

**SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND  
SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN 2021**

**“Het nieuwe normaal: innovatieve kennis en techniek in  
neuromusculair Nederland”**

**Vrijdag 8 januari 2021  
Online vanuit Amsterdam**

Onder redactie van:

Dr. Christiaan Saris (voorzitter)  
Dr. Mayienne Bakkers  
Dr. Nadine van der Beek  
Dr. Michael van Es  
Dr. Janneke Hoeijmakers  
Dr. Erik Niks  
Dr. Nicolette Notermans  
Dr. Joost Raaphorst  
Dr. Nicole Voet



**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
TOTAL RECALL .....	6
NIEUWE INZICHTEN BIJ MYASTHENIA GRAVIS BIJ JONG EN OUD.....	14
DE RUG RECHTEN, deel 1 .....	18
DE RUG RECHTEN, deel 2 .....	20
INSPANNINGSTOLERANTIE; WANNEER OVER TOT ACTIE? .....	22
SPREKERS, VOorzITTERS EN COMMISSIELEDEN .....	28

## PROGRAMMA

### Vrijdag 8 januari 2021

- 10.30        **Opening**  
*Christiaan Saris, voorzitter*
- 10.45        **Total recall**  
*Nicole Voet, Reinout van Vliet*
- 11.20        **Casuïstiek**  
*Luuk Wieske, Annemarie Fock*
- 11.55        **Neuromusculair nieuws – spier en neuromusculaire overgang**  
*Esther Brusse, Evita Medici - van den Herik*
- 12.15        **Lunchpauze**
- 13.00        **Nieuwe inzichten bij myasthenia gravis bij jong en oud**  
*Erik Niks, Jan Verschuuren*
- 13.35        **Neuromusculair nieuws – zenuw**  
*Corinne Horlings, Mayienne Bakkers*
- 13.55        **Pauze**
- 14.10        **De rug rechten**  
*Lodewijk van Rhijn, Imelda de Groot*
- 14.45        **Inspanningsintolerantie; wanneer over tot actie?**  
*Nadine van der Beek, Inge Cuppen*
- 15.20        **Prijsuitreiking Annual NL-NMD thesis Awards**
- 15.50        **Sluiting**

## **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)

## TOTAL RECALL

### ***Technologie bij Neuromusculaire ziekten: toen, nu en in de toekomst.***

Reinout van Vliet, revalidatiearts Roessingh  
Nicole Voet, revalidatiearts Radboudumc/Klimmendaal

*met dank aan Imelda de Groot, Mariska Janssen en Hans Rietman*

#### **Algemeen:**

Op 26 april 2019 heeft het kabinet een brief aan de Tweede Kamer verzonden over het Missiegedreven Topsectoren- en Innovatiebeleid. In de brief zijn voor vier maatschappelijke thema's missies benoemd en kernachtig omschreven<sup>1</sup>. Gezondheid en Zorg is benoemd als een van deze prioritaire thema's.

Binnen dit thema zijn naast een centrale missie tevens vier commissies beschreven, waarvan 1 t/m 3 van toepassing zijn op NMZ. De vierde betreft het onderwerp dementie.

#### ***De Centrale missie luidt "In 2040 leven alle Nederlanders tenminste vijf jaar langer in goede gezondheid en zijn de gezondheidsverschillen tussen de laagste en hoogste sociaal-economische groepen met 30% afgenomen"***

Om deze centrale missie te realiseren zal er dus geïnnoveerd moeten worden op het gebied van onder meer gezondere leefstijl, betere kwaliteit en toegang tot de zorg en medische technologie en nieuwe methodes en technologieën om mensen te motiveren gezond te blijven. Voor het verkleinen van de gezondheidsverschillen is hierbij speciale aandacht vereist voor de groepen waar in potentie de meeste gezondheidswinst te realiseren is. Onder deze laatste groep worden ook chronisch zieken zoals patiënten met een neuromusculaire ziekte (NMZ) geschaard.

**Missie I** betreft leefstijl en leefomgeving en is omschreven als: "In 2040 is de ziektelast als gevolg van een ongezonde leefstijl en ongezonde leefomgeving met 30% afgenomen."

De overheid beschrijft dat gedragsgerichte interventies vaak het meest doelmatig op jonge leeftijd zijn, nog voordat een ongezonde leefstijl een gewoonte is geworden. Bovendien komt een ongezonde leefstijl het meest frequent voor bij groepen die het meest kwetsbaar zijn, dus juist bij die groepen is zoals gezegd in potentie de meeste gezondheidswinst te realiseren. Een kernvraag is hoe een gezonde leefstijl kan worden bevorderd en behouden en welke (digitale) innovaties hierbij een grote rol kunnen spelen. Hiervoor is geen *one-size-fits-all* aanpak maar preventie op maat nodig, aansluitend op individuele behoefte en omstandigheden, waar mogelijk ook toegesneden op de individuele fysiologische reacties (bijvoorbeeld bij voedingsinterventies). Ook sleuteltechnologieën kunnen hier uitkomst bieden.

Tenslotte kunnen leefstijlinterventies ook bij secundaire en tertiaire preventie tot veel gezondheidswinst leiden, bijvoorbeeld door deze in te zetten om progressie bij chronische ziekten te voorkomen of zelfs te ondersteunen bij herstel.

#### **Missie II: Toegang tot zorg**

*In 2030 wordt zorg 50% meer (of vaker) in de eigen leefomgeving (in plaats van in zorginstellingen) georganiseerd, samen met het netwerk rond mensen.*

De overheid stelt dat het begint met een ander perspectief op ziekte en gezondheid, waarbij het niet draait om wat de zorg te bieden heeft of om de belangen van zorgaanbieders, maar om wat mensen nodig hebben om zo lang mogelijk zo goed en zelfstandig mogelijk mee te doen in de samenleving: meer mens en minder patiënt. Om dat voor elkaar te krijgen moet het zorgaanbod meer toegesneden worden op de behoeften en mogelijkheden van mensen zelf (en hun sociale en fysieke leefomgeving) en zullen de mogelijkheden van technologische vernieuwing (integratie van e-health toepassingen t.b.v. gezondheid en zorg, zoals beeldbellen, telemonitoring, smart devices, robotica etc.) optimaal benut moeten worden.

Bijbehorende kennis- en innovatieopgaven zijn bijvoorbeeld (en niet uitsluitend):

- Hulpmiddelen / e-health die mensen (met beperkte gezondheidsvaardigheden) in staat stellen hun gezondheidspotentieel te bereiken
- Onderzoek naar veilig en effectief gebruik van medische technologie / e-health in de thuissituatie
- Onderzoek naar effectiviteit, doelmatigheid en gepast gebruik en (de-)implementatie van nieuwe en bestaande hulpmiddelen (plus methodiekontwikkeling)
- Onderzoek naar bevorderen zelfmanagement, de rol van het sociale netwerk, mantelzorgers etc.

**Missie III:** Mensen met chronische ziekten.

*In 2030 is van de mensen met een chronische ziekte of levenslange beperking het deel dat naar wens en vermogen kan meedoen in de samenleving met 25% toegenomen.*

Het hebben van werk of het anderszins meedoen in de maatschappij (denk aan onderwijs, culturele activiteiten of sport) heeft een positief effect op gezondheid, zoals bij Missie I beschreven staat. Dat geldt zeker ook voor mensen met een chronische aandoening of levenslange beperking. De participatie van deze groepen vergt nadere aandacht. Daarnaast is kennisontwikkeling nodig om precies de juiste en voldoende zorg voor elke individuele patiënt te leveren (*personalised medicine*). Hiermee worden geneeskunde en zorg op maat bedoeld. Belangrijk hierbij is dat iedereen de technologie en hulpmiddelen kan krijgen die hem of haar in staat stelt naar vermogen te participeren in de maatschappij. Er zijn in toenemende mate innovatieve technologieën beschikbaar die aan het concept van *personalised medicine* kunnen bijdragen.

### **Participatie**

Participatieproblemen komen veel voor bij mensen met een chronische aandoening of beperking. De mate van participatie is meetbaar met de Utrecht Scale for Evaluation of Rehabilitation-Participation (USER-P). Dit instrument heeft 3 schalen: Restricties, satisfactie en frequentie. Binnen deze schalen zijn 3 domeinen te scoren: productiviteit, vrije tijd en sociaal. In een recente studie van Mol et al (submitted) is onderzocht of er significante verschillen bestaan in de mate van participatie tussen diagnosegroepen, waaronder NMZ. Mensen met een progressieve neurologische aandoening laten de slechtste scores zien op ervaren beperkingen en satisfactie. Participatie wordt gezien als een mensenrecht en is een van de belangrijkste uitkomstmaten van revalidatiebehandelingen. Ondanks dat het ingebed is in de revalidatietrajecten, is de mate van participatie laag bij mensen met een (progressieve) chronische aandoening.

In eerdere studies werd onder meer aangetoond dat SMA patiënten problemen ervaren in mobiliteit, scholing, werk, vrije tijd, sporten en relaties.<sup>2-5</sup> Participatie wordt beïnvloed door de interactie tussen gezondheidscondities, beperkingen, activiteiten, en persoonlijke en omgevingsfactoren<sup>6,7</sup>. Sociale ondersteuning en *assistive technical devices* vergemakkelijken participatie, terwijl transportvoorzieningen vaak als barrière worden gezien. Participatieniveau wordt verhoogd door onder meer toegenomen mobiliteit (waaronder inzet van arm-handfunctie), transport en goede communicatie.<sup>4,8</sup>

In de presentatie wordt de evolutie van ondersteunende technologie betreffende deze 3 domeinen uitgebreid besproken.

