van ALS. Spierkramp is een symptoom van het perifeer motorisch neuron en kan voorkomen als symptoom van metabole ziekten bij vermindering van het extracellulaire volume, als een bijwerking van medicatie, bij zwangerschap, bij erfelijke, bij antilichamen tegen voltage gated-kaliumkanalen, of zonder een bekende oorzaak (nachtelijke kramp bij ouderen, kramp na inspanning). [3] Bij ALS treden de krampen ook op in de handen en de armen en op ongebruikelijke plekken zoals de hals, tong en mondbodem. Fasciculaties komen bij uitstek voor in het kader van neurogene aandoeningen, maar ook bij gezonde mensen en vooral in de kuiten. Een klinisch onderscheid tussen pathologische fasciculaties en fasciculaties bij een 'benigne of idiopathisch spierkramp-fasciculatiesyndroom' is niet mogelijk. Fasciculaties bij een verder normaal elektromyografisch onderzoek worden als niet-pathologisch beschouwd. Soms is een definitieve conclusie niet mogelijk en moet follow-up dit uitwijzen. [4]

Bij de meeste patiënten is het begin van de zwakte asymmetrisch. Bij ongeveer een derde van de patiënten beginnen de verschijnselen in de armen, bij een derde in de benen en bij een derde bulbaire. Uiteindelijk treden bij 80% van alle patiënten bulbaire verschijnselen op. De dysartrie is meestal van een gemengde origine, hoewel de centrale component vaak op de voorgrond staat, zeker in het begin van de ziekte. [4] Problemen met slikken treden vrijwel altijd enige tijd na het ontstaan van de dysartrie op. Zwakte en atrofie zijn geleidelijk progressief waarbij de snelheid van achteruitgang in kracht opvallend gelijkmatig is. Bij 5% van de patiënten (vrijwel altijd mannen) begint de ziekte met zwakte van de ademhalingsspieren. [5] Uiteindelijk treedt zwakte van de ademhalingsspieren bij alle patiënten in de loop van de ziekte op. [6] De oorzaak van overlijden van de meeste patiënten is respiratoire insufficiëntie.

Door aantasting van de centrale motorische neuronen zijn de spierrekkings-reflexen vaak (pathologisch) verhoogd, ondanks zwakte en atrofie. Dikwijls zijn er ook pathologische reflexen. Bulbaire reflexen kunnen ontremd zijn. Dwanghuilen en -lachen ontstaan vaak in combinatie met (pseudobulbaire) dysartrie en worden veroorzaakt door schade aan frontale corticale neuronen. Het ontstaat bij 50% van de patiënten. Er is altijd een (geringe) reële emotie die voorafgaat aan de abnormale, emotionele respons. [4,6]

Er is klinische, radiologische, pathologische en genetische overlap tussen ALS en frontotemporale dementie (FTD). [10,11] FTD ontstaat bij 5-10% van de patiënten met ALS. [10] De verschijnselen zijn karakterveranderingen, lusteloosheid, apathie, snoeplust, (seksuele) ontremming en onverschilligheid ten aanzien van de ziekte. Een lichtere vorm van cognitieve beperkingen ontstaat bij ongeveer de helft van de ALS-patiënten zonder FTD. [11] Cognitieve en gedragsveranderingen kunnen voorafgaan aan het ontstaan van motorische symptomen.

### **Diagnostiek: ALS en mimics**

Bij een deel van de ALS-patiënten is vooral in de eerste fase van de ziekte de klassieke combinatie van betrokkenheid van het perifeer en centraal motorische neuron afwezig. Dit kan leiden tot diagnostische onzekerheid. De tijd van eerste symptomen tot de diagnose is de laatste jaren door een grotere bewustwording van de ziekte en kortere wachttijden door de oprichting van het ALS Centrum Nederland ([www.alscentrum.nl](http://www.alscentrum.nl)) afgenomen tot een gemiddelde korter dan tien maanden in Nederland. De diagnose ALS kan gesteld worden als er betrokkenheid is van het centraal en perifeer motorisch neuron in meerdere regio's, als het ziektebeeld progressief is en na het uitsluiten van andere oorzaken die de symptomen kunnen verklaren. In Tabel 1 staan de onderzoeken vermeld die minimaal verricht kunnen worden bij de verdenking op ALS. Uitgebreider onderzoek kan plaatsvinden op indicatie en eventueel na overleg met een tertiair centrum. Voor de diagnostiek zijn naast de kliniek de neurofysiologische El Escorial criteria van belang. [13] Bij patiënten met (verdenking op) familiale ALS kan, na zorgvuldige counseling, DNA onderzoek worden ingezet.

De mimic syndromen kunnen onderscheiden worden door ziekten met betrokkenheid van het centraal motorisch neuron en ziekten met betrokkenheid van het perifeer motorisch neuron. In deze laatste groep is het onderscheid tussen aandoeningen van de motorische voorhoorncel en mimics die gelokaliseerd worden in de zenuw of de spier (de non-voorhoornmimics) van belang. Hieronder volgt een overzicht van de belangrijkste overwegingen. In Tabel 2 staan naast deze aandoeningen andere overwegingen genoemd.

Tabel 1: Basaal aanvullend onderzoek bij verdenking op ALS

elektrofysiologisch onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> <li>– motorisch en sensibel geleidingsonderzoek</li> <li>– concentrisch naaldonderzoek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– motorische geleidingsnelheid meestal (bijna) normaal,</li> <li>– sensibel onderzoek (bijna) altijd normaal</li> <li>– naaldonderzoek toont in meerdere regio's spontane spiervezelactiviteit en reïnnervatieverschijnselen</li> </ul>
beeldvorming	<ul style="list-style-type: none"> <li>– MRI-hersenen /-wervelkolom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– afhankelijk van lokalisatie en symptomen</li> </ul>
laboratorium-onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> <li>– spierenzymen (CK, ALAT, ASAT, LDH)</li> <li>– kreatinine</li> <li>– capillaire bloedgasanalyse</li> <li>– TSH, calcium, fosfaat, glucose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Het CK is meestal verhoogd (tot max. 10 x normaalwaarde) Bij CK-waarde &gt;10 x normaalwaarde overwegen andere (myogene) diagnose</li> <li>– kan verlaagd zijn door verlies van spiermassa</li> <li>– verhoogd bicarbonaat, verhoogde pCO<sub>2</sub> bij (nachtelijke) hypoventilatie</li> <li>– bij verlaagd / verhoogd TSH overweeg hyperthyreoïdie /hypothyreoïdie als oorzaak</li> <li>– bij verhoogd calcium en verlaagd fosfaat overweeg hyperparathyreoïdie als oorzaak</li> <li>– bij hyperglykemie overweeg diabetische amyotrofie als oorzaak</li> </ul>

ALS= amyotrofische laterale sclerose, CK= creatine-kinase, ALAT= alanine-aminotransferase, ASAT= aspartaataminotransferase, LDH= lactate dehydrogenase, TSH=thyroïd-stimulerend hormoon

Tabel 2: Differentiële diagnose bij aandoeningen van het motorisch neuron

Aandoening	Kenmerken	Aanvullend Onderzoek
<b>Aandoening van het perifere motorisch neuron</b>		
progressieve spinale spieratrofie (progressive spinal muscle atrophy, PSMA)	snel of langzaam in verhouding tot ALS; zie onder	EMG, follow-up
snel progressieve spinale spieratrofie	zowel in het begin als later symmetrisch gegeneraliseerd (tenminste twee ruggenmergsegmenten), progressie zoals bij ALS	EMG; follow-up (indien familiair voorkomend, dan genetisch onderzoek)
langzaam progressieve spinale spieratrofie	in begin asymmetrisch, later symmetrisch gegeneraliseerd, langzamere progressie dan ALS	EMG, follow-up
distale spinale spieratrofie (distale SMA)	symmetrisch distale zwakte in benen > armen, dd: HMSN-II	EMG, follow-up
segmentale proximale spieratrofie	zwakte in 1 ruggenmergsegment proximaal, meerderheid uiteindelijk bilaterale zwakte	MRI-wervelkolom (*), EMG, follow-up
brachiale amyotrofische diplegie	‘flail arm syndrome’, ‘man in the barrel’	EMG, MRI CWK
segmentale distale SMA (ziekte van Hirayama)	zwakte in 1 ruggenmergsegment, distaal, 2/3 blijft unilateraal	MRI-wervelkolom (*), EMG, follow-up
multifocale motorische neuropathie	asymmetrische zwakte, meer distaal dan proximaal, langzaam progressief	geleidingsblokkades bij zenuwgeleidingsonderzoek, MRI-plexus brachialis (*)
bulbospinale spieratrofie (ziekte van Kennedy)	alleen mannen, sensorische verschijnselen, 50% gynaecomastie, draagsters soms symptomatisch	EMG, DNA-onderzoek (trinucleotidenrepeat in androgeen receptorgen)
adulte, erfelijke spinale spieratrofie (SMA type IV)	meestal limb-girdlepatroon van spierzwakte zonder hyperreflexie, langzaam progressief	EMG, follow-up, dna-onderzoek: SMN1-deletie

Tabel 2: Differentiële diagnose bij aandoeningen van het motorisch neuron (vervolg)

Aandoening	Kenmerken	Aanvullend Onderzoek
<b>Aandoening van het perifeer motorisch neuron</b>		
inclusion body-myositis	vooral (asymmetrische) zwakte m. quadriceps, vingerflexoren en keelspieren	EMG, spierbiopt (ontsteking, rimmed vacuoles)
hypothyreoïdie	kan zich uiten met zwakte en krampen door myopathie en/of sensomotorische neuropathie	TSH
amyotrofische schouderneuralgie	meestal hevige pijn gevolgd door zwakte en atrofie van de schouder of hand, kan ook bilateraal maar dan asymmetrisch	EMG, follow-up, spontane verbetering na maanden tot 3 jaar
spierkramp fasciculatiesyndroom	geen parese	geen andere EMG-afwijkingen dan fasciculaties
neurogeen thoracic outletsyndroom	zwakte kleine handspieren, vaak met pijn en paresthesieën	EMG (afwijkingen C8-Th1 + verlaagde SNAP) halsribben op X-CWK
diabetische amyotrofie	zwakte bovenbenen en pijn, asymmetrisch	glucose, EMG, follow-up
chronische idiopathische demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)	proximale en distale zwakte, vaak symmetrisch, met sensibele symptomen, maar kan puur motorisch	EMG (geleidingsvertraging, verlaagde CMAP, SNAP), liquor
multifocale idiopathische demyeliniserende neuropathie (MIDN, ook wel MADSAM, of syndroom van Lewis Sumner)	verdeling zwakte als bij MMN, maar met sensibele symptomen	EMG (geleidingsblokkade), liquor (80% van de patiënten verhoogd eiwit)
lambert-eatonmyastheen-syndroom	autonome verschijnselen, proximale spierzwakte benen, 50% heeft maligniteit	EMG (kleine CMAP, incrementie), antistoffen tegen Ca-kanalen, X-thorax
Post-radiatie motorneuronsyndroom (lumbosacrale radiculopathie, plexopathie)	RTX in de voorgeschiedenis, pijn belangrijke klacht, vaak myokymieën	EMG, beeldvorming om metastase uit te sluiten