### **Armondersteuning**

Onze handen zijn van groot belang voor het merendeel van de activiteiten van het dagelijks leven. De hele dag door gebruiken we onze handen voor verschillende activiteiten zoals eten, wassen en werken. Onze handen zijn ook belangrijk in de sociale interactie, zoals (tot voor kort) bij het geven van een hand. Mensen zonder spierziekte staan er vaak niet bij stil hoe belangrijk handfunctie is. In tegenstelling tot mensen mét een spierziekte. Zij ervaren vaak beperkingen in

activiteiten als gevolg van verminderde handkracht en vermoeidheid. Het merendeel van de patiënten geeft aan meer beperkingen te ervaren door verminderde arm- en handkracht dan door verminderde beenspierkracht. Soms zijn activiteiten helemaal niet meer mogelijk. Per neuromusculaire ziekte verschillen de mate en aard van de beperkingen. Zo ervaren patiënten met SMA en Duchenne spierdystrofie vaker en ernstigere beperkingen in handfunctie dan patiënten met bijvoorbeeld FSHD.

Armondersteuning kan compenseren voor het verlies aan arm- en handfunctie. Bij het voorschrijven van armondersteuning is het belangrijk rekening te houden met verschillende factoren, waaronder de ernst van de aandoening, de ernst van de beperkingen in functioneren, de wensen van de patiënt (onder andere ten aanzien van cosmetiek) maar ook de eigenschappen van het materiaal.

Armondersteuners kunnen ingedeeld worden in verschillende categorieën, zo is ondersteuning mogelijk tijdens het eten en soms drinken. Er zijn dynamische armondersteuners die volledig met het lichaam verbonden zijn en externe robotarmen die niet aan het lichaam gebonden zijn. ondersteuners kunnen passief (niet elektrisch ondersteund) of deels of geheel actief (elektrisch ondersteund) zijn. Bij een passieve armondersteuner wordt er gecompenseerd voor de zwaartekracht door bijvoorbeeld een elastische band of veer. In de semi-actieve armondersteuner worden de passieve elementen gecombineerd met elektrische elementen die de arm actief optillen. Deze ondersteuners zijn met name geschikt voor mensen die hun arm nog wel in het horizontale vlak kunnen optillen, maar niet meer tegen de zwaartekracht in. Ze worden meestal bestuurd met een joystick. Volledig actieve armondersteuners zijn gemotoriseerd en worden bestuurd door middel van spierkracht of EMG. Er is dus nog wel enige spierkracht nodig om de ondersteuner te bedienen. De ondersteuning vindt niet alleen tegen de zwaartekracht in plaats, maar ook in het horizontale vlak.

Een externe robotarm zit niet aan het lichaam vast maar kan als een 'extra arm' worden gebruikt. Ze worden aangestuurd door middel van een joystick op de rolstoel. Ze hebben veel vrijheidsgraden en bewegingsmogelijkheden en kunnen de gebruiker ondersteunen tijdens dagelijkse activiteiten. De verschillende ondersteuners hebben voor- en nadelen, zoals onderstaande tabel laat zien.

Soort ondersteuning	Voordelen	Nadelen
<b>Ondersteuning tijdens eten</b>	Gemakkelijk in gebruik Relatief klein van formaat	Alleen te gebruiken tijdens het eten Beperkte range of motion
<b>Dynamische en passieve armondersteuning</b>	Geen elektriciteit nodig Kan dicht tegen lichaam aan zitten Relatief goedkoop	Compenseert alleen voor het gewicht van de arm Resterende spierkracht nodig
<b>Semi-actieve dynamische armondersteuning</b>	Minder opzichtig dan volledig actieve ondersteuners Mate van compensatie is aan te passen	Vereist elektriciteit Moet aan de rolstoel vastgemaakt worden Nog enige spierkracht nodig voor de horizontale bewegingen
<b>Actieve dynamische armondersteuning</b>	Maar beperkte mate van spierkracht nodig Geeft 3D ondersteuning	Vrij opzichtig Vereist elektriciteit
<b>Externe robotarm</b>	Vrijwel geen spierkracht nodig Vrij grote range of motion	Vrij opzichtig Vereist elektriciteit Geen tactiele feedback



Er is helaas maar weinig wetenschappelijk bewijs voor het effect van arondersteuners.<sup>9</sup> De studies die zijn verricht, hebben vaak een klein aantal patiënten onderzocht, en gebruiken geen objectieve of gestandaardiseerde uitkomstmaten. Ook is niet bekend wat het effect van de ondersteuner op de mate van sociale participatie is.

### **Mobiliteit**

Van oudsher wordt binnen de revalidatiebehandelingen aandacht besteed aan mobiliteit (lopen en transfers) en het zich kunnen verplaatsen over grotere afstand. Vereisten voor veilig lopen zijn onder meer stabiliteit in de standfase, voldoende voetclearance, goede voorbereiding van de voet in de zwaai fase ten behoeve van een haklanding, een voldoende stapgrootte en behoud van energie bij lopen. Bij krachtverlies in heup-, knie- en/of enkel-voetmusculatuur kan veiligheid en überhaupt kunnen verplaatsen in het geding zijn. Tot voor kort werd ter compensatie van ervaren krachtverlies met name gebruik gemaakt van onder meer (knie-) enkelvoetortheses (confectie of op maat), krukken, rollators en handbewogen of elektrische rolstoelen met handbesturing. De revalidatiemogelijkheden en daarmee de participatie werden beperkt bij een tekort aan de nog benodigde zelf in te zetten kracht of verminderde arm-handfunctie (niet kunnen vasthouden van rollator, krukken of joystick).

Bij verlies van loopfunctie werd gekozen voor een handbewogen rolstoel (waarbij goede armkracht vereist is) dan wel een elektrische rolstoel, zo nodig met duobesturing door een naaste.

De afgelopen jaren is een vlucht ontstaan in technologische innovaties op het gebied van zowel trainingsopties als mobiliteit en transport in het dagelijks gebruik. Te denken valt aan te gebruiken materialen voor EVO's (lichtgewicht), power-assisted rolstoelen, trainingsmogelijkheden met onder meer gewichtloosheid en tevens het gebruik van robotica.

### **Transport**

Wanneer de arm-handfunctie tekort schiet voor zelfstandig handbewogen voortbewegen van rolstoelwielen en een elektrische rolstoel nog niet geïndiceerd is, kan tegenwoordig gebruik worden gemaakt van power-assisted wielen. Een voorbeeld hiervan is de WheelDrive van (Sunrise Medical). De elektrische wielen bieden hulpaandrijving wanneer het overkomen van oneffenheden dan wel het verplaatsen over lange afstanden niet lukt. Een binnenste hoepel wordt ter ondersteuning gebruikt op 3 mogelijke niveaus, en een buitenste hoepel functioneert als "drive hoepel" met een minimale aanraking, in 3 snelheden.

Kloosterman testte in het kader van haar promotie het prototype van de WheelDrive onder zowel gezonde proefpersonen als ervaren rolstoelgebruikers.<sup>10</sup> Daaruit kwam naar voren dat het schoudergewricht minder belast wordt dankzij de hulpaandrijving. Het rijden met krachtondersteuning werd door de testpersonen als lichter ervaren dan gewoon rolstoel rijden. Daarentegen bleek het energieverbruik niet significant lager te zijn. De rolstoelers verrichtten in beide situaties (met en zonder hulpaandrijving) evenveel inspanning. Op basis van deze uitkomst heeft de WheelDrive nu extra vermogen gekregen.

Wanneer ook de armhandfunctie verloren gaat en daardoor het bedienen van zowel een power-assisted rolstoel als een elektrisch bewogen rolstoel niet meer handmatig mogelijk is, bestaat tegenwoordig de optie van het bedienen van de elektrische rolstoel met een Smartglass. Een fraai voorbeeld hiervan is het systeem van Munevo, hetgeen inmiddels in Nederland vergoed wordt. Het systeem maakt gebruik van slimme bril met ingebouwde camera zoals de Google Glass. In combinatie met een app wordt de Smartglass geschikt gemaakt voor de besturing van de elektrische rolstoel. De gebruiker kan zijn rolstoel vervolgens in beweging zetten door met zijn hoofd te knikken. Door het hoofd te draaien kan de rolstoel naar links of rechts gestuurd worden.

Maar het systeem kan meer. Met de juiste software en training kan de Smartglass en het Munevo Drive systeem ook gebruikt worden voor de aansturing van, bijvoorbeeld, een robotarm of smart-home producten.

### **Robotica (uit: <sup>11</sup>)**

Hulpmiddelen die activiteiten kunnen overnemen bij patiënten met een NMZ (zoals hierboven benoemd) bestaan al langere tijd. Niet alleen ortheses en rolstoelen maar ook omgevingsbesturing voor het openen van deuren en aandoen van licht als de armfunctie ontoereikend wordt zijn hier voorbeelden van. Deze hulpmiddelen zijn echter beperkt in hun inzetbaarheid; ze kunnen alleen in specifieke omgevingen worden gebruikt en niet in voorkomende dagelijkse situaties; denk bijvoorbeeld aan toegankelijkheid van openbare gebouwen met trappen of het of het licht aandoen in een hotelkamer.

Een lichaamsgebonden hulpmiddel dat lichamelijke functies ondersteunt en overal inzetbaar is zou de ideale oplossing zijn: kortom een exoskelet. Idealiter is een exoskelet licht, comfortabel om te dragen en niet hinderlijk aanwezig. Het mooiste zou zijn om spieren die onvoldoende kracht genereren met kunstspieren te ondersteunen. Kunstspieren (in Engels: *Artificial muscle*) zijn sterk in ontwikkeling en worden al toegepast in robotarmen en -benen <sup>12</sup>.

Robots kunnen zowel in een therapeutische setting als in het dagelijks leven worden ingezet. Robotisch ondersteunde therapie is meer effectief gebleken dan traditionele therapie door de mogelijkheid van hogere frequentie van de oefening, betere bewegingscontroleerbaarheid en betrouwbaarheid van klinimetrische metingen <sup>13</sup>.

Exoskeletten van de onderste extremiteit kunnen ervoor zorgen dat patiënten niet meer rolstoelafhankelijk zijn, leidend tot belangrijke positieve aspecten zoals meer bewegingsvrijheid en verhoogde mogelijkheid tot ADL activiteiten. Hierdoor ervaren patiënten een verhoogde kwaliteit van leven, maar tevens is er sprake van een verbeterde functie van interne organen en verbeterde gezondheid status in algehele zin. Het gebruik gaan maken van exoskeletten voor mobiliteitsondersteuning zal zorgen voor een revolutie en andere denkwijze ten opzichte van het gebruik van traditionele rolstoelen.

Waar voorheen revalidatiebehandeling “statisch” plaatsvond middels gewichtsondersteuning, kan met exoskeletten in de vrije ruimte getraind worden. Een bijkomende voorwaarde voor het gebruik van een exoskelet is wel dat de patiënt zelfstandig in staat is om zijn eigen balans te houden. Het gewicht van een exoskelet is hierbij nadelig. Een exoskelet zal om die reden vaak alsnog statisch gebruikt worden in de therapiesetting. Een alternatief is de Zero-G (Firma Hankamp), een dynamisch gewichtsondersteunend systeem aan een monorail, waardoor lopen en daarmee trainen in de vrije ruimte wel degelijk mogelijk is. Hierdoor kan een dagelijkse situatie zoveel mogelijk nagebootst worden onder veilige omstandigheden. De veiligheid uit zich in de gewichtsondersteunings- en valpreventiefunctie. De loopbewegingen moeten in dit geval echter actief verricht worden door de patiënt.

Om bovenstaande nadelen te vermijden zal de komende tijd ingezet worden op het gebruik van Soft robotics.<sup>14</sup> Onderzoek naar de inzet hiervan is dan ook toenemend aan de orde en wordt reeds experimenteel toegepast ter ondersteuning van armen en benen. Soft robotics worden gemaakt van zachte materialen, die (ver)vormbaar en vaak elastisch zijn en door de wijze van samenstelling toch een zekere stevigheid geven en daardoor functies kunnen ondersteunen, denk bijvoorbeeld aan specifiek geweven lycra kniebrace, zodat deze in bepaalde richting stijf is maar in een andere richting flexibel, al dan niet met als extra ondersteuner een geheugenmateriaal draad voor ondersteunen van functie; of een handbrace van lycra met pusherdraden ter ondersteuning.

In tegenstelling tot een exoskelet, die de patiënt bewegingen oplegt, dient een softskelet in staat te zijn de “intenties” van de gebruiker te herkennen en hem/haar in de revalidatie-activiteiten te ondersteunen. <sup>15</sup>

In Nederland zijn technische universiteiten samen met revalidatie-afdelingen actief in het ontwikkelen van exoskeletten van onder andere ook *soft materials* in het programma Wearable robotics. Grote subsidies zijn verkregen om deze verder te ontwikkelen en toepasbaar te maken voor o.a. mensen met een neuromusculaire aandoening. Een voorbeeld is het A-gear project dat tot doel heeft om een exoskelet voor de arm te ontwikkelen. Werkzame prototypen zijn inmiddels getest bij mensen met Duchenne spierdystrofie en spinale spierdystrofie. Dit passieve

arm-exoskelet wordt nu door een firma verder ontwikkeld tot een product dat op de markt zal komen.

De ontwikkeling van een exoskelet voor de benen, voor mensen met een neuromusculaire aandoening wordt nu opgestart in het recent toegekende programma Wearable robotics. Dit helpt niet direct bij de loopfunctie, maar wel om te staan en biedt derhalve mogelijkheden voor transfers en kledinghantering.

Het technische voordeel van testen met mensen met een neuromusculaire aandoening is de aanwezigheid van goede sensibiliteit (merendeels), die gebruikt kan worden voor aansturing en balanceren. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld mensen met een dwarslaesie. Uiteindelijk is het idee om alle componenten te integreren tot een full body exoskelet dat licht en comfortabel draagbaar is, de spierfunctie ondersteunt en daarmee de functionaliteit behoudt.

De grootste uitdaging voor de toekomst is de ontwikkeling van het actieve exoskelet. Dit moet voorzien worden van lichte, kleine en sterke motoren en accu's, en een goede aansturing hebben om de verfijnde bewegingen van een mens vloeiend te kunnen ondersteunen. Voor mensen met Duchenne spierdystrofie zijn hier al onderzoeken naar gedaan (Lobo Prat), waarbij zowel EMG als krachtsensoren (door inzet van een beweging kan een krachtsensor dit oppikken) een signaal kunnen geven aan het systeem voor ondersteuning van de armfunctie. Het inzetten van de beweging genereert het benodigde signaal.

De techniek van de krachtsensor is al toegepast in de Exoarm van Focal Meditech, een actieve armondersteuning die op de rolstoel wordt gemonteerd. EMG als signaal voor aansturing blijkt zelfs nog mogelijk voor spieren die al lange tijd niet meer functioneel ingezet worden bij volwassenen met Duchenne spierdystrofie5 (Lobo Prat).<sup>16</sup> In experimenten met EEG signalen worden nu al computers aangestuurd. De gebruikers ervaren dit nog wel als vermoeiend.

Een ander voorbeeld van een softexoskelet voor de onderste extremiteit is de ReStore (van Firma ReWalk). Dit is een aangedreven, lichtgewicht zacht exoskelet bedoeld voor gebruik bij de revalidatie van personen met een handicap aan de onderste ledematen, met name als gevolg van een doorgemaakt CVA.<sup>17</sup> Het ondersteunt looptraining door het bieden van zowel dorsaalflexie als plantairflexie om functionele looptraining te vergemakkelijken.

### **Sensortechnologie**

Sensor-based technologie wordt steeds meer gezien in de revalidatie. En dat is ook niet verwonderlijk; tegenwoordig kunnen de sensoren klein, licht en geluidloos gemaakt worden waardoor ze niet tot nauwelijks worden gemerkt wanneer men ze draagt. De technologie is gebaseerd op sensoren die bewegingen van het lichaam kunnen meten. De verkregen data worden vervolgens voor verschillende doeleinden gebruikt, zoals inzicht krijgen in de progressie van de revalidant als ook om spellen aan te sturen om gemotiveerd met de therapie bezig te gaan. De sensoren kunnen in alle facetten van de revalidatie ingezet worden; activiteitherkenning (zowel kwantitatief als kwalitatief) in zowel de thuissituatie als in het revalidatiecentrum, medische diagnose en tijdens de therapie. Niet alleen kan worden vastgelegd dát er wordt bewogen, maar ook wélke beweging wordt uitgevoerd.<sup>18,19</sup>

### **Brain-computer-interface**

Een BCI is een apparaat dat uit verschillende onderdelen bestaat: er zijn sensoren die signalen opvangen (ook wel elektroden genoemd), een versterker die de zwakke signalen versterkt, een computer die de signalen vertaalt naar regelsignalen voor externe apparatuur en de externe apparatuur zelf. De meeste onderdelen kunnen draagbaar gemaakt worden. Voor medische toepassingen, zoals BCI voor NMZ, worden heel hoge eisen gesteld aan de prestaties van een BCI, omdat het systeem gebruikt wordt voor communicatie of apparaatbesturing (bijvoorbeeld een rolstoel). Hier wordt nog volop aan ontwikkeld, niet alleen met elektroden voor op de huid, maar ook met BCI's die geïmplanteerd moeten worden. Dat laatste is ingegeven door de matige nauwkeurigheid die tot nu toe bereikt is met elektroden op de huid. BCI's om de communicatie te herstellen bij bijvoorbeeld ALS zijn nog in ontwikkeling. De verwachting is dat ze met deze systemen op elk moment van de dag zonder hulp van anderen zelf kunnen communiceren via het internet, apparaten in hun omgeving kunnen aan- en uitschakelen en zelf de aandacht van een verzorger kunnen trekken. Daarnaast wordt met

succes gewerkt aan BCI's voor besturing van kunstmatige ledematen. Het inbeelden van een beweging moet dan leiden tot beweging van een robotarm. Het is nu nog niet duidelijk of en wanneer deze BCI's betaalbaar zullen worden voor mensen die verder wel kunnen communiceren. Elektroden kunnen ook direct op de hersenen worden aangebracht, met een veel betere kwaliteit van het signaal. Door een elektrode precies op het gebied te plaatsen dat iemand kan reguleren door inbeelding of een bepaalde zelf-opdracht, kunnen hersensignalen bijvoorbeeld omgezet worden in een muisklik, waarmee iemand door menu's heen kan lopen in bijvoorbeeld een e-mailprogramma. Een BCI kan geen 'gedachten lezen'. De BCI kan alleen zien dat het hersensignaal onder de elektrode verandert, maar kan niet vaststellen wat de gebruiker denkt, daarvoor zijn de hersenen veel te ingewikkeld. Een BCI kan wel zien wanneer de gebruiker een opdracht wil geven aan de computer. In de toekomst wordt het misschien ook mogelijk om meerdere soorten opdrachten te onderscheiden, bijvoorbeeld meerdere richtingen voor het bewegen van een cursor in computerprogramma's.