Tabel 2: Differentiële diagnose bij aandoeningen van het motorisch neuron (vervolg)

Aandoening	Kenmerken	Aanvullend Onderzoek
<b>Aandoening van het perifere motorisch neuron</b>		
postpoliosyndroom	poliomyelitis acuta anterior in voorgeschiedenis	EMG ('reuzen-MUPS'), CT-scan skeletspieren
hereditaire motorische en sensorische polyneuropathie type II (HMSN-type II)	kan zich klinisch vrijwel alleen motorisch uiten	EMG, follow-up, dna naar HMSN/CM2 (p.m.: dna-onderzoek naar P0-gen en connexine 32-gen (HMSN-I) die beide soms axonaal beeld geven)
hexosaminidase A-deficiëntie (ziekte van Sandhoff)	vaak met cerebellaire bewegingen en cognitieve stoornissen, maar er bestaat ook een PSMAachtig syndroom, ziektebegin meestal < 20 jaar	hexosaminidase A
hereditaire spastische paraparese (HSP)	soms ook met perifere betrokkenheid: distale atrofie en zwakte	patroonherkenning, DNA-onderzoek (bijv. SPG 3A, SPG 15, SPG 17)
<b>Aandoeningen van het centraal motorisch neuron</b>		
primaire lateraal sclerose (PLS)	alleen symptomen van CMN-uitval	MRI wervelkolom (*)
hereditaire spastische paraparese (HSP)	spastische paraparese met in 85% positieve familieanamnese, CAVE: 15% erft recessief over, ook vormen met quadriparese en zelfs atrofie van handen	DNA-onderzoek (o.a. spastine, paraplegine)
multiple sclerose (MS)	meestal ook andere dan zuiver motorische kenmerken, CAVE: spinale MS kan zich puur motorisch uiten	MRI, liquor onderzoek
HTLV-1-geassocieerde tropische spastische paraparese	recent bezoek aan de tropen, vaak met urineincontinentie	serologie
globoïdcelleukodystrofie (ziekte van Krabbe)	progressieve spasticiteit, vaak tevens polyneuropathie	MRI, galactocerebrosidase

Tabel 2: Differentiële diagnose bij aandoeningen van het motorisch neuron (vervolg)

Aandoening	Kenmerken	Aanvullend Onderzoek
<b>Aandoeningen van het centraal motorisch neuron</b>		
cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)	progressieve spastische parese, meestal cataract, vaak (achilles) peesxanthomata en soms diarree	galalcoholen in de urine, cholestanol in serum
toxische spastische paraparese (lathyrisme, konzo)	progressieve spasticiteit, in later stadium incontinentie; alleen in landen met voedseltekorten typische anamnese	
<b>Aandoeningen van zowel het centraal als perifeer motorisch neuron</b>		
vasculaire cerebrale schade plus perifere aandoening	bijvoorbeeld infarct in combinatie met een polyneuropathie of lumbale wervelkanaalstenose	CT/MRI, EMG
cervicale radiculo- en myelopathie	geen bulbaire symptomen, meestal sensibele verschijnselen	MRI
syringomyelie	vaak ook sensibele verschijnselen en pijn	MRI, follow-up
hyperthyreoïdie	zwakte door met name myopathie met bij ongeveer 40% gegeneraliseerde hyperreflexie	TSH
hyperparathyreoïdie	kan zwakte veroorzaken met vaak opvallend levendige reflexen	Ca (+albumine), fosfaat, evt. PTH
tumor/AVM/in of naast het ruggenmerg of arnoldchiarimalformatie	Geen CMN-symptomen craniaal van PMNsymptomen	MRI
spinale durale fistel	zwakte in de benen maar meestal (80%) ook mictiestoornissen, 80% mannen	MRI

Tabel 2: Differentiële diagnose bij aandoeningen van het motorisch neuron (vervolg)

Aandoening	Kenmerken	Aanvullend Onderzoek
<b>Aandoeningen van zowel het centraal als perifere motorisch neuron</b>		
adrenomyeloneuropathie (AMN)	langzaam progressieve spastische paraparese met soms polyneuropathie, ook draagsters kunnen symptomen vertonen (met name paraparese)	zeer-lange-ketenvezuren (ratio C24/C22 en C26/C22)
hiv	ALS-like syndrome, maar zeer snel beloop, op jongere leeftijd met risicofactoren	HIV-test
ziekte van Lyme	in een heel enkel geval is een vorm beschreven met zowel CMN- als PMN-symptomen en zonder pijn	liquor; altijd cellen en positieve serologie voor Borrelia Burgdorferi (IgM)
syfilitische amyotrofie	zeldzame presentatie van syfilis met langzaam progressieve spierzwakte en atrofie + soms paraplegie en pathologische VZR	TPHA in liquor, VDRL-bepaling
<b>Alleen bulbaire klachten</b>		
progressieve bulbaire paralyse	PMN- en soms ook CMN-symptomen louter bulbair, gaat bijna altijd over in ALS	MRI(*)
(bulbaire) myasthenia gravis	dubbelbeelden, ptosis bij begin, wisseling van klachten; CAVE: kan ook voorkomen zonder evidente oculaire zwakte	antistoffen tegen acetylcholinereceptoren en bij bulbair met name tegen MuSK EMG (decrementie)
syringobulbie	dysartrie, dysfagie, tong-atrofie maar vaak ook andere hersenzenuwuitval en nystagmus	MRI
pseudobulbaire paralyse door bilaterale schade corticobulbaire banen (bijvoorbeeld beroerte)	plots ontstaan, niet progressief	MRI

Tabel 2: Differentiële diagnose bij aandoeningen van het motorisch neuron (vervolg)

Aandoening	Kenmerken	Aanvullend Onderzoek
<b>Alleen bulbaire klachten</b>		
pseudobulbaire paralyse door bilaterale schade corticobulbaire banen (bijvoorbeeld beroerte)	plots ontstaan, niet progressief	MRI
n. IX-, XI- en XII-uitval door tumor of ischemie van de nuclei (syndroom van Villaret)	vaak ook andere hersenzenuwen aangedaan, nystagmus, CBL-ataxie, oogbewegingsstoornissen	MRI

(\*: ter uitsluiting van andere oorzaken) ALS= amyotrofische laterale sclerose, PSMA= 'progressive spinal muscle atrophy', SMA= 'spinal muscle atrophy', HMSN= hereditaire motorisch-sensibele neuropathie, CWK= cervicale wervelkolom, TSH= thyro.dstimulerend hormoon, SNAP= 'sensory nerve action potential', MADSAM= 'multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy', CMAP= 'compound motor action potentials', MMN= multifocale motorische neuropathie, CMN= centraal motorisch neuron, MS= multipole sclerose, HTLV-1= humaan-T-celleukemievirus type 1, PTH= parathyro. dhormoon, PMN= perifere motorisch neuron, hiv= humaan immunodeficiëntievirus, VZR= voetzoolreflex, TPHA= treponema pallidum hemagglutination, VDRL= 'venereal diseases research laboratory' / uitvlokingsreactie, MuSK= 'muscle specific tyrosine kinase'.

Aanwijzingen voor de praktijk

## Aandoeningen van het centraal motorisch neuron

Primaire laterale sclerose (PLS) is een diagnose per exclusionem bij patiënten met gedurende ten minste vier jaar geleidelijk progressieve spinobulbaire spasticiteit. [14,15] Transitie van PLS naar ALS, zelfs na langdurige ziekte, kan echter voorkomen. [15] Een belangrijk verschil is dat het beloop van PLS langzamer is dan dat van ALS. Spasticiteit, (meer symmetrische) tetraparese en contracturen zijn progressief en patiënten kunnen overlijden door een aspiratiepneumonie. [14] PLS is meestal sporadisch, maar soms ontstaat het in de context van familiale ALS.<sup>16</sup> Om de diagnose PLS te kunnen stellen moet uitgebreid laboratorium- en klinisch onderzoek worden verricht om een andere oorzaak van spinobulbaire spasticiteit uit te sluiten, onder meer: vitamine B12- deficiëntie, afwijkingen in het cervicale en thoracale myelum, (primair progressieve) multipole sclerose, X-gebonden adrenoleukodystrofie, cerebrotendineuze xanthomatose, hiv of humaan-T-celleukemievirus type 1-infectie en vormen van erfelijke spastische paraparese.

## **Aandoeningen van het perifere motorisch neuron**

### *Aandoeningen van de motorische voorhoorn*

In grote studies van patiënten met ziekten van de motorische neuronen heeft 10% alleen betrokkenheid van het perifere motorisch neuron. [17] Soms wordt er bij deze patiënten duidelijke progressie gezien, bij anderen is er een relatief licht ziektebeloop. Op basis van hun klinische kenmerken en ziektebeloop kan een verdere onderverdeling worden gemaakt, waarbij sporadisch voorkomende en genetische aandoeningen kunnen worden overwogen. [17]

### *Progressieve spinale spieratrofie*

Progressieve spinale spieratrofie (PSMA) is een ziekte van het perifere motorisch neuron. Het wordt gekenmerkt door progressieve en gegeneraliseerde spierzwakte, atrofie en verlaagde spierrekkingsreflexen. [17,18] Of PSMA een aparte ziekte is of een ziekte in het ALS-spectrum is nog een punt van discussie. De leeftijd waarop de ziekte ontstaat is gelijk aan die van ALS. [17] Bij 22% van de patiënten gaat PSMA uiteindelijk over in ALS. [18] Er is een subgroep van PSMA-patiënten met een gunstiger ziektebeloop dan ALS, met een overleving tot 30 jaar na het ontstaan van symptomen. [18]

### *Segmentale spinale spieratrofie*

Juvenile of distale segmentale spieratrofie, ook bekend als de ziekte van Hirayama, wordt gekenmerkt door spierzwakte in de onderarm en hand. [17] Er is vaak unilaterale, soms bilaterale zwakte en atrofie van voornamelijk door C7-, C8- en Th1-geïnnerveerde spieren. Vaak ontstaat de ziekte bij jonge mannen (<20 jaar), maar het kan ook bij vrouwen en op middelbare leeftijd ontstaan. [17] Meestal is het ziektebeloop goedaardig en treedt na een periode van 1-3 jaar met geleidelijke progressie van spierzwakte en atrofie stabilisatie op. Bij een vijfde deel van de patiënten treedt verspreiding naar aangrenzende ruggenmergsegmenten op en wordt de ziekte segmentale spinale spieratrofie genoemd. [17,19] Het EMG toont denervatie aan de aangedane arm, en soms ook reïnnervatie in de contralaterale, niet-aangedane arm.