**Concluderend** kan gesteld worden dat de inzet van technologie bij NMZ naadloos aansluit bij de door de overheid geformuleerde missies voor de sector Gezondheid en Zorg, dat de mate van participatie en autonomie verhoogd kan worden voor deze groep met (progressieve) chronische aandoeningen, dat training en uitvoeren van dagelijkse activiteiten (gemonitord) in de thuissituatie plaats kan vinden en dat de ontwikkeling van softexoskeletten met enthousiasme gevolgd dient te worden. In de tijd dat deze ontwikkeling gaande is, kan reeds in de dagelijkse setting gebruik gemaakt worden van bestaande (consumenten) domotica en assisted devices als wheeldrive en met smart-glass aangedreven rolstoelen.

Waar voorheen patiënten met een doorgemaakt CVA veelvuldig onderzoeksobject waren zal in de nabije toekomst juist NMZ populatie een perfecte kandidaat blijken voor nader onderzoek met de opkomende technologieën.

## Referenties

1. Ministerie van Economische Zaken en Klimaat. *Missies Voor Het Topsectoren- En Innovatiebeleid*.
2. Kruitwagen-van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, et al. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle and Nerve*. Published online 2018. doi:10.1002/mus.26201
3. Rijken M, Spreeuwenberg P, Schippers J, Groenewegen PP. The importance of illness duration, age at diagnosis and the year of diagnosis for labour participation chances of people with chronic illness: Results of a nationwide panel-study in the Netherlands. *BMC Public Health*. Published online 2013. doi:10.1186/1471-2458-13-803
4. *World Report on Disability*.; 2011.
5. Heinemann AW. Measurement of participation in rehabilitation research. *Arch Phys Med Rehabil*. Published online 2010. doi:10.1016/j.apmr.2009.08.155
6. *Nederlandse WHO Collaborating Centre for the Family of International Classifications. ICF : Nederlandse Vertaling van de "International Classification of Functioning, Disability and Health."*; 2002.
7. Hammel J, Magasi S, Heinemann A, Whiteneck G, Bogner J, Rodriguez E. What does participation mean? An insider perspective from people with disabilities. *Disabil Rehabil*. Published online 2008. doi:10.1080/09638280701625534
8. Barclay L, McDonald R, Lentin P. Social and community participation following spinal cord injury: A critical review. *Int J Rehabil Res*. Published online 2015. doi:10.1097/MRR.000000000000085
9. Van Der Heide LA, Gelderblom GJ, De Witte LP. Effects and effectiveness of dynamic arm supports: A technical review. *Am J Phys Med Rehabil*. Published online 2015. doi:10.1097/PHM.0000000000000107
10. Kloosterman M. Keep on rolling. Functional evaluation of power-assisted wheelchair use.
11. Groot IJM de. Meer autonomie met robotica. *Ned Tijdschr voor Revalidatiegeneeskde*.

12. Mirvakili SM, Hunter IW. Artificial Muscles: Mechanisms, Applications, and Challenges. *Adv Mater*. Published online 2018. doi:10.1002/adma.201704407
13. Huang VS, Krakauer JW. Robotic neurorehabilitation: A computational motor learning perspective. *J Neuroeng Rehabil*. Published online 2009. doi:10.1186/1743-0003-6-5
14. Bao G, Fang H, Chen L, et al. Soft robotics: Academic insights and perspectives through bibliometric analysis. *Soft Robot*. Published online 2018. doi:10.1089/soro.2017.0135
15. Frisoli A, Solazzi M, Loconsole C, Barsotti M. New generation emerging technologies for neurorehabilitation and motor assistance. *Acta Myol*. Published online 2016.
16. Lobo-Prat J, Nizamis K, Janssen MMHP, et al. Comparison between sEMG and force as control interfaces to support planar arm movements in adults with Duchenne: A feasibility study. *J Neuroeng Rehabil*. Published online 2017. doi:10.1186/s12984-017-0282-6
17. Awad LN, Esquenazi A, Francisco GE, Nolan KJ, Jayaraman A. The ReWalk ReStore™ soft robotic exosuit: A multi-site clinical trial of the safety, reliability, and feasibility of exosuit-augmented post-stroke gait rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil*. Published online 2020. doi:10.1186/s12984-020-00702-5
18. Porciuncula F, Roto AV, Kumar D, et al. Wearable Movement Sensors for Rehabilitation: A Focused Review of Technological and Clinical Advances. *PM R*. Published online 2018. doi:10.1016/j.pmrj.2018.06.013
19. Patel S, Park H, Bonato P, Chan L, Rodgers M. A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil*. Published online 2012. doi:10.1186/1743-0003-9-2

## NIEUWE INZICHTEN BIJ MYASTHENIA GRAVIS BIJ JONG EN OUD

Jan Verschuuren, neuroloog LUMC

Erik Niks, kinderneuroloog LUMC

### Inleiding

Myasthenia gravis (MG) betreft een groep auto-immuunziekten van de neuromusculaire overgang die gekenmerkt wordt door verworven en wisselende spierzwakte van dwarsgestreept spierweefsel. De zwakte kan zich beperken tot de extra-oculaire spieren (oculaire MG), maar kan ook de bulbaire spieren, de ademhaling, de romp en ledematen treffen (gegeneraliseerde MG).

De oorzaak ligt in autoantistoffen die de signaaloverdracht in de neuromusculaire overgang (synaps) verstoren. Deze antistoffen kunnen gericht zijn tegen de postsynaptische acetylcholinereceptor (AChR MG), het muscle-specific kinase (MuSK MG) of in zeer zeldzame gevallen de LRP4-receptor of agrine [Gilhus 2015]. AChR MG is hierbij veruit de grootste groep, variërend van 80-90%. De symptomen beginnen bij de meerderheid van de patiënten oculair en generaliseren vaak binnen 1 tot 2 jaar. Bij ongeveer 50% van de patiënten met blijvend oculaire MG worden geen antistoffen gevonden, dit wordt seronegatieve MG genoemd. Bij patiënten met gegeneraliseerde zwakte is dit percentage lager, geschat rond de 10%. De autoantistoffen zijn van de IgG klasse, maar verschillen in subtype. Zo behoort het merendeel van de antistoffen tegen de AChR tot de IgG1 en IgG3 subklasse, terwijl die tegen MuSK vooral IgG4 zijn. Dit geeft een belangrijk verschil in hun werking. IgG1 en IgG3 activeren complement waardoor de synaps beschadigd raakt. IgG4 doet dat niet, deze antistoffen blokkeren met name de werking van het MuSK eiwit.

Myasthenia gravis kan op vrijwel elke leeftijd ontstaan. AChR MG komt wel vaker voor bij vrouwen tussen de 20 en 40 jaar en bij oudere mannen. Het voorkomen van de verschillende vormen vertoont wereldwijd variatie. Een groot deel van de naar schatting meer dan 2500 Nederlandse patiënten heeft zich ingeschreven in het Nederlands-Belgische Myasthenie Register dat deelname aan wetenschappelijk onderzoek bevordert.

[Zie: <https://mgexpertisecentrum.nl/research/nederlands-belgisch-myasthenie-register>]

De behandeling is gericht op een aantal principes. Het eerste is een symptomatische behandeling middels het bevorderen van de signaaloverdracht in de synaps. Dit kan met kort werkende middelen zoals pyridostigmine (Mestinon<sup>®</sup>) dat de afbraak van de acetylcholine remt. Ten tweede zijn er zeer veel middelen die het immuunsysteem onderdrukken. Het meest gebruikte bij MG is hierbij nog steeds prednison, vaak in combinatie gegeven met azathioprine, maar het aantal mogelijkheden neemt in hoog tempo toe. Ook het wegvangen van IgG antilichamen door plasmaferese of het toedienen van intraveneuze immuunglobulines van gezonde donoren (IVIG) behoort tot de mogelijkheden, zeker als snel resultaat vereist is. Ten derde is er een duidelijke rol van de thymus bij AChR MG. Deze vertoont bij een deel van de patiënten verhoogd activiteit en thymectomie is inmiddels een bewezen effectieve therapie bij volwassenen met AChR MG en gegeneraliseerde zwakte [Wolfe 2016]. Doel van deze syllabus is om enkele recente ontwikkelingen toe te lichten. Tijdens de voordracht worden voorbeelden van deze capita selecta toegelicht.