Bij brachiale amyotrofische diplegie, flail arm-syndroom of 'man in the barrel'-syndroom ontstaat er ernstige zwakte en atrofie in de bovenarmen en is er geen betrokkenheid van andere regio's of van het centraal motorisch neuron. [20] Dit type komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (9:1). [17] Het onderkennen van deze klinische omschrijving is van belang, omdat bij een groot deel van de patiënten er een relatief langzaam beloop is en de klinische verschijnselen beperkt blijven tot de armen, al ontstaan er wel ernstige beperkingen in het functioneren. [21] Bij distale spinale spieratrofie ontstaat symmetrische zwakte en atrofie in de onderbenen zonder dat er sensibele afwijkingen zijn. Er is een aantal mutaties gevonden (TRPV4, HSPB1, HSPB8, senataxine). [22] Soms ontstaat er jaren later zwakte en atrofie in de handen. [17] Distale spinale spieratrofie moet worden onderscheiden van axonale varianten van CMT/ HMSN (type 2), waarbij klinisch sensibele afwijkingen niet altijd gevonden worden. Bij CMT/ HMSN type 2 wordt er vaker zwakte aan de handen gevonden en zijn de sensorische actiepotentialen vaak afwezig of verlaagd. [17]

### *Spinale spieratrofie*

Spinale spieratrofie (spinal muscle atrophy, SMA) is een autosomaal recessieve ziekte die wordt gekenmerkt door symmetrische, vooral proximale spierzwakte, waarbij de benen meer betrokken zijn dan de armen. [23,24] Meestal ontstaat de ziekte op de kinderleeftijd, maar het kan ook debuten op de volwassen leeftijd. [25] SMA type 4 ontstaat na het 30e levensjaar, maar vaak rapporteren patiënten al problemen met deelname aan sportactiviteiten op de late kinderleeftijd. [25] Bij patiënten met een debuut op volwassen leeftijd komen zwakte van de axiale en ademhalingsspieren eigenlijk niet voor. Vaak hebben patiënten een houdingstremor voordat spierzwakte ontstaat. [25] SMA wordt veroorzaakt door een deletie (of puntmutatie) van het SMN1-gen, op chromosoom 5. [26]

### *Bulbospinale spieratrofie, de ziekte van Kennedy*

Bulbospinale spieratrofie of de ziekte van Kennedy is een zeer zeldzame X-gebonden recessieve aandoening van de motorische voorhoorn. Het wordt veroorzaakt door een toegenomen aantal CAG repeats in het androgeen receptorgen. [27] De ziekte komt alleen bij mannen voor, al zijn er draagsters beschreven met alleen hele lichte klinische verschijnselen. Er is een

opvallende klinische heterogeniteit. Patiënten kunnen zich presenteren met alleen een hyper-CK-emie, of beperkte zwakte in proximale beenspieren of met ernstige zwakte van ook de ademhalingsspieren waardoor beademing noodzakelijk is. Meestal ontstaat de ziekte tussen het 30-60<sup>ste</sup> levensjaar, maar het kan ook eerder debuten. De eerste verschijnselen zijn vaak periorale fasciculaties of een posturele tremor. Meestal ontstaan de bulbaire symptomen na de eerste verschijnselen van zwakte en atrofie in de armen en benen, die vaak asymmetrisch zijn en vaker de proximale dan de distale spieren betreffen. Opvallend zijn de aanwezigheid van (sub)klinische sensibele afwijkingen, zoals gestoorde vibratiezin of gestoorde sensibele geleiding bij klinisch neurofysiologisch onderzoek. Patiënten hebben soms gynaecomastie, atrofie van de testikels en kunnen infertiel zijn. [27] Bij laboratoriumonderzoek kan het CK-gehalte licht tot ernstig verhoogd zijn en kunnen de geslachtshormonen afwijkend zijn. Het ziektebeloop is veel gunstiger dan ALS en uit enkele studies bleek een nagenoeg normale levensverwachting. Klinisch kan het onderscheid tussen ALS en SMA met een laat begin (type 4) moeilijk zijn. Vanwege de verschillen in het ziektebeloop en de consequenties voor familieleden is het verrichten van DNA-diagnostiek daarom ook geïndiceerd.

#### *Non-voorhoorn mimics*

Er zijn veel non-voorhoorn mimics die belangrijk zijn om te overwegen. We bespreken hier drie overwegingen in de diagnose die belangrijke consequenties hebben voor de prognose of de behandeling. Andere overwegingen staan vermeld in Tabel 2.

#### *Multifocale motorische neuropathie*

Multifocale motorische neuropathie (MMN) is strikt genomen geen aandoening van de motorische voorhoorn, maar van de motorische zenuw. Het klinisch beeld kan, zeker in het begin, erg op ALS of PSMA lijken. Daarbij is het stellen van de diagnose belangrijk gezien de therapeutische consequenties. Patiënten met MMN hebben langzaam progressieve, asymmetrische zwakte en atrofie in distale en proximale spieren van de armen en van de onderbeenspieren. Het komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (2,7:1). Gemiddeld ontstaat het rond het 40e levensjaar (spreiding: 20-75 jaar). [28,29] Bij de meeste mensen met MMN zijn de reflexen

afwezig of verlaagd, maar bij 8% van de patiënten worden levendige (niet pathologische) reflexen gevonden. [29] Bij motorisch geleidingsonderzoek wordt geleidingsblokkade gevonden buiten de gebruikelijke plaatsen voor een drukneuropathie en het sensibele geleidingsonderzoek laat geen afwijkingen zien in de eerste jaren van de ziekte. MMN is zeer waarschijnlijk een immuungemedieerde aandoening en IgM-antistoffen tegen GM1-ganglioside antilichamen lijken een rol spelen bij het ontstaan van de ziekte. [28] De helft van de mensen met MMN hebben een afwijkende MRI van de plexus brachialis: verdikte zenuwbanen en een verhoogde signaalintensiteit op de T2 gewogen opnamen.

#### *Sporadische inclusion body-myositis*

Sporadische inclusion body-myositis (sIBM) ontstaat meestal na het 50<sup>e</sup> levensjaar, maar bij een vijfde van de patiënten begint de ziekte tussen het 39<sup>ste</sup> en 50<sup>ste</sup> levensjaar. sIBM begint bij 86% van de patiënten met zwakte van de m. quadriceps, de vingerflexoren of de faryngeale spieren. Er is een grote spreiding van ziekteprogressie met een variatie van het interval tussen ziektebegin tot rolstoelafhankelijkheid van 6-32 jaar. Het CK is meestal sterk verhoogd tot twaalf keer de normaalwaarde, maar een normale of hogere CK-waarde sluit de diagnose niet uit. [30] Een spierbiopt is vaak noodzakelijk om de diagnose te bevestigen en deze wordt gesteld op de aanwezigheid van T-cellen tussen spiervezels en aanwezigheid van vacuolen met een gekartelde rand die basofiel materiaal bevatten (rimmed vacuoles) in spiervezels. De behandeling is gericht op symptoombestrijding aangezien er geen bewijs is dat immuunmodulerende therapie of immuunsuppressie effectief is. [31]

#### *Cervicale kanaalstenose met myelopathie*

Bij patiënten met symptomen van een aandoening van het perifeer motorisch neuron in de cervicale regio en piramidale verschijnselen in de benen is het verrichten van een MRI van de cervicale wervelkolom van groot belang. Bij het aantonen van een cervicale myelopathiehaard en compressie op cervicale wortels door spondylotische afwijkingen dient altijd overwogen te worden of deze de symptomen kunnen verklaren, gevolgd door overleg met de neurochirurg over een operatie. Als er bij het EMG-onderzoek aanwijzingen zijn voor betrokkenheid van het perifeer motorisch neuron



in de lumbale of bulbaire regio is pathologie van het cervicale myelum als oorzaak onwaarschijnlijk. Verraderlijker is een zeldzamere combinatie van een cervicale stenose met een myelopathie en wortelcompressie en een lumbale kanaalstenose waardoor er zowel in de armen als in de benen aanwijzingen zijn voor een aandoening van het centraal en een perifere motorisch neuron. [32] Hierbij is er vaker een beloop dat niet typisch is voor ALS en ontbreken er afwijkingen in de bulbaire en thoracale regio. Het verrichten van beeldvorming van niet alleen de cervicale, maar ook de lumbale wervelkolom is dan van essentieel belang. Als deze geen afwijkingen laat zien, andere oorzaken zijn uitgesloten en het beloop past bij ALS, kan de diagnose ALS uiteindelijk wel gesteld worden, al is voorzichtigheid hierbij op zijn plaats.

## LITERATUUR

1. De Carvalho M, Swash M. Amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Curr Opin Neurol* 2011;24:497-503.
2. Zinman L, Cudkowicz M. Emerging targets and treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2011;10:481-90.
3. Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve* 2005;32:431-42.
4. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011;377:942-55.
5. De Carvalho M, Matias T, Coelho F, et al. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* 1996;139:117-22.
6. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 1995;118:707-19.
7. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140-7.
8. Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, et al. Trends and determinants of end-of-life practices in ALS in the Netherlands. *Neurology* 2009;73:954-61.
9. Okuda B, Kodama N, Kawabata K, et al. Corneomandibular reflex in ALS. *Neurology* 1999;52:1699-701.
10. Raaphorst J, de Visser M, Linssen WH, et al. The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:27-37.
11. Elamin M P, Bede P, Byrne S, et al. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in ALS patients without dementia. *Neurology* 2011;76:1263-9.
12. Mitchell JD, Callaghan P, Gardham J, et al. Timelines in the diagnostic evaluation of people with suspected amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) - a 20-year review: can we do better? *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:537-41.
13. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research group on neuromuscular diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124:96-107.
14. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, et al. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain* 1992;115:495-520.
15. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006;66:647-53.
16. Brugman F, Wokke JH, Vianney de Jong JM, et al. Primary lateral sclerosis as a phenotypic manifestation of familial ALS. *Neurology* 2005;64:1778-9.
17. Van den Berg-Vos RM, Visser J, Franssen H, et al. Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. *Brain*. 2003;126:1036-47.
18. Kim WK, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology* 2009;73:1686-92.
19. Hirayama K, Tsubaki T, Toyokura Y, et al. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity. *Neurology* 1963;13:373-80.
20. Katz JS, Wolfe GI, Andersson PB, et al. Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 1999;53:1071-6.
21. Visser J, de Jong JM, de Visser M. The history of progressive muscular atrophy: syndrome or disease? *Neurology* 2008;70:723-7.

22. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, et al. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:6-14.
23. Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:69-73.
24. Deymeer F, Serdaroglu P, Parman Y, et al. Natural history of SMA IIIb: muscle strength decreases in a predictable sequence and magnitude. *Neurology* 2008;71:644-9.
25. Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* 2008;255:1400-4.
26. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-65.
27. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* 1968;18:671-80.
28. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Set al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol* 2011;8:48-58.
29. Cats EA, Van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75:818-25.
30. Badrising UA, Maat-Schieman ML, van Houwelingen JC, et al. Inclusion body myositis. Clinical features and clinical course of the disease in 64 patients. *J Neurol* 2005;252:1448-54.
31. Hoogendijk JE, Bijlsma JW, Van Engelen BG, et al. The practice guideline 'Dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2104-11.
32. Opstelten FW, Boon AJ. Vermoeden van amyotrofische laterale sclerose? Vergeet afbeeldend onderzoek van de wervelkolom niet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:505-9.



## **ORGANISATIE VAN MULTIDISCIPLINAIRE ZORG: ALS EN DUCHENNE**

I.J.M. de Groot, E. Kruitwagen

Multidisciplinaire behandeling van neuromusculaire aandoeningen heeft een bewezen meerwaarde ten opzichte van mono-disciplinaire zorg. Revalidatie-geneeskunde is bij uitstek de discipline voor chronische aandoeningen waar multidisciplinaire zorg voor nodig is. Er zijn protocollen ontwikkeld voor zowel ALS als Duchenne spierdystrofie om de zorg over Nederland te uniformeren en er zijn kwaliteitseisen ontwikkeld in samenspraak met de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland.

Bij zeldzame aandoeningen als ALS en Duchenne spierdystrofie is echter ook expert kennis en goede ketenzorg van belang, zoals ook blijkt uit patiënten enquêtes. Alleen multidisciplinaire zorg is derhalve niet voldoende: ook de aanpalende medische disciplines, die op indicatie ingeschakeld kunnen/moeten worden, moeten “dedicated” zijn en over voldoende kennis beschikken voor een optimale zorg. Dit is vooral van belang bij zeldzamere ingrepen, zoals bijvoorbeeld de scoliose operatie bij een jongen met Duchenne spierziekte.

Deze multidisciplinaire ketenzorg wordt bijvoorbeeld gerealiseerd vanuit het ALS centrum Nederland, Dagelijkse begeleiding van ALS patiënten vindt plaats in gespecialiseerde ALS- teams. Deze teams zijn ingebed in revalidatiegeneeskundige afdelingen, in ziekenhuizen of in revalidatiecentra. Deze zorg wordt volledig vergoed door de verzekeraars. Recent zijn er vernieuwde criteria opgesteld voor begeleiding van ALS/PSMA/PLS patiënten. Criteria voor de organisatie en voor de inhoudelijke zorg. 1 van de criteria beschrijft de noodzaak van het hebben van afspraken met verschillende externe behandelaars over de ketenzorg. Zowel voor procedures als het plaatsen van een PEG sonde, als ook de reguliere samenwerking. Met bijvoorbeeld huisartsen, eerstelijns behandelaars en het CTB. Dit laatste was ook een aandachtspunt uit een enquête onder ALS patiënten over de ketenzorg voor ALS patiënten vanuit het ALS-Centrum. Het ALS-Centrum is een expertisecentra, volgens de criteria van de NFU.

In het geval van Duchenne spierdystrofie zijn er ook gespecialiseerde teams, die onderscheiden kunnen worden in behandelteams en academische teams. In de revalidatiecentra zijn in NMA gespecialiseerde teams, waarbinnen de jongens begeleid worden. In meerdere academische centra zijn er multidisciplinaire teams waarin de jongens gezien worden voor jaarlijkse screening en waarbij ook de longarts, cardioloog, orthopeed en neuroloog zijn betrokken naast de revalidatiearts. In het Radboudumc wordt met een andere vorm van jaarlijkse screening gewerkt, waarbij de jongen naast alle benodigde onderzoeken van hart, long en skelet, en consult van revalidatiearts en (kinder)neuroloog ook gezien wordt door para- en perimedici. Het idee hierachter is dat functioneren bepaald wordt door organische factoren, maar dat ook het niveau van lichamelijke (in)activiteit en/of hulpmiddelen en/of voedingstoestand op basis van dieet of slikproblemen het niveau van functioneren mede bepalend zijn. Oftewel het totaal beeld van de jongen of jongeman wordt gevormd. Dit vindt plaats door een strak schema van contacten op 1 dag met aan het eind van de dag een samenvattend en concluderend gesprek met de jongen/jongeman en ouders. Hieruit vloeien eventueel verwijzingen voort naar aanpalende specialismen. Samen met de aanpalende specialismen zijn protocollen opgesteld voor specialistische zorg, zoals bijvoorbeeld rondom een scoliose operatie. De grotere aantallen die gezien worden in het Radboudumc geven toename van kennis van een heel team (dokters, paramedici, perimedici etc.) en zijn basis voor onderzoek. Er vindt een waardevolle uitwisseling plaats tussen onderzoek en zorg. Het Radboudumc voldoet aan de criteria van een expertcentrum. Ook geeft dit de mogelijkheid voor deelname aan internationale trials. De organisatie van dergelijke teams kan verschillen.

## LITERATUUR

See comment in PubMed Commons below

- Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, de Visser M, Van der Graaff MM, Wokke JH, Van den Berg LH. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology*. 2005 25;65(8):1264-7.
- [www.als-centrum.nl](http://www.als-centrum.nl)
- Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177-89





# MOEHEID EN INSPANNINGSINTOLERANTIE, WANNEER IS HET WAT EN WAT MOET JE ER DAN MEE?

B.G.M. van Engelen, E.H.C. Cup

## Vermoeidheid bij NMA is *frequent*

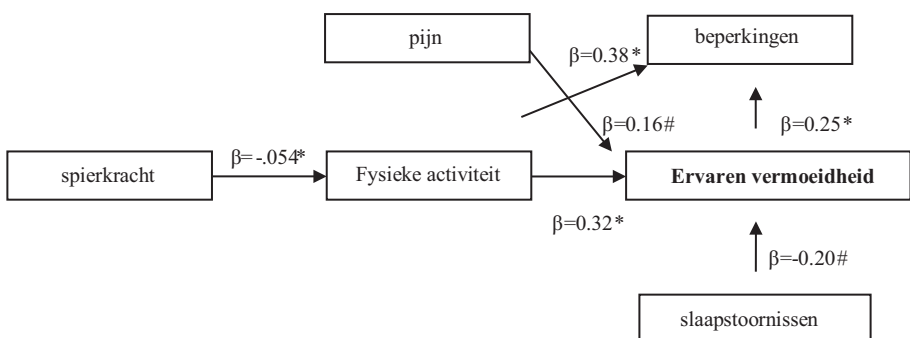
Bij de meest voorkomende neuromusculaire aandoeningen (NMA) heeft ongeveer  $\frac{3}{4}$  van de mensen last van ernstige vermoeidheid. [1]

## Vermoeidheid bij NMZ is *relevant*

Vermoeidheid gaat gepaard met problemen op het gebied van fysiek en sociaal functioneren, mentaal welzijn en perceptie van gezondheid. Vermoeidheid heeft zo grote impact in het dagelijks leven van mensen en is daarom een klinisch en sociaal relevant probleem. [1]

## Vermoeidheid is een *multidimensioneel symptoom*

Ons onderzoek bij NMA heeft geresulteerd in een model met instandhoudende factoren voor ervaren vermoeidheid. Hierbij dragen de factoren spierkracht, zelfgerapporteerde fysieke activiteit, slaapproblemen en pijn direct of indirect bij aan vermoeidheid en beperkingen. [1]



*Aangepast model van in standhoudende factoren voor ervaren vermoeidheid bij drie vormen van NMA (n=198) [1]*

\* $P < .001$ , # $P < .05$ .

## **Wat is vermoeidheid (niet)?**

Ervaren vermoeidheid is niet hetzelfde als zwakte, vermoeidheid is een **specifiek** symptoom. Patiënten die zich presenteren met vermoeidheid zonder zwakte hebben meestal geen bekende NMA. Toch vertoont een aantal patiënten met specifieke NMA, zoals metabole c.q. mitochondriële spierziekten, bij eenmalig testen in de spreekkamer geen spierzwakte maar klagen wel over vermoeidheid in de zin van inspannings-intolerantie, als een vorm van versterkte fysiologische vermoeidheid. Voor een dergelijke patiënt zijn de activiteiten van het dagelijks leven zo belastend dat gesproken kan worden van een “topsporter van het dagelijks leven”.

## **Vermoeidheid in uw spreekkamer, een mogelijke aanpak**

Hierna willen we in enkele stappen suggesties geven voor een mogelijke aanpak bij de klacht vermoeidheid:

### *1. Anamnese*

De anamnese is van eminent belang. Wat verstaat de patiënt onder vermoeidheid? Laat een voorbeeld geven van het optreden van vermoeidheid. Is er sprake van gelokaliseerde spierversmoeidheid in die spieren die bij bepaalde inspanning gebruikt worden (inspanningsintolerantie)? Wat gebeurt er als een patiënt tijdens het optreden van vermoeidheid toch doorgaat? Tot welke beperkingen in het dagelijks leven leidt deze vermoeidheid? Zit er een knik in het klachtenpatroon, was patiënt vroeger sportief maar is nu tot niet veel meer in staat? De anamnese is des te belangrijker omdat het reguliere neurologisch onderzoek geen tijds- c.q. inspannings-gerelateerde testen kent, behalve de testen bij verdenking op myasthenia gravis zoals de uitzakproef van de bovenste extremiteiten.

### *2. Differentiële diagnose*

Bepaal of de klacht van de patiënt wel vermoeidheid, c.q. inspannings-intolerantie betreft en geen toegenomen slaperigheid overdag (ten gevolge van slaapstoornissen 's nachts), of een manifestatie van een depressieve stemmingsstoornis. Behandel een eventueel aanwezige depressieve stemmingsstoornis met medicatie of cognitieve gedragstherapie.

Ga, indien er inderdaad sprake is van vermoeidheid na of andere, niet direct met de NMA geassocieerde, oorzaken bijdragen aan vermoeidheid.

U kunt denken aan schildklier- of nierpathologie, anemie, diabetes mellitus, slaapstoornissen of bijwerkingen van medicatie als betablokkers of anti-histaminica. [28]

### **Wat te doen met vermoeidheid?**

Naast vermoeidheid dragen motorische beperkingen, angst om te vallen en mogelijke cardiorespiratoire problemen bij aan steeds minder fysieke activiteit en afname van sociale participatie. Ook is te grote fysieke inspanning in het verleden vaak vermeden omdat gedacht werd dat dit schadelijk was voor de spieren.