### Klinische aspecten

#### Vermoeidheid bij MG

De laatste jaren is er toenemend aandacht voor patiënten die naast spierzwakte ook last hebben van vermoeidheid. Dit wordt omschreven als een ervaren tekort aan energie, zowel fysiek als mentaal dat niet samenhangt met zwakte of pijn en dat interfereert met de dagelijkse activiteiten. Een alternatieve term hiervoor is ook wel centrale vermoeidheid, dit in tegenstelling tot perifere vermoeidheid die gerelateerd is aan de zwakte. De prevalentie van centrale vermoeidheid bij MG wordt in een recente review geschat tussen de 44 en 82% [Ruiter 2020]. Het voorkomen van vermoeidheid bij patiënten met oculaire MG en bij patiënten in remissie onderstreept dat het hier om een ander fenomeen dan

spierzwakte gaat. Er lijkt een belangrijke relatie met depressieve symptomen en de vermoeidheid heeft een duidelijk negatieve invloed op de ervaren kwaliteit van leven. Effecten van psychologische interventie en fysieke training zijn slechts zeer beperkt onderzocht en er is op dit vlak nog een grote behoefte aan meer kennis over de onderliggende factoren en betere therapie.

#### MG als gevolg van immunotherapie

De laatste jaren is er ook toenemend sprake van MG als gevolg van immunotherapie bij oncologische aandoeningen. Deze therapie maakt een grote ontwikkeling door en is gericht op het stimuleren van antitumor immuniteit door remming van zogenaamde immune checkpoints op T-cellen. Deze checkpoints zijn bedoeld om T-cel activatie te remmen en zo tolerantie voor lichaamseigen cellen te bewerkstelligen. Antitumor therapie in de vorm van monoclonale antilichamen kunnen gericht zijn tegen cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) of programmed cell death ligand 1 (PDL1). Ze hebben als mogelijke bijwerking het optreden van een systemische immuunreactie, waaronder MG. Het kan dan zowel de eerste uiting van de ziekte zijn als een exacerbatie van bestaande MG. De diagnose kan lastig te stellen zijn doordat veel patiënten met kanker last hebben van vermoeidheid of zwakte. Ook kan er overlap zijn met myositis of myocarditis. Hoewel het om een relatief zeldzame bijwerking lijkt te gaan is het verloop veelal ernstig, met relatief vaak respiratoire insufficiëntie. Vroege behandeling met hoge dosis steroïden in combinatie met plasmaferese of IVIG wordt aangeraden [Narayanaswami 2020]. Of de immunotherapie gecontinueerd kan worden hangt af van de oncologische status.

#### **Aanvullend onderzoek**

##### Repetitive ocular vestibular evoked myogenic potentials (RoVEMP)

De basis van de diagnostiek berust bij MG op het aantonen van de autoantistoffen. Echter, deze kunnen afwezig zijn, met name bij kinderen en bij patiënten met oculaire MG. Aanvullend EMG onderzoek kan middels repetitieve zenuwstimulatie dat een hoge specificiteit heeft, maar een beperkte sensitiviteit, opnieuw met name bij oculaire MG. Het is dus bij lang niet alle patiënten afwijkend, maar als het afwijkend is, is een myasthen syndroom bewezen. Het alternatief, het gestimuleerd single-fiber onderzoek heeft een hoge sensitiviteit, maar wat lagere specificiteit. Ook bij myopathieën kan het bijvoorbeeld afwijkend zijn. Daarnaast is het technisch lastig en zeker bij kinderen niet uitvoerbaar zonder narcose. Er blijft dus behoefte aan aanvullend onderzoek dat met name de diagnose oculaire MG ondersteunt. Bij de RoVEMP test wordt onderzocht of er een decrement is van de potentialen van de musculus obliquus inferior gemeten met oppervlakte elektrodes onder het oog terwijl de patiënt omhoog kijkt. Hierbij worden met een frequentie van 20 Hz meerdere series van 10 trillingen opgewekt op het voorhoofd [Valko 2016]. Hoewel recente publicaties een behoorlijke sensitiviteit en specificiteit lieten zien afhankelijk van de afkapwaarde moet dit nog in grotere populaties worden geëvalueerd [de Meel 2020].

##### MRI van de extraoculaire spieren

Hoewel alleen oculaire MG niet altijd reden is om forse immunosuppressieve therapie te geven vanwege de grote kans op bijwerkingen bestaat ook de indruk dat oculaire klachten bijzonder therapie resistent kunnen zijn. Bij een deel van de patiënten lijkt de zwakte na vele jaren niet altijd meer reversibel. Om deze reden is behoefte aan meer geavanceerde informatie over de oogspieren zelf en of deze op enig moment permanente veranderingen ondergaan. Kwantitatieve MRI blijkt bij een hoge veldsterkte van 7 Tesla goed mogelijk van individuele oogspieren [Keene 2021]. Bij een kleine groep met 11 patiënten bleken de oogspieren een licht verhoogde vetfractie te hebben ten opzicht van controles (14,1% versus 10,4%). Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of dit hiermee patiënten geïdentificeerd kunnen worden die een meer therapieresistente vorm van oculaire myasthenie hebben of die in aanmerking komen voor vroegere en intensievere behandeling.

#### **Behandeling**

##### Thymectomy.

In 2020 is de update van de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) richtlijnen uit 2016 online verschenen [Narayanaswami 2020]. Voor deze herziening is hetzelfde panel met internationale

experts geraadpleegd als bij de vorige editie. Consensus werd bereikt via een gestandaardiseerde methodiek en na literatuur review, discussie en een drietal rondes met de mogelijkheid om anoniem te kunnen stemmen over de diverse onderwerpen. Thymectomie was een belangrijk onderwerp na de in eerder genoemde trial die aantoonde dat bij zowel de QMG score als de benodigde hoeveelheid prednison werd verlaagd door deze ingreep [Wolfe 2016]. Inmiddels is duidelijk geworden dat dit effect ook aanhoudt tot 3 jaar na de interventie, maar niet bij patiënten van 50 jaar en ouder. Bij 61% van de deelnemers die 5 jaar gevolgd werden bleek in de groep met thymectomie de QMG scores en de prednison dosering nog steeds lager. De aanbeveling is dan ook thymectomie vroeg in de behandeling van AChR MG zonder thymoom te overwegen bij patiënten tussen de 18 en 50 jaar. Thymectomie wordt zeker sterk aangeraden bij deze patiënten als die niet reageren op een adequate behandeling met immunotherapie of daarvan ernstige bijwerkingen ondervinden. De ingreep is wel electief en dient uitgevoerd te worden in een stabiele fase van de ziekte. Gegevens over thymectomie bij oculaire MG zijn uitsluitend retrospectief en/of niet gecontroleerd. De consensus was dat bij patiënten met oculaire AChR MG die niet afdoende reageren op symptomatische therapie en die geen immunotherapie willen of verdragen thymectomie overwogen kan worden. Tijdens de ENMC workshop over MG op de kinderleeftijd werd thymectomie uitgebreid besproken [Munot 2019]. Hoewel er bij deze leeftijdsgroep geen gecontroleerd onderzoek is gedaan liet een systematische review van 488 patiënten met juveniele MG een verbetering zien bij 77% en weinig postoperatieve complicaties [Madenci 2017]. Er is ervaring in enkele specialistische centra vanaf de leeftijd van 2 jaar.

#### Rituximab

Rituximab is een monoclaal antilichaam tegen het CD20 antigeen op B-cellen. In 2017 een gepubliceerde RCT bij 24 patiënten met MuSK MG. Hierbij bereikte 58% van de behandelde groep een goede response, gedefinieerd als *minimal manifestations* met lage dosis immuunsuppressie, in vergelijking met 16% van de controles. Bij AChR MG en seronegatieve MG zijn gegevens uitsluitend gebaseerd op retrospectief en ongecontroleerd onderzoek. Bij kinderen wordt rituximab sporadisch toegepast bij refractaire casus met gegeneraliseerde zwakte. Dit lijkt veilig te kunnen alhoewel lange termijn data ontbreken [Munot 2019]. In de literatuur is 1 volwassen casus beschreven met multifocale leukoencefalopathie die is gerelateerd aan rituximab naast gebruik van mycophenolate mofetil en azathioprine.

#### Eculizumab en overige complementremmers.

Eculizumab is een monoclaal antilichaam dat complement activatie remt door binding aan het C5 eiwit. Hierdoor wordt de vorming van het membrane attack complex (MAC) voorkomen, een belangrijke oorzaak van de schade in de neuromusculaire overgang met name bij AChR MG. Het is daarom vooral een logische keuze bij die vorm. Recent heeft zowel de FDA als de EMA goedkeuring gegeven voor de behandeling van ernstige AChR MG. Dit is mede op basis van een fase 3 studie bij 125 patiënten die verbetering van een aantal secundaire eindpunten liet zien in de behandelde groep. Vooraf aan de behandeling dient gevaccineerd te worden tegen *Neisseria meningitidis*. Op dit moment zijn er meerdere complement remmers in klinische trials zoals ravulizumab, een ander monoclaal antilichaam dat C5 remt en zilucoplan, een eiwit dat de omzetting van C5 in C5a en C5b tegengaat en subcutaan wordt toegediend. Tenslotte is het in preklinische modellen mogelijk gebleken de aanmaak van C5 eiwit in de lever te remmen met behulp van small interfering RNA moleculen [Tannemaat 2020].

#### Neonatale Fc receptor (FcRn) blokkers.

Dit is een groep middelen dat de halfwaarde van IgG in serum verkort door blokkade van de neonatale Fc receptor (FcRn). Eiwitten, waaronder ook de immunoglobulines, worden normaliter uit de bloedbaan gehaald door endocytose in de endotheliale cellen. Bij deze endocytose wordt ook de FcRn receptor aan het celoppervlak geïnternaliseerd. Door een lage pH in het endosoom bindt de FcRn het IgG. Ongebonden eiwitten worden afgebroken in het lysosoom. Door de binding aan de FcRn wordt de afbraak van IgG voorkomen en kan het IgG teruggebracht worden aan het celoppervlak. Door de neutrale pH aldaar laat de receptor het IgG weer los in de circulatie. Blokkade van de FcRn door monoclonale antilichamen verstoort dit proces waardoor de halfwaarde van het IgG sterk verkort en de serumconcentraties van het IgG dalen. Een potentieel voordeel hiervan is dat de aanmaak van IgG, nodig voor een normale respons op bijvoorbeeld virale infecties, niet wordt verstoord. Op dit moment



zijn er drie verschillende middelen in een klinische fase, rozanolixizumab (UCB7665), efgartigimod, dat ook getest wordt bij CIDP, en M281. De resultaten van een fase 2 studie met efgartigimod waren positief [Howard 2019] en ook de resultaten van een fase 3 klinische trial lieten een positief resultaat zien. Recent zijn ook de resultaten van een korte fase 2 trial met rozanolixizumab gepubliceerd [Bril 2020]. Hierbij werden 43 patiënten met gegeneraliseerde AChR of MuSK MG gerandomiseerd voor 3 wekelijkse subcutane infusies of placebo. Na 2 weken zonder interventie werd opnieuw gerandomiseerd tussen 3 wekelijks infusies met een lage of hoge dosering. Hoewel het middel goed werd verdragen konden nog geen klinische effecten worden aangetoond, hiervoor is er momenteel een fase 3 studie gaande.

## Referenties

- Bril V, Benatar M, Andersen H et al. Efficacy and safety of rozanolixizumab in moderate-to-severe generalised myasthenia gravis: A phase 2 RCT. *Neurology*. 2020 Nov. Online ahead of print.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023-1036.
- Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, et al Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673
- <https://mgexpertisecentrum.nl/>
- Keene KR, van Vught L, van de Velde NM et al. The feasibility of quantitative MRI of extra-ocular muscles in myasthenia gravis and Graves' orbitopathy *NMR Biomed*. 2021 Jan;34(1):e4407.
- Madenci AL, Li GZ, Weil BR et al. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review *Pediatr Surg Int*. 2017 Jun;33(6):683-694.
- de Meel RH, Keene KR, Wirth MA et al. Repetitive ocular vestibular evoked myogenic potentials in myasthenia gravis. *Neurology*. 2020 Apr 21;94(16):e1693-e1701.
- Munot P, Robb SA, Niks EH et al. ENMC workshop study group242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscul Disord*. 2020 Mar;30(3):254-264.
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe GI et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology*. 2020 Nov. Online ahead of print.
- Ruiters AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2020 Aug;30(8):631-639.
- Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscul Disord*. 2020 Feb;30(2):111-119.
- Valko Y, Rosengren SM, Jung HH et al. Ocular vestibular evoked myogenic potentials as a test for myasthenia gravis. *Neurology*. 2016 Feb 16;86(7):660-8.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511-522.

## DE RUG RECHTEN, deel 1

Imelda de Groot, kinderrevalidatiearts Radboudumc  
Laura Peeters, technisch geneeskundige Radboudumc

De rug is een bijzonder deel van ons lichaam. Enerzijds zorgt de rug dat we overeind blijven en moet dus redelijk star zijn, anderzijds moet de rug meebuigen om te kunnen reiken of voorover buigen en de rug is de verbinding tussen benen en armen. De rug is in mechanisch gezien een vrij instabiele constructie met vele elementen zijnde de wervels. De stevigheid wordt gevormd door alle ligamenten en de rugspieren en buikspieren. De rug staat echter niet op zichzelf maar de stijfheid of flexibiliteit van de rug bepaalt de mogelijkheden van activiteiten van de armen en benen. Kortom de rug kent dus zowel een statische als een dynamische functie.

Bij volwassenen is onderzocht welke rol rompspieren (rug- en buikspieren samen) spelen voor zowel FSHD als MD1. Bij beide aandoeningen wordt een belangrijke rol gezien voor de rompspieren in mobiliteit en sta-balans handhaving.

Volwassenen met een neuromusculaire aandoening behoeven zelden een corrigerende/stabiliserende rugoperatie voor scoliose, wat bij kinderen met een neuromusculaire aandoening veel meer het geval is. Daarbij lijken kinderen met een goede loopfunctie die een stabiliserende rugoperatie ondergaan, zoals bij HMSN, hier weinig beperkingen van ervaren. Een vraag die wij ons stelden is: "Hoe zit dit bij kinderen die rolstoel gebonden zijn?" Dit omdat scoliose ontwikkeling vooral gezien wordt bij kinderen met neuromusculaire aandoeningen die rolstoel gebonden zijn. In een review naar de interactie tussen de bewegingen van de rug en armactiviteiten in zithouding bleek dat er voor kinderen met neuromusculaire aandoeningen niets bekend was. Er waren verschillende strategieën vermeld in de literatuur voor kind en volwassene en voor andere aandoeningen met meer of minder inbuigen van de rug of geheel of gedeeltelijk strekken van de arm bij reiken.

Dit is de basis geweest voor onderzoek naar interactie tussen de rug en de armactiviteiten bij mensen met Duchenne spierdystrofie (DMD) en SMA. Er is gekeken naar zowel de bewegingen die de rug maakt bij diverse armactiviteiten in het 3D bewegingslaboratorium als naar de spieractivatie met sEMG van de rugspieren.

Kijkend naar romp bewegingen werd gezien dat beide groepen minder rompbewegingen lieten zien dan gezonde controles in vergelijkbare leeftijdscategorie. Beide groepen lieten een sterk verhoogd activatiepatroon van de rugspieren zien ten opzichte van controles bij het uitvoeren van armtaken. Wat betekent dat ze een hoog percentage van hun maximale capaciteit moesten inzetten om een normale arm activiteit uit te voeren. Er was ook een duidelijk verschil tussen DMD en SMA in wijze en mate waarop de romp compensatiebewegingen liet zien bij armactiviteiten: veel romp bewegingen bij DMD en veel romp bewegingen minder bij SMA. Vergelijk tussen spierkracht metingen van rugspieren en proximale armspieren tussen DMD en SMA laat zien dat bij DMD de rug relatief sterker is dan de proximale armspieren, terwijl het bij SMA juist omgedraaid is.

Onderzoek met een dynamische ondersteuning van de romp (prototype) liet zien dat er minder spieractivatie nodig is bij het uitvoeren van armbewegingen. Voor de ontwikkeling van romp ondersteuners is het van belang om zowel statische ondersteuning als dynamische ondersteuning te realiseren. Vooralsnog zijn die er nog niet.

Bij interventies aan de rug (operatie of corset bijvoorbeeld) moet op basis van voorgaande studies meer rekening gehouden worden met de impact op armactiviteiten. Het is ook duidelijk dat elke aandoening net even anders is en we niet (zoals nu met zitorthesen en arm-ondersteuners) kunnen zeggen "*one-size-fits-all*".

### Referenties:

- Rijken NH, van Engelen BG, de Rooy JW, Geurts AC, Weerdesteyn V. Trunk muscle involvement is most critical for the loss of balance control in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy.

- Clin Biomech (Bristol, Avon). 2014 Sep;29(8):855-60.
- Gro Solbakken, Bård Bjørnarå, Eva Kirkhus, Bac Nguyen<sup>4</sup>, Gunnar Hansen, Jan C Frich, Kristin Ørstavik. MRI of trunk muscles and motor and respiratory function in patients with myotonic dystrophy type 1. BMC Neurol. 2019 Jun 19;19(1):135.
- Laura HC Peeters, Imelda JM de Groot, Alexander GH Geurts. Trunk involvement in performing upper extremity activities while seated in neurological patients with a flaccid trunk - a review. Gait and Posture 2018, 62: 46-55.
- Peeters LHC, Kingma I, van Dieën JH, de Groot IJM. Don't forget the trunk in Duchenne muscular dystrophy patients: more muscle weakness and compensation than expected. J Neuroeng Rehabil. 2019 Mar 27;16(1):44.
- Peeters LHC, Janssen MMHP, Kingma I, van Dieën JH, de Groot IJM. Patients with spinal muscular atrophy use high percentages of trunk muscle capacity to perform seated tasks. Am J Phys Med Rehabil 2019, 98(12):1110-1117.

## DE RUG RECHTEN, deel 2

Lodewijk van Rhijn, Kinderorthoped Maastricht UMC+

### Inhoud presentatie

Deze presentie geeft een overzicht van het belang van het behouden van een normale anatomie van de wervelkolom en thorax bij het opgroeiende kind. Om goed te kunnen functioneren is het van essentieel belang dat de lengte en de vorm van de wervelkolom behouden blijven. Verstoring van de normale anatomie van de wervelkolom (m.n. scoliose) leidt in eerste instantie tot klachten van de sta- en zitbalans. Bovendien kan verstoring van de normale anatomie gepaard gaan met vermoeidheids- en pijnklachten. Ernstige scoliose beïnvloedt direct de functie van de vitale organen; met name de longfunctie kan op jonge leeftijd ernstig obstructief verstoord worden.