Het is inmiddels bekend en aangetoond dat matig intensieve aerobe training **geen** schadelijke effecten heeft en juist een positief effect heeft op vermoeidheid en fysieke conditie. [2,3] Andere bewezen effectieve interventies voor de behandeling van vermoeidheid zijn het leren toepassen van energiebesparende strategieën door ergotherapie [4] en recent heeft de Facts2FSHD studie aangetoond dat zowel aerobe training als cognitieve gedragstherapie effectief zijn op afname van vermoeidheid bij mensen met FSHD. [5]

### **Behandeling van vermoeidheid in de praktijk**

Doordat evidence based richtlijnen voor paramedische zorg bij NMA ontbreken en de prevalentie van NMA relatief laag is, zijn er nauwelijks paramedici in de eerste lijn die specifieke expertise hebben op gebied van NMA.

In Nederland is de expertise op gebied van revalidatie van NMA geconcentreerd in 41 revalidatie advies centra. In het Radboudumc is een van deze revalidatieadviescentra. [6]

### **Programma Energiek**

Voor de behandeling van vermoeidheid is de expertise vanuit revalidatie-geneeskunde, fysiotherapie, ergotherapie en psychologie gebundeld en dit heeft geresulteerd in het programma **Energiek** voor mensen met een spierziekte en ernstige vermoeidheid. [7] Energiek is een zelfmanagement groepsprogramma gericht op reconditionering en participatie. Potentiële deelnemers worden medisch gescreend en ook de motivatie voor gedragsverandering wordt gescreend. Alle deelnemers werken aan individuele

doelen op gebied van participatie. Het programma duurt 16 weken en bestaat uit vier onderdelen: 1) aerobe training op maat; 2) educatie over training; 3) educatie over energiebesparende strategieën; en 4) implementatie en terugvalpreventie. Ook de naasten worden betrokken bij het programma Energiek en wonen twee bijeenkomsten bij. Na een pilot onderzoek met veelbelovende resultaten loopt nu een multicenter RCT naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van Energiek.

## LITERATUUR

1. Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. The development of a model of fatigue in neuromuscular disorders: a longitudinal study. *J Psychosom Res.* 2007 May;62(5):571-9.
2. Cup EH, Pieterse AJ, Ten Broek-Pastoor JM, Munneke M, van Engelen BG, et al. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(11):1452-64.
3. Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003907.
4. Mathiowetz VG, Matuska KM, Finlayson ML, Luo P, Chen HY. One-year follow-up to a randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 2007;30(4):305-13.
5. Voet N, Bleijenberg G, Hendriks J, de Groot I, Padberg G, van Engelen B, Geurts A. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: An RCT *Neurology.* 2014 Nov 18;83(21):1914-22.
6. <https://www.spierziekten.nl/zorgwijzer/zoeken/categorie/revalidatie/>
7. <https://www.radboudumc.nl/Zorg/Behandelingen/Pages/Revalidatieprogramma-Energiek.aspx>
8. Vermoeidheid bij NMA. Van Engelen BG, Kalkman JS, Schillings ML, Van Der Werf SP, Bleijenberg G, Zwarts MJ. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004 Jul 3;148(27):1336-41.



# DIAGNOSTIEK VAN SPIERZIEKTEN OP DE KINDERLEEFTIJD: EEN PRAKTISCHE AANPAK

A. Verrips, W.L. van der Pol

## **Inleiding**

In het tijdperk van de exoomsequencing lijkt het misschien overbodig om een inleiding te geven over de diagnostiek van spierziekten op de kinderleeftijd. Niets is minder waar! De (kinder)neuroloog/kinderarts kan door het vastleggen van het klinische fenotype richting geven aan aanvullend genetisch onderzoek en de uitslagen op de juiste waarde schatten. Daarnaast blijft hij/zij ook betrokken in het verdere traject: in het kader van een specifieke behandeling, de (multidisciplinaire) revalidatie en de follow-up.

De diagnostiek van spierziekten op de kinderleeftijd vormt een uitdaging voor dokters en paramedici. Het palet aan klachten en fenotypes is waarschijnlijk (nog) groter dan op de volwassen leeftijd. Kinderen klagen vaak niet of pas op oudere leeftijd over spierzwakte. De leeftijd en ontwikkelingsfase van het kind spelen een grote rol in de verschijningsvorm van de aandoening. Bovendien kan het klinische fenotype van neuromusculaire aandoeningen afhankelijk van de leeftijd van de patiënt verschillen en wordt het daarom niet direct herkend als spierziekte. Voorbeelden zijn leer- en gedragsproblemen bij kinderen met dystrofische myotonie of Duchenne spierdystrofie.

Deze syllabus heeft niet tot doel een uitputtend overzicht te geven van klinische fenotypes en de daarbij behorende differentiaal diagnostische overwegingen. Het internet kan een hulpbron zijn in het stellen van een waarschijnlijkheidsdiagnose. Een aantal websites en programma's kan hulp bieden in het opstellen van een differentiaaldiagnose, al dan niet na invoer van klinische data. Voorbeelden zijn: Simulconsult, ALDA (Automated LGMD Diagnostic Assistant), Phenomizer (The Human Phenotype Ontology) (zie URL's aan het einde van dit hoofdstuk) en natuurlijk de neuromuscular homepage (<http://neuromuscular.wustl.edu/>).

## **Klinische fenotypes**

De klinische fenotypes van kinderen met een spierziekte zijn in te delen in een aantal categorieën die geleidelijk in elkaar overlopen. De meest ernstige categorie betreft kinderen die reeds in utero verzwakt zijn. Dit kan leiden tot opvallend weinig kinds bewegingen en abnormale hoeveelheden vruchtwater. Post-partum kunnen (multiële) contracturen opvallen en kunnen er direct problemen zijn met de voeding of ademhaling. Deze laatste twee problemen kunnen echter ook nog in de weken na de geboorte ontstaan. Hypotonie in combinatie met het ontbreken van anti-zwaartekracht bewegingen, de afwezigheid van spierrekkingsreflexen en de aanwezigheid van contracturen zijn aanwijzingen voor een neuromusculaire aandoening. Hierbij moet worden opgemerkt dat een neuromusculaire aandoeningen slechts een fractie van gevallen van de hypotonie op de zuigelingenleeftijd verklaart. Soms kunnen aanvullende bevindingen, bijvoorbeeld zwakte van het gelaat (sommige congenitale myopathieën, myotone dystrofie), gestoorde oogvolgbewegingen (congenitale myopathieën en myasthene syndromen), fasciculaties van de tong (SMA) of opvallende hyperlaxiteit (congenitale myopathie of spierdystrofie), bij lichamelijk onderzoek richting geven aan verdere diagnostiek.

Op de wat oudere zuigelingen-, dreumes- en peuterleeftijd is een vertraagde motorische ontwikkeling de meest voorkomende reden van verwijzing. In de anamnese en bij het neurologisch/fysiotherapeutisch onderzoek zal moeten worden nagegaan of er aanwijzingen zijn voor spierzwakte, of dat er eerder sprake is van een variant op de normale ontwikkeling (bijvoorbeeld billenschuiven) of van een globale (dus inclusief cognitieve) ontwikkelingsstoornis. Op de late peuterleeftijd en bij jongere schoolgaande kinderen is de achterstand met leeftijdsgenoten en het 'niet mee kunnen komen' vaak de belangrijkste reden van verwijzing. Bij deze kinderen is het vaak al makkelijker om het voorkomen en de verdeling van spierzwakte (bijvoorbeeld distaal, limb-girdle, scapuloperoneaal) vast te stellen en als leidraad te gebruiken voor aanvullende diagnostiek.

## **De anamnese**

Tijdens de anamnese dient vastgesteld te worden of er klachten en verschijnselen zijn die voortkomen uit een mogelijke spieraandoening of dat er aanwijzingen zijn voor symptomen die betrekking hebben op andere



domeinen (centraal zenuwstelsel of zintuiglijke betrokkenheid). Een werkbaar begin is een poging de belangrijkste klacht te achterhalen en deze te vertalen in een kernsymptoom. Daarbij moeten symptomen zoals bijvoorbeeld “inspanningsintolerantie” vertaald worden naar het equivalent bij (jonge) kinderen (de fles niet geheel leegdrinken of er erg lang over doen; niet lang kunnen lopen of fietsen; de trap niet opkomen). Tijdens het lichamelijk onderzoek kan vervolgens worden vastgesteld of dit probleem kan worden verklaard door verminderde spierkracht, of dat er een andere verklaring is (piramidaal of ander ‘centraal’ syndroom, onrijpe motoriek etc.). Bij oudere kinderen kan informatie uit de vroege jeugd belangrijk zijn (bijvoorbeeld problemen met drinken, recidiverende luchtweginfecties). Omdat neuromusculaire aandoeningen op de kinderleeftijd voor het grootste deel erfelijk zijn moet worden geïnformeerd naar klachten bij ouders en andere familieleden en naar eventuele consanguiniteit.

### **Het lichamelijke onderzoek**

Dit start op het moment dat u het kind/het gezin uit de wachtkamer naar uw spreekkamer begeleidt. Naast een neuromusculair onderzoek (waarbij de spieren ook gepalpeerd en beklopt dienen te worden om atrofie of een abnormale consistentie, myotonie en rippling/mounding vast te stellen) dient een volledig neurologisch onderzoek te worden verricht. Op indicatie kunnen daarnaast de ouders worden onderzocht, bijvoorbeeld op het voorkomen van myotonie (myotone dystrofie) of een afwijkende voetvorm met (milde) distale zwakte (CMT/HMSN).

Let bij het lichamelijk onderzoek ook op andere afwijkingen dan een verminderde spierkracht. De volgende kenmerken moeten bij het vermoeden op een spierziekte op de kinderleeftijd worden vastgelegd:

- syndromale kenmerken (bijvoorbeeld Prader-Willi syndroom)
- de aanwezigheid van een hoog en nauw gehemelte
- afwijkende thoraxvorm of paradoxale ademhaling (bijvoorbeeld bij spinale spieratrofie)
- contracturen of juist opvallende laxiteit van de ledematen
- houding (bijvoorbeeld hyperlordose, afwijkende beweeglijkheid van de wervelkolom, zwakte van schoudergordel).

## **Het aanvullende onderzoek**

Uiteraard kan het aanvullend onderzoek variëren van zeer beperkt tot enorm uitgebreid, weinig belastend tot meer invasief, afhankelijk van de differentiaaldiagnose die u heeft gemaakt na de anamnese en het lichamelijke onderzoek. Bedenk, voor u het traject van aanvullend onderzoek met het kind en de ouders bespreekt, welke tijdsduur dit in beslag kan nemen. Stel vast of er mogelijk sprake kan zijn van een aandoening welke snellere diagnostiek noodzakelijk maakt, bijvoorbeeld in het kader van een snelle start van de therapie (dermatomyositis), of bij het vermoeden van een aandoening met een mogelijk infaust beloop op de korte of middellange termijn (SMA type I). Betrek in de snelheid van diagnostiek ook de vraag of er actuele kinderwens is bij de ouders. Voorkom een kokervisie en schakel bij het vermoeden van andere aandoeningen dan strikt neuromusculaire aandoeningen externe deskundigheid (bijvoorbeeld de klinisch geneticus of metabole kinderarts) in.