Als zich een scoliose ontwikkeld heeft, is er vaak sprake van een afwijking in drie dimensies:

- Frontale vlak: zijdelingse verkromming. Deze verkromming geeft vaak verstoring van de sta- en zitbalans. Met name de thoraco-lumbale en lumbale scoliose beïnvloeden ook de stand van het bekken. Hierdoor kan een pelvic tilt ontstaan. Deze bekkentelling geeft extra problemen bij het zitten en staan.
- Sagittale vlak: zowel een versterkte kyfose (hyperkyfose) als een afgenomen kyfose (hypokyfose en zelfs een lordotische afwijking) komen voor. Zowel de hyper- als hypokyfose kunnen verstoring van de zit- en stabalans geven. De lordotische afwijkingen hebben over het algemeen het meest negatieve effect op de longfunctie.
- Transversale vlak: rotatie = gibbus. Een verkromming in het frontale vlak gaat meestal ook gepaard met een rotatie van de wervelkolom. Deze rotatie wordt o.a. veroorzaakt door de anatomie van de facetgewrichten. Er is als het ware een relatie tussen bewegingen in het frontale en transversale vlak.

### Longfunctie

De longfunctie is de 4<sup>de</sup> dimensie. Scoliose op jonge leeftijd kan ernstige negatieve invloed hebben op de vitale capaciteit van de long. De inhoud van de thorax is op de leeftijd van 5 jaar 30%, bij 10 jaar 50% en bij 15 jaar 100% van de inhoud op volwassen leeftijd.

Behandeldoelen bij scoliose bij jonge kinderen met spierziekten:

- Behoud van functie: zitten, staan en lopen
- Direct behoud van de longfunctie
- Ondersteunen van de maximale ontwikkeling longfunctie tijdens de groei

Behandelingsmogelijkheden vanuit orthopedisch perspectief: Oefentherapie, stoel-aanpassingen, korset en operatie. Tijdens deze presentatie gaan we met name in op de korsetbehandeling en operatie (groeisysteem). Korsetbehandeling is op zich een goede methode om kinderen met een scoliose te behandelen. Het doel is vertragen van de progressie van de scoliose.

Bij kinderen met een idiopathische scoliose kan korsetbehandeling het natuurlijk beloop veranderen en een evt. operatie voorkomen. Korsetbehandeling bij kinderen met spierziekten wordt een enkele keer toegepast, maar het wordt niet altijd goed verdragen (matig draag comfort, negatief effect op de longfunctie, etc.). Het natuurlijk beloop wordt bij deze kinderen uiteindelijk niet beïnvloed door de korsetbehandeling, maar progressie kan wel vertraagd worden en ondertussen kunnen de kinderen door groeien.

Als we besluiten tot een operatie op jonge leeftijd (< 10 jaar) wordt een groeisysteem geplaatst.

Doel van een operatie op jonge leeftijd is:

- Correctie van de scoliose. Liefst in drie vlakken
- Behoud van de correctie in de tijd

- Toestaan van lengtegroei van de wervelkolom.

Operatie (groeisysteem) is het meest effectief indien:

- Voldoende restgroei aanwezig is
- Bocht groter dan 50 graden
- Liefst flexibele bochten (= corrigeerbaar)

Afhankelijk van de gebruikte operatietechniek moet met de volgende zaken rekening gehouden:

- Hoe vaak moet er gedurende de groei een operatieve interventie plaats vinden? Sommige groeisystemen moeten halfjaarlijks (operatief) worden bijgesteld. Andere technieken minder vaak.
- De kans op complicaties hangt af van de gebruikte operatietechniek. Eigenlijk alle operatietechnieken met een groeisysteem hebben een hoog complicatierisico, bijvoorbeeld her-operatie i.v.m. loslating van het instrumentarium. Ook bij nieuwe (veelbelovende) operatietechnieken blijkt dit probleem niet opgelost te zijn.
- Een ervaren multidisciplinair behandelteam is een voorwaarde voor goede behandeling. Teamleden: kinderrevalidatiearts, kinderneuroloog, kinderlongarts, kinder-ic-arts, kinderanesthesist, kindervervelkolomorthopeed.

## INSPANNINGSTOLERANTIE; WANNEER OVER TOT ACTIE?

Inge Cuppen, kinderneuroloog UMC Utrecht  
Nadine van der Beek, neuroloog Erasmus MC

### Inleiding

Inspanningsintolerantie is een vaak voorkomende reden om te verwijzen naar een neuromusculair centrum. De betekenis van de term 'inspanningsintolerantie' is echter niet eenduidig. In het algemeen verwijst de term inspanningsintolerantie naar het onvermogen om fysieke activiteit te verrichten zoals die qua intensiteit en duur als normaal wordt beschouwd.

Er is sprake van een verstoorde balans tussen 'belasting' (duur en intensiteit van fysieke inspanning) en 'belastbaarheid' (lichamelijke conditie van een persoon op basis van leeftijd, geslacht, comorbiditeit, mate van getraindheid).

Dit onvermogen kan leiden tot de volgende klachten:

- Spierpijn
- Vermoeidheid
- Spierkrampen
- Second Wind fenomeen
- Rhabdomyolyse

Inspanningsintolerantie is dus niet hetzelfde als inspanningsgebonden spierzwakte, kenmerkend voor aandoeningen van de neuromusculaire overgang, of chronische vermoeidheid, voorkomend bij veel chronische ziekten.

### Metabolisme van spieren tijdens inspanning

Kennis over het metabolisme van spieren tijdens inspanning is van belang voor het interpreteren van klachten van inspanningsintolerantie.

De energie in spieren komt vrij door afbraak van glucose, aminozuren, vetzuren en glycerol.

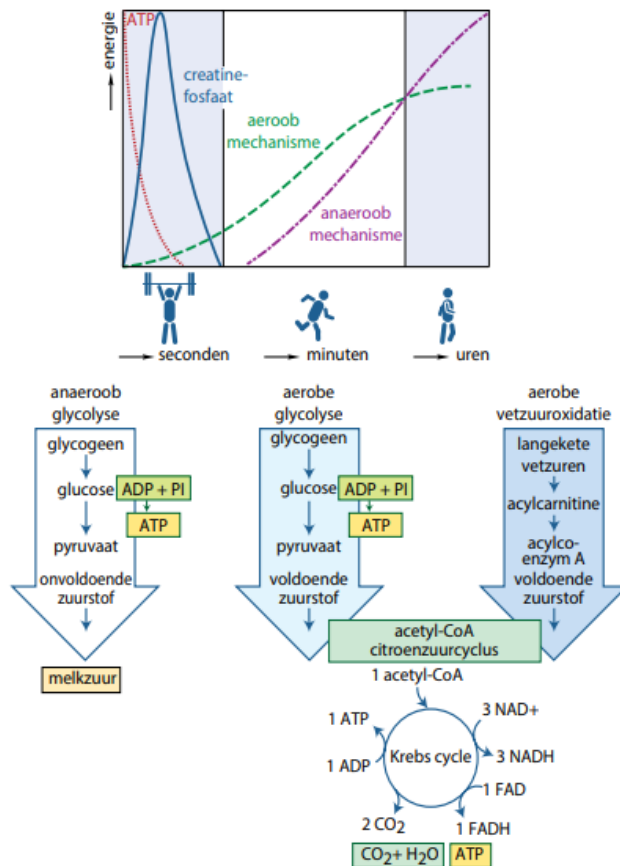
Het lichaam beschikt over meerdere energiebronnen, die uiteindelijk allemaal energie leveren in de vorm van ATP.

In de spieren heb je de volgende energiebronnen:

1. Adenosinetrifosfaat (ATP): Er is slechts een kleine hoeveelheid ATP opslag in de spieren, voldoende voor 2-4 seconde aan energie.
2. CreatinePhosfaat (CrP): Dit is voldoende voor 10-30 seconde aan energie levering in de spier.
3. Anaerobe glycolyse: Hierbij wordt glucose verbrand zonder zuurstof. Hierbij ontstaan twee moleculen ATP, maar ook lactaat. Lactaat remt de glycolyse en veroorzaakt het gevoel van spierpijn en vermoeidheid na zware inspanning. Anaerobe verbranding van glucose levert 1.5 - 3 minuten aan energie in de spieren.
4. Aerobe glycolyse: Dat betekent glucose verbranden met zuurstof en levert per glucose molecuul maar liefst 38 moleculen ATP op. Glucose is in het lichaam en ook in de spieren opgeslagen als glycogeen en glycogeen moet eerst worden afgebroken om hieruit glucose beschikbaar te maken. Aerobe verbranding komt enkele minuten later op gang dan de anaerobe verbranding van glucose. Glycogeen voorraad kan tijdens zware inspanning 45-60 minuten energie opleveren.
5. Vetzuuroxidatie: Vet kan alleen met zuurstof verbrand worden en levert veel energie op. In eerste instantie wordt het vet dat is opgeslagen in de spier verbrand, daarna pas het onderhuidse vet. Vet is bij de meeste mensen een onuitputtelijke bron van energie.

De anaerobe en aerobe processen worden vaak samen ingezet, maar bij verschillende activiteiten. Bij een korte fysieke activiteit, zoals een sprint, wordt de energie gehaald uit ATP en CrP. Tijdens een

langere intensieve activiteit halen de spieren energie uit ATP en CrP, maar daarnaast na 10-20 secondes ook uit de glycogeenopslag door middel van anaerobe glycolyse. De aerobe glycolyse komt op gang na 1-3 minuten en neemt verder toe bij een langere inspanningsduur. Na circa 30 minuten wordt er voornamelijk aerob glucose en vet verbrand (Figuur 1).



Figuur 1 Energieproductie in de spieren; Voermans et al., Nervus 2018

Metabole myopathieën vormen een heterogene groep van zeldzame genetische aandoeningen die veroorzaakt worden door een defect in de biochemische processen die betrokken zijn in de energieproductie in de spieren. Alhoewel mitochondriële aandoeningen uiteraard ook vaak gepaard kunnen gaan met inspanningsintolerantie zullen wij deze groep hier niet uitgebreid bespreken.

### Aandachtspunten bij anamnese en neurologisch onderzoek

#### Anamnese:

Bij de klacht van inspanningsintolerantie is het van belang om in de anamnese de volgende klachten gedetailleerd uit te vragen:

- Spierpijn
- Vermoeidheid
- Spierkrampen
- Second Wind fenomeen
- Rhabdomyolyse

Daarnaast is het van belang om het beloop van deze klachten in de loop van het leven uit te vragen. Vaak zijn er al klachten op de vroege kinder- en puberleeftijd, maar worden die niet altijd herkend. Ook is de familieanamnese gericht op het voorkomen van neuromusculaire en metabole

aandoeningen van belang. Daarnaast dient er navraag gedaan te worden naar consanguïniteit, aangezien bijvoorbeeld de meeste glycogeenstapelingsziekten een autosomaal recessieve overgang kennen.

#### Sierpijn:

Is er sprake van sierpijn tijdens of direct na korte fysieke inspanning dan dient er aan (metabole) myopathie of sierdystrofie gedacht te worden en is nadere diagnostiek geïndiceerd. Bij (metabole) myopathiën ontstaat de sierpijn meestal tijdens de fysieke inspanning en kan gepaard gaan met tijdelijke contracturen.

Sierpijn die 24-48 uur na het verrichten van zware fysieke inspanning en/of excentrische training ontstaat en gepaard kan gaan met sierzwakte en tijdelijk verhoogd CK berust meestal op microtraumata in de getraïnde sieren bij mensen die ongebruikelijke intense inspanning (te veel, te snel) fysieke activiteit leveren, is meestal 'benigne' en berust niet op een sierziekte. Echter aanhoudende of recidiverende klachten t.o.v. personen met evenveel trainingsniveau kan een clou zijn voor de aanwezigheid van een sierziekte.

Niet-inspanningsgebonden-sierpijn, in combinatie met afwezigheid van sierzwakte, en zonder afwijkingen bij bloedonderzoek, berust vrijwel nooit op een sierziekte.

#### Transiënte contracturen:

Deze krampen worden uitgelokt door fysieke inspanning en kunnen minuten tot uren aanhouden en zijn meestal erg pijnlijk. Daarnaast komen pijnloze transiënte contracturen voor bij de ziekte van Brody (CalciumATPase deficiëntie op basis van ATP1A2 genmutatie).

#### Second wind fenomeen:

Dit betekent dat de klachten van inspanningsintolerantie 6 à 10 minuten na aanvang van fysieke activiteit verbeteren, omdat de aerobe vetzuuroxydatie op gang is gekomen.

#### Rabdomyolyse:

Bij de snelle afbraak van dwarsgestreept sierweefsel kunnen afbraakproducten van de sier in het bloed terechtkomen, waarbij het eiwit myoglobine schadelijk kan zijn voor de nieren. Rabdomyolyse wordt gekenmerkt door een acute ontstaanswijze met een forse stijging van de CK waarde in het serum (>5x de bovengrens van normaal) met een snelle daling nadien. Ten tijde van de rabdomyolyse is er sprake van zichtbare myoglobinurie (donkerbruin tot rood, 'cola-achtige', gekleurde urine). Rabdomyolyse treedt op na een aanwijsbare trigger, zoals na ernstige verwonding, zware lichamelijke inspanning en als bijwerking van bepaalde medicatie, drugsgebruik of (virale) infectie. Bij vetzuuroxydatiestoornissen is er een relatie van rabdomyolyse met vasten en infecties. Rabdomyolyse kan gepaard gaan met symptomen als sierpijn, zwellen en sierzwakte van de betreffende sieren en zelfs verwardheid en braken.

#### Overige orgaansystemen

Bij sommige metabole myopathiën zijn naast de skeletsieren ook andere orgaansystemen betrokken zoals de hersenen of zijn er endocriene stoornissen. Cardiale betrokkenheid komt niet vaak voor bij glycogeen stapelingsziekten (uitzondering klassiek infantiele vorm ziekte van Pompe), maar cardiomyopathie is wel beschreven bij 11-22% van de kinderen in Nederland bekend met Very Long Chain acyl-Coa Dehydrogenase deficiëntie (VLCAD).

<b>Aandachtspunten bij anamnese</b>
- Episode(s) van rabdomyolyse (verhouding ernst rabdomyolyse t.o.v. externe trigger)
- Episode(s) van myoglobinurie
- Inspanningsintolerantie en vermoeidheid



- Spierpijn/spierkramp tijdens of direct na inspanning
- Type inspanning waarbij symptomen ontstaan (intensieve activiteit vs. langdurige activiteit)
- Symptomen ontstaan na periode van vasten, infectie
- Prominente spierpijn, spierkramp en stijfheid
- Second-wind fenomeen
- Consanguïniteit of aangedane familieleden
- Motorische ontwikkeling op de kinderleeftijd, sportprestaties op de schoolleeftijd
- Aanwijzingen voor maligne hyperthermie (ook relevant indien bij familieleden vastgesteld)
- Intoxicatie (bv cafeïne/doping)
- Betrokkenheid multi-pele orgaansystemen
- Misselijkheid/overgeven tijdens inspanning

#### *Neurologisch onderzoek:*

Patiënten met inspanningsintolerantie op basis van een metabole myopathie hebben vaak aanvalsgewijze klachten en zijn tussendoor asymptomatisch. Het neurologisch onderzoek laat dan geen afwijkingen zien. Het is belangrijk om bij het neurologisch onderzoek naast de spierkracht ook aandacht te hebben voor contracturen, en hierbij onderscheid te maken tussen transiënte en permanente/gefixeerde contracturen.

#### Spierzwakte:

Neurologisch onderzoek bij patiënten met een metabole myopathie is vaak normaal. Echter bij een aantal aandoeningen komt (later in het ziektebeloop) permanente zwakte voor:

40 % van de patiënten met de ziekte van McArdle ontwikkelt proximale zwakte, patiënten met de ziekte van Pompe hebben m.n. axiale zwakte en zwakte van de proximale been- en armspieren en ook van de ademhalingspieren. Permanente zwakte komt minder vaak voor bij vetzuuroxidatiestoornissen. Let ook op specifieke aanknopingspunten voor een specifieke diagnose zoals bijvoorbeeld pseudohypertrofie van de kuiten bij de dystrofinopathieën of oftalmoplegie bij mitochondriële aandoeningen.

#### Contracturen:

Transiënt: meestal pijnlijk en ontstaan door falen van energie-afhankelijke proces van spierrelaxatie. Dit zie je voornamelijk bij problemen met de calciumhuishouding in de spieren.

Gefixeerde contracturen: meestal pijnloos, voornamelijk bij sommige spierdystrofieën of in een verder gevorderd stadium van een myopathie.

#### **Aanvullend onderzoek**

Standaard labonderzoeken kunnen normaal of niet-specifiek zijn, zeker tussen symptomatische episodes. Hierdoor is er vaak een lange diagnostische delay.

Door toenemend gebruik van genetische diagnostiek (whole exome/genome sequencing) zal dit waarschijnlijk gaan veranderen in de komende jaren.

<b>Aanvullend onderzoek</b>
- CK (persisterende hyperCKemie > 4 weken, of bij rhabdomyolyse ernst vs. externe trigger)
- EMG (vaak normaal!, evt. elektrisch stille kramp)
- Metabole diagnostiek: in heparine plasma en urine portie onderzoek naar aminozuren, organische zuren, carnitineprofiel, tetraglucoside, urinezuur en glycosylering
- Huidbiopt: very long chain fatty acid dehydrogenase activiteit meting zogenaamd "flux"
- Genetische diagnostiek: whole exoom (genoom) sequencing of genpanel diagnostiek
- Spierbiopt (glycogeenstapeling, structurele afwijkingen, vetdruppels)
- Niet-ischemische onderarmtest*

\* wordt in de dagelijkse praktijk niet meer vaak toegepast.

## Overzicht van myopathieën gepaard gaande met inspanningsintolerantie en mimics.

Een overzicht van (metabole) myopathieën die gepaard kunnen gaan met klachten van inspanningsintolerantie.

<b>Metabole myopathieën</b>	
Glycogeen stapelingsziekten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intermitterend verhoogd CK bij McArdle</li> <li>• 'Second Wind fenomeen'</li> <li>• Moeite met isometrische contracties</li> <li>• Multisysteembetrokkenheid bij PGM1 deficiëntie</li> </ul>	Myofosforylasedeficiëntie [ziekte v McArdle, GSD-type 5; PYGM]
	Ziekte van Pompe [GSD-type 2; GAA]
	Fosfofructokinasedeficiëntie [ziekte van Tarui, GSD-type 7; PFKM]
	