Bedenk ook in deze fase of u het kind zou willen verwijzen naar een meer gespecialiseerd centrum of collega, afhankelijk van uw eigen deskundigheid en de diagnostische en therapeutische mogelijkheden in uw eigen centrum of regio. De gouden standaard voor de diagnose vormt ofwel het spierbiopt ofwel de DNA diagnostiek. ‘Screenend’ aanvullend onderzoek is vaak zinvol alvorens over te gaan tot de, niet altijd direct beschikbare, gouden standaarden. Het vaststellen van een verhoogd CK gehalte is belangrijk bij het vermoeden op vormen van spierdystrofie en sommige metabole myopathieën (McArdle, Pompe) en ook oriënterend beeldvormend onderzoek van de spieren (echo) kan helpen om de a priori kans op een spierziekte in te schatten.

Bedenk daarbij dat:

- een normaal CK een spierziekte niet uitsluit
- het uitvoeren en beoordelen van een EMG bij kinderen de nodige ervaring vergt, het naaldonderzoek meestal niet als prettig wordt ervaren, en het EMG zelden direct tot een specifieke diagnose leidt en ook ‘fout-positieve’ uitslagen kan geven.
- aanvullend metabool onderzoek tijd kost en vaak afwijkingen oplevert welke klinisch niet of minder relevant zijn.

- een spierbiopt bij voorkeur in een centrum met ervaring in afname, verwerking en interpretatie moet worden verricht.

### **Na de diagnose**

Het bespreken van de diagnose “spierziekte” is in de meeste gevallen een slecht-nieuws gesprek. Naast voldoende tijd kent dit gesprek een aantal elementen die systematisch moeten worden overwogen, en, indien van toepassing, dienen te worden besproken.

1. Wat is de prognose op korte of middellange termijn? Als de prognose ten aanzien van overleving zeer slecht is (bijvoorbeeld SMA type I of SMARD) moeten al in het uitslaggesprek mogelijke beleidsbeperkingen besproken. Wanneer er voldoende kennis voorhanden is met betrekking tot de prognose (bijvoorbeeld Duchenne spierdystrofie) kan deze worden besproken. Dit aspect betekent niet in alle gevallen slecht nieuws. Er zijn bepaalde myopathieën waarbij op termijn juist een verbetering van de spierzwakte/hypotonie kan optreden, zoals bijvoorbeeld bij bepaalde congenitale myopathieën.
2. Is de aandoening behandelbaar of zijn er specifieke trials waar aan kan worden meegedaan? Sommige aandoeningen vragen zeer specifieke deskundigheid, bijvoorbeeld enzymvervangende therapie bij M. Pompe. Andere aandoeningen vereisen een multidisciplinaire aanpak onder leiding van een gespecialiseerd revalidatiearts in een gespecialiseerd multidisciplinair team.
3. Is er verder onderzoek geïndiceerd? Bij bepaalde spierziekten kan het hart betrokken zijn, en is aanvullende consultatie van een kindercardioloog met ervaring op het gebied van kinderen met spierziekten gewenst.
4. Moeten familieleden worden onderzocht? Afhankelijk van de diagnose kunnen ogenschijnlijke gezonde mensen toch aangedaan zijn (bijvoorbeeld draagsters van Duchenne spierdystrofie) en dienen zij onderzocht en voorgelicht te worden. Men dient zeer terughoudend te zijn bij onderzoek van broers en zussen zonder klachten. Indien ouders hier op aandringen kunnen zij het best verwezen worden naar een klinisch geneticus.

## LITERATUUR

1. Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin.* 2014 Aug;32(3):569-93.
2. Ghosh PS, Sorenson EJ. Diagnostic yield of electromyography in children with myopathic disorders. *Pediatr Neurol.* 2014 Aug;51(2):215-9.
3. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, Amburgey K, Quijano-Roy S, Beggs AH, Sewry C, Laing NG, Bönnemann CG; International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2014 Feb;24(2):97-116.
4. Muller-Felber W, Wanschitz J, Vill K, Baumann M. Pediatric idiopathic inflammatory myopathies: an update on diagnostic and treatment strategies. *Neuropediatrics.* 2013 Dec;44(6):314-23.
5. Brandom BW, Veyckemans F. Neuromuscular diseases in children: a practical approach. *Paediatr Anaesth.* 2013 Sep;23(9):765-9.
6. Montes J, Blumenschine M, Dunaway S, Alter AS, Engelstad K, Rao AK, Chiriboga CA, Sproule DM, De Vivo DC. Weakness and fatigue in diverse Neuromuscular diseases. *J Child Neurol.* 2013 Oct;28(10):1277-83.
7. Böhm J, Vasli N, Malfatti E, Le Gras S, Feger C, Jost B, Monnier N, Brocard J, Karasoy H, Gérard M, Walter MC, Reilich P, Biancalana V, Kretz C, Messaddeq N, Marty I, Lunardi J, Romero NB, Laporte J. An integrated diagnosis strategy for congenital myopathies. *PLoS One.* 2013 Jun 24;8(6):e67527.
8. North KN. Clinical approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2011 Dec;18(4):216-20.
9. Menezes MP, North KN. Inherited neuromuscular disorders: pathway to diagnosis. *J Paediatr Child Health.* 2012 Jun;48(6):458-65.
10. Gibreel WO, Selcen D, Zeidan MM, Ishitani MB, Moir CR, Zarroug AE. Safety and yield of muscle biopsy in pediatric patients in the modern era. *J Pediatr Surg.* 2014 Sep;49(9):1429-32.
11. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, Muntoni F, Sewry C, Bérout C, Mathews KD, Moore SA, Bellini J, Rutkowski A, North KN; Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014 Apr;24(4):289-311.
12. Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics.* 2012 Aug; 43(4):184-93.
13. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2011 Jul;53(7):586-99.
14. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol.* 2008 Mar;15(1):10-20.
15. Leyenaar J, Camfield P, Camfield C. A schematic approach to hypotonia in infancy. *Paediatr Child Health.* 2005 Sep;10(7):397-400.
16. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol.* 2004 Jun;19(6):439-42.
17. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012 May;11(5):443-52.

18. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; 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.
19. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2012 Oct;11(10):891-905.
20. Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol.* 2012 Jul;72(1):9-17.

## URL's

- Simulconsult: <http://www.simulconsult.com>
- ALDA: <http://www.jain-foundation.org/alda/>
- Phenomizer: <http://compbio.charite.de/phenomizer/>



# WEES PERIFEEER ZENUWLETSEL DE BAAS: BASICS EN MANAGEMENT IN DE PRAKTIJK

H.S. Goedee, W. Pondaag

## **Inleiding**

Perifeer zenuwletsel is een veel voorkomend probleem in de klinische praktijk. Dit betreft vooral drukneuropathieën (zoals van de n. medianus thv carpal tunnel, n. ulnaris thv sulcus en Guyon, n. radialis thv spirale groeve en n. peroneus thv fibulakop) en traumatisch perifeer zenuwletsel. Letsel tgv brand of elektriciteit kennen een andere pathofysiologie, behandeling en worden in deze syllabus buiten beschouwing gelaten. Voor de bekende drukneuropathieën zijn er landelijke richtlijnen, die deze uitvoerig behandelen. In de meeste leerboeken, richtlijnen en ook in de internationale literatuur, blijft traumatisch perifeer zenuwletsel echter onderbelicht. Een vroege diagnose van de aard en lokalisatie van traumatisch perifeer zenuwletsel is van wezenlijk belang, zodat tijdig de juiste behandelingen ingezet kunnen worden om zo een optimaal herstel en gunstige prognose te bewerkstelligen. In deze syllabus worden de belangrijkste basis principes mbt evaluatie en behandeling van traumatisch perifeer zenuwletsel behandeld.

Er zijn thans geen gegevens beschikbaar van de incidentie en prevalentie van traumatisch perifeer zenuwletsel in de Nederlandse praktijk. In de literatuur wordt traumatisch perifeer zenuwletsel gerapporteerd, bij 2-5% van de patiënten in traumacentra. [1-7] Dit betreft mn letsel van zenuwen van de bovenste extremiteiten, n. ulnaris, medianus en radialis. [1-7] Zenuwen in de onderste extremiteiten zijn in verhouding minder vaak aangedaan, dit betreft mn n. ischiadicus, gevolgd door n. peroneus en tibialis. [1-7] In de setting van multitrauma, kan het lastig zijn om letsel van de perifere zenuwen vast te stellen, vooral wanneer er ook hersenletsel is – klinische beoordeling wordt beperkt door een gedaald bewustzijn- of bijvoorbeeld door ander letsel (bijv. behandeling van fracturen, shock, vasculair letsel of compartiment syndroom).

Het letsel aan de perifere zenuw kan het gevolg zijn van crush letsel (bijv. stomp trauma), tractieletsel (bijv. motorongeval of humerus-fractuur) of scherp letsel (bijv. door een mes). Er zijn 2 leidende classificaties, die traumatisch perifeer zenuwletsel indelen naar ernst van de aard van het letsel: Seddon [8] beschreef als eerste de klassieke indeling van neurapraxie, axonotmesis en neurotmesis. Sunderland maakte nog een subclassificatie van de axonotmesis in 3 groepen en kwam zo tot een schaal van 1-5 in ernst van het letsel. [9] In de klinische praktijk wordt vooral de classificatie van de neurapraxie, axonotmesis en neurotmesis aangehouden. Bij neurapraxie is de zenuw intact, maar kan hij geen of beperkt impulsen doorgeven. Dit is vaak het gevolg van tijdelijk druk of mild crush letsel. Bij axonotmesis is het axon beschadigd, dan kan slechts enkele of een groot deel van de axonen in een zenuw betreffen waarbij het raamwerk van de zenuw verder nog intact is. Hierdoor kan de zenuw geen of beperkt impulsen doorgeven; dit is vaak het gevolg van van crush letsel of tractie. Bij neurotmesis wordt niet zelden veroorzaakt door scherp letsel, waarbij ook het raamwerk van de zenuw geheel of ten dele beschadigd en de zenuw geen impulsen meer door kan geven. Een vierde type letsel is de wortel-avulsie, waarbij de zenuw uit het ruggenmerg wordt gescheurd. (ref Sunderland PMID: 4607568) Neurapraxie kent een goede prognose, bij axonotmesis hangt dit vooral af van de plaats en mate van beschadiging van axonen. [1,5] Neurotmesis kent zonder chirurgische interventie een sombere prognose tav herstel van functie. [1,5] Bij een wortel-avulsie zal evenmin spontaan herstel optreden. In tegen stelling tot het centraal zenuwstelsel, kunnen perifere zenuwen regenereren en zich zelf repareren. Het is een complex proces, gereguleerd door verschillende signaal cascades onder invloed van chemotaxie en direct structureel contact van verschillende zenuwstructuren, waarbij er een belangrijke rol is weggelegd voor Schwann cellen die op hun beurt ook weer interactie hebben met de axonen. [1] Regenererende axonen, groeien met ongeveer 1mm/dag. [1,5] Hoe proximaler het letsel, des te groter is de afstand die regenererende axonen moeten afleggen naar het doelorgaan. Derhalve is vroege diagnose van de aard (neurapraxie, axonotmesis of neurotmesis) en lokalisatie van traumatisch perifeer zenuwletsel is van wezenlijk belang, zodat tijdig de juiste behandelingen ingezet kunnen worden om uiteindelijk zo veel mogelijk functie te herwinnen; “Time is muscle”!



Een systematische benadering van de patiënt met traumatisch perifeer zenuwletsel, is noodzakelijk om tot een adequate en zinnige behandeling te komen: grondige klinische evaluatie, gevolgd door selectie van het type en de timing van aanvullend onderzoek. [1,5,10,11]

### **Evaluatie van perifeer zenuwletsel**

Bij de anamnese is naast de aard, mate van uitval en eventuele pijn het vooral belangrijk om de aard van het trauma en het interval ervan tussen de klinische beoordeling goed uit te diepen. Ernstige deafferentatie-pijn is een sterke aanwijzing voor wortel-avulsie. Dit is mn leidend voor het gewenste type aanvullend onderzoek en de timing ervan. Men dient ook te vragen naar ander letsel, (zoals fractures, shock, vasculair letsel of compartiment syndroom) en eventuele behandelingen. Vanzelfsprekend komen hierbij ook de relevante voorgeschiedenis (DM, nierfalen, perifeer vaatlijden, eerdere traumatische letsels en operaties, andere neuromusculaire aandoeningen) en medicatie aan bod. Het is belangrijk vast te stellen of het letsel de dominante of niet-dominante arm betreft. Voorts zullen leeftijd, beroep en hobby's ook meewegen in de latere overwegingen mbt het behandelplan. Tenslotte kunnen ook mogelijke claims en rechtszaken van invloed zijn.

Neurologisch onderzoek richt zich naast het kwantificeren van de mate van motorische en sensibele uitval, op het lokaliseren van de plaats van de lesie (enkel aan een distaal zenuwsegment, 1 zenuw, meerdere zenuwen, plexus of radix). [10-12] Er moet gericht onderzoek worden gedaan naar een syndroom van Horner, hetgeen wijst op zeer proximaal letsel (avulsie) van C8 en/of T1. Voorts is ander neurologisch letsel belangrijk en let hierbij ook op geassocieerd vasculair, spier en benign letsel, voorts de passieve en actieve range van beweging in de gewrichten van de betreffende extremiteit. Deze beoordeling geeft samen met het beloop van mate van motorische en sensibele uitval bij vervolconsulten, verder richting aan keuze en timing van aanvullend onderzoek en eventuele behandelingen. [1,5,10-12] Bij vervolgonderzoek kan een naar distaal verplaatsend teken van Hoffmann-Tinel een uiting zijn van axonale uitgroei.

Hetaanvullend onderzoek bij traumatisch perifeer zenuwletsel, bestond tot vrij recent vooral uit EMG (electromyografisch) onderzoek (geleidingsonderzoek

en naald EMG). [1,5,10,13] De uitkomst en toegevoegde waarde hiervan, is echter sterk afhankelijk van het interval tussen het trauma zelf en het EMG onderzoek.

Direct aansluitend op een trauma is het geleidingsonderzoek distaal van het letsel normaal. [1,5,10,13,14] Proximaal van het letsel is er een geleidingsblokkade. [1,5,10,13,14] Bij neurapraxie, verdwijnt de geleidingsblokkade in de loop van de tijd en blijft de distale geleiding normaal. [1,5,10,13,14] Bij axonotmesis en neurotmesis ontstaat in de loop van dagen Wallerse degeneratie en dien ten gevolge meetbare veranderingen in de geleiding: de distale CMAP (compound muscle action potential) en SNAP sensory nerve action potential) dalen (met piek rond 7-9 respectievelijk 11 dagen), daarnaast kan er een lichte geleidingsvertraging optreden. [1,5,10,13,14] Voorts kan het zinvol zijn om de distale CMAP en SNAP (bij seriële metingen te vergelijken met de contralaterale zijde. Late responsen, zoals F-waves, zijn niet bijdragend omdat ze slechts afhankelijk zijn van een klein deel van de populatie axonen en dus normaal kunnen zijn ondanks een aanzienlijk verlies van axonen. [5,13,14] In de vroege fase kan geleidingsonderzoek niet het onderscheid maken tussen neurapraxie, axonotmesis en neurotmesis.

Naald EMG kan in de vroege fase, als er klinisch geen aanwezige functie lijkt, de aanwezigheid van nog resterende MUP's (Motor unit potentials) tonen. [1,5,10,13,14] Afwezigheid van MUP's in deze fase, staat echter niet gelijk aan neurotmesis. Het kan ook het gevolg zijn van bijvoorbeeld gemengde lesies (neurapraxie van de resterende axonen naast axonotmesis). Pas na 2-3 weken ontstaat er tgv het verlies van axonen, spontane spiervezelactiviteit (fibrillaties, positieve scherpe golven en complex repetitieve ontladingen). [1,5,10,13,14] Nadien ontstaan ook brede polyfasische MUP's door sprouting en succesvolle regeneratie van axonen, waarbij uiteindelijk de MUP morfologie langzaam normaliseert. [5,13,14] Het ontstaan van reïnnervatieverschijnselen is oa afhankelijk van de mate van succesvolle regeneratie en plaats (hoe proximale des te langer het duurt). Indien systematisch verschillende spieren worden onderzocht, kan het naald EMG helpen de plaats van de lesie te lokaliseren (enkel aan een distaal zenuwsegment, 1 zenuw, meerdere zenuwen, plexus of radix). Een bekende valkuil hierbij, is in het scoren van spieren die zelf betrokken zijn bij crush letsel. [5,13,14] Spieren kunnen namelijk tgv het directe crush

letsel zelf ook spontane spiervezelactiviteit tonen. [5,13,14] Soms blijkt bij EMG-onderzoek dat spieren die bij klinisch onderzoek niet of nauwelijks aangedaan zijn, elektromyografisch afwijkingen tonen, hetgeen betere lokalisatie van het letsel mogelijk maakt. Met de juiste klinische informatie en timing, kan het EMG dus bijdragend zijn in het inschatten van de plaats en ernst van zenuwletsel.

Door de technische vooruitgang hebben beeldvormende modaliteiten inmiddels ook een belangrijke plaats gekregen bij de evaluatie van traumatisch perifeer zenuwletsel. [10,11,15] Bij MRI zijn deze veranderingen met vrij grote stappen verlopen, waardoor dit in de klinische praktijk een populair beeldvormend onderzoek is geworden. MRI is echter een relatief duur en voor patiënten niet zelden een belastend onderzoek. Voorts is het vooralsnog alleen mogelijk om mn de diepere perifere zenuwen en daarbij korte segmenten in kaart te brengen. [15] Tenslotte zijn speciale sequenties wenselijk voor optimale beoordeling en is er specialistische kennis nodig om de beelden juist te interpreteren. [15] MRI wordt vaker gebruikt in de planning van de optimale chirurgische benadering van traumatisch perifeer zenuwletsel. [10,11,15] MRI of CT-myelografie is specifiek geïndiceerd om een wortel-avulsie aan te tonen. (ref Carvalho PMID: 8988084)

Met hoge resolutie echografie is het echter ook mogelijk, om relatief snel en goedkoop zenuwen over een lang traject te onderzoeken. [15,16] Echografie leent zich daarbij mn voor de meer oppervlakkige zenuwen. [15,16] Echo is wel sterk afhankelijk van de onderzoeker en kent een steile leercurve. In een recente studie, bleek echografie superieur aan MRI om pathologische veranderingen van de zenuwen te detecteren. [17] Inmiddels zijn er ook enkele studies, die de toegevoegde waarde van zenuwechografie bij traumatisch perifeer zenuwletsel hebben onderzocht. [18-24] Echo onderzoek bleek in staat om zowel de plaats als de aard (neurapraxie, axonotmesis, neurotmesis) van het traumatisch perifeer zenuwletsel met hoge sensitiviteit en specificiteit vast te stellen, voorts leidde het ook tot verandering van beleid in de behandeling. [18,21,23]

Beeldvormend onderzoek helpt niet alleen bij het plannen van de juiste chirurgische benadering, maar ook bij het identificeren van de aard van het traumatisch zenuwletsel (neurapraxie, axonotmesis, neurotmesis). Dit

laatste is mn essentieel in de vroege fase, waarin dit klinisch en met EMG niet mogelijk is.

### **Behandeling van traumatisch perifeer zenuwletsel**

De behandeling van traumatisch perifeer zenuwletsel valt uiteen in conservatieve en chirurgische maatregelen. Onder de conservatieve maatregelen vallen medicamenteuze behandeling van pijn met standaard neuropathische pijnmedicatie (eventueel in de setting van een pijnteam), revalidatie en fysiotherapie. [1,10] Onder de chirurgische opties vallen resectie neuroom, externe neurolyse, “end-to-end repair”, “nerve grafting” en zenuwtransfer. [1,10] De keuze van de interventie hangt vooral af van de klinische functie en de aard van de lesie (neurapraxie, axonotmesis, neurotmesis, wortelavulsie) Bij neurapraxie blijft de keuze beperkt tot conservatieve maatregelen. [1,10] Bij neurotmesis of wortelavulsie is chirurgische interventie gewenst, vooropgesteld dat de beoogde winst in functie zinvol is. [1,10] Het is zinloos om te kiezen voor een chirurgische interventie als bijvoorbeeld passieve en actieve beweging in gewrichten niet mogelijk zijn of als de verbetering van functie beperkt wordt door ernstig hersenletsel. Ook moet meegewogen worden of secundaire chirurgie (spiertranspositie of gewrichtsverstijving) in een latere fase een beter voorspelbaar resultaat kennen. Om deze redenen is multidisciplinaire evaluatie met ook beoordeling door orthopaedisch chirurg en revalidatiearts zinvol bij patiënten met een ernstig perifeer zenuw letsel. Bij axonotmesis is de keuze voor een interventie minder eenduidig en vooral gestoeld op de combinatie van resultaten van beeldvormend, (serieel) EMG en klinisch onderzoek. [1,10] Omdat de regenererende axonen een aanzienlijke afstand moeten afleggen en dit met slechts 1mm/dag verloopt, zal men bij proximale lesies eerder besluiten tot een chirurgische interventie. Daarnaast zullen ander letsel, eventuele eerdere behandelingen, relevante voorgeschiedenis en medicatie, leeftijd, beroep en hobby's ook meewegen in deze besluitvorming.

Het neurologisch herstel na een zenuwreconstructie hangt af van een aantal factoren:

- De leeftijd van de patiënt
- Het interval tussen letsel en chirurgisch herstel
- De lokalisatie van het letsel (proximaal versus distaal)

- Specifieke kenmerken van het gelaedeerde zenuwelement: betreft het een gemengde senso-motorische zenuw of puur motorische zenuw, de functie van de zenuw (eenvoudige functie zoals elleboogflexie van de n musculo-cutaneus, of gecoördineerde actie van de intrinsieke handmusculatuur van de n ulnaris) of specifieke zenuweigenschappen (herstel van de n peroneus is in de regel beperkt)
- De specifieke modus van zenuwreconstructie (zenuwtransplantatie of zenuwtransfer). Indien een zenuwtransplantatie met autologe zenuwgrafts wordt verricht is de mate van herstel negatief gecorreleerd aan de lengte van de grafts.

Van deze factoren is alleen de timing van een zenuw-operatie te beïnvloeden. Om die reden lijkt het logisch om zo snel mogelijk een inschatting te maken van de aard van het zenuwletsel (neurapraxie / axonotmesis / neurotmesis / wortelavulsie), en bij een letsel zonder verwachting tot spontaan herstel zo spoedig mogelijk een zenuwreconstructie te overwegen. Een dergelijke inschatting kan gemaakt worden door een afweging te maken van de aard van het trauma, de mate van neurologische uitval, en bijkomende factoren. Zo geldt als adagium dat bij een scherp letsel met functieuitval van een perifere zenuw, er een doorsnijding bestaat tot het tegendeel bewezen is. Bij een snelle operatie is het technisch vaak mogelijk een directe zenuwhechting te verrichten, terwijl bij een uitgestelde repair reparatie met een zenuw-interponaat noodzakelijk is, hetgeen het resultaat negatief beïnvloedt. Om deze reden is een scherp letsel een indicatie voor spoed-operatie.

Een hoogenergetisch tractieletsel van de plexus brachialis met totale uitval van de gehele plexus brachialis, concomittant syndroom van Horner, en deafferentatie-pijn zal vrijwel altijd berusten op avulsies van meerdere zenuwen. Bij een laagenergetisch tractieletsel van de infraclaviculaire plexus zoals bij een schouderluxatie is de kans op een axonotmesis groter dan op een neurotmesis.

Een algoritme voor de praktijk werd ontwikkeld voor het beoordelen van de indicatie voor de tijdsindicatie van zenuwchirurgische behandeling c.q. beoordeling door een zenuwchirurg. De kans op een letsel zonder spontaan herstel is leidend voor de timing voor evaluatie of behandeling door een zenuwchirurg. (Tabel 1, [www.zenuwcentrum.org](http://www.zenuwcentrum.org))

---

Categorie 1: acuut

---

1. scherp letsel (glasverwonding, mesverwonding, iatrogeen)
2. compressie door haematoom, cave: verscheuring of aneurysma (spurium) a. brachialis

**advies:** indicatie voor acute zenuwreconstructie of decompressie

---

Categorie 2: < 1 week

---

1. hoogenergetisch supraclaviculair tractieletsel met complete uitval van de gehele plexus brachialis (C5-T1) of totale uitval van tenminste spinale zenuwen C5 en C6, met klinisch tekenen van wortelavulsie (Horner, deafferentatiepijn)

**advies:** indicatie voor zenuwoperatie indien overigens ABC stabiel en na fractuurbehandeling in de vroege fase

---

Categorie 3: < 2 weken

---

1. hoog- of laag-energetische supraclaviculair plexusletsel met totale uitval van tenminste C5,C6 en nog enige C7 en/of C8 en/of T1 functie

**advies:** afhankelijk van beeldvormend onderzoek gericht op wortelavulsies beslissen over de indicatie voor en timing van zenuwreconstructie

---

Categorie 4: 2-3 weken

---

1. laag-energetisch trauma met totale uitval van tenminste 2 wortels of tenminste 1 eindzenuw
2. infra-claviculair plexus-letsel met totale uitval van tenminste 1 eindzenuw (bijvoorbeeld schouderluxatie / humerusfractuur)
3. schot-verwonding

**advies:** poliklinische evaluatie na 2-3 weken gecombineerd met EMG

---

Categorie 5: 2-3 mnd

---

1. partiële continuïteit van alle zenuwstructuren (oftewel geen totale uitval van 1 wortel of 1 eindzenuw)

**advies:** poliklinische evaluatie door multidisciplinair team na 2-3 maanden

---

De prognose van traumatisch perifeer zenuwletsel is gunstig voor neura-  
praxie, maar veel moeilijker voor axonotmesis, gecombineerde lesies en  
neurotmesis/wortelavulsie. Daarnaast ontbreekt het aan gestandaardiseerde  
meetinstrumenten, die objectief de uitkomsten meten na verschillende  
interventies en aard van het letsel. Er zijn tot op heden geen studies, die  
systematisch en prospectief de uitkomst van traumatisch perifeer zenuwletsel  
in grote groepen hebben onderzocht. Daarnaast beïnvloeden ander letsel,  
eventuele eerdere behandelingen, relevante voorgeschiedenis en leeftijd  
ook de uitkomst traumatisch perifeer zenuwletsel. Ook het interval tot  
chirurgische interventie is belangrijk, hoe sneller des te groter de kans op

verbetering in functie. Het vermogen van spieren om regenererende axonen met succes te ontvangen neemt af met de tijd (max 12-18 maanden), voorts treedt er naast atrofie ook fibrosering op in spierweefsel wat eveneens negatief werkt op de contractiliteit en functie. [1,10] Uiteindelijk kan het nog vele maanden duren, voordat het punt van maximaal herstel is bereikt.

Samenvattend is de evaluatie en de behandeling van traumatisch perifeer zenuwletsel, bij uitstek een multidisciplinaire aangelegenheid met case based approach en uitkomst. Hierbij zijn systematische klinische benadering essentieel, gevolgd door selectie van het type en de timing van aanvullend onderzoek, om tot een adequate en zinnige behandeling te komen.

## LITERATUUR

1. Campbell, W.W., Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol*, 2008. 119(9): p. 1951-65.
2. Hirasawa, Y. and K. Sakakida, Sports and peripheral nerve injury. *Am J Sports Med*, 1983. 11(6): p. 420-6.
3. Kouyoumdjian, J.A., Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve*, 2006. 34(6): p. 785-8.
4. Maricevic, A. and M. Erceg, War injuries to the extremities. *Mil Med*, 1997. 162(12): p. 808-11.
5. Robinson, L.R., Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve*, 2000. 23(6): p. 863-73.
6. Stanec, S., et al., Treatment of upper limb nerve war injuries associated with vascular trauma. *Injury*, 1997. 28(7): p. 463-8.
7. Noble, J., et al., Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma*, 1998. 45(1): p. 116-22.
8. Seddon, H., Three types of nerve injury. *Brain*, 1943. 66: p. 237-88.
9. Sunderland, S., The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*, 1990. 13(9): p. 771-84.
10. Fox, I.K. and S.E. Mackinnon, Adult peripheral nerve disorders: nerve entrapment, repair, transfer, and brachial plexus disorders. *Plast Reconstr Surg*, 2011. 127(5): p. 105e-118e.
11. O'Shea, K., J.H. Feinberg, and S.W. Wolfe, Imaging and electrodiagnostic work-up of acute adult brachial plexus injuries. *J Hand Surg Eur Vol*, 2011. 36(9): p. 747-59.
12. Staal, A., J. van Gijn, and F. Spaans, Mononeuropathies Examination, Diagnosis and Treatment. 1999: W.B. Saunders.
13. Aminoff, M.J., Electrophysiologic testing for the diagnosis of peripheral nerve injuries. *Anesthesiology*, 2004. 100(5): p. 1298-303.
14. Kimura, J., *Electrodiagnosis in Disease of Nerve and Muscle principles and Practise*. 2013: oxford university press.
15. Stoll, G., E. Wilder-Smith, and M. Bendszus, Imaging of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol*, 2013. 115: p. 137-53.
16. Padua, L. and L.D. Hobson-Webb, Ultrasound as the first choice for peripheral nerve imaging? *Neurology*, 2013. 80(18): p. 1626-7.
17. Zaidman, C.M., et al., Detection of peripheral nerve pathology: comparison of ultrasound and MRI. *Neurology*, 2013. 80(18): p. 1634-40.
18. Cartwright, M.S., et al., Diagnostic ultrasound for nerve transection. *Muscle Nerve*, 2007. 35(6): p. 796-9.
19. Ginn, S.D., et al., Ultrasound in the diagnosis of a median neuropathy in the forearm: case report. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*, 2007. 2: p. 23.
20. Hollister, A.M., et al., High frequency ultrasound evaluation of traumatic peripheral nerve injuries. *Neurol Res*, 2012. 34(1): p. 98-103.
21. Padua, L., et al., Ultrasound as a useful tool in the diagnosis and management of traumatic nerve lesions. *Clin Neurophysiol*, 2013. 124(6): p. 1237-43.
22. Tang, P., et al., Sonographic evaluation of peripheral nerve injuries following the Wenchuan earthquake. *J Clin Ultrasound*, 2012. 40(1): p. 7-13.



23. Zhu, J., et al., Preliminary study of the types of traumatic peripheral nerve injuries by ultrasound. *Eur Radiol*, 2011. 21(5): p. 1097-101.
24. Hobson-Webb, L.D. and V.C. Juel, The three dimensional assessment of peripheral nerve injury: an integrated clinical, neurophysiologic and sonographic approach. *Clin Neurophysiol*, 2013. 124(6): p. 1053-4.



## **SPREKERS, VOORZITTERS EN COMMISSIELEDEN**

- dr. N. van Alfen, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Radboudumc
- dr. U.A. Badrising, neuroloog, LUMC
- prof.dr. L.H. van den Berg, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. E.H.C. Cup, ergotherapeut, Radboudumc
- prof.dr. B.G.M. van Engelen, neuroloog, Radboudumc
- prof.dr. C.G. Faber, neuroloog, MUMC
- H.S. Goedee, neuroloog/klinisch neurofysioloog, UMC Utrecht
- dr. I.J.M. de Groot, revalidatiearts, Radboudumc
- dr. B.C. Jacobs, neuroloog, Erasmus MC
- E. Kruitwagen, revalidatiearts, UMC Utrecht
- dr. S. Piepers, neuroloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- dr. W.L. van der Pol, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. W. Pondaag, neurochirurg, LUMC
- dr. J. Raaphorst, neuroloog, Radboudumc
- dr. M.C. de Rijk, neuroloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven
- dr. C. Verhamme, neuroloog, AMC
- dr. A. Verrips, neuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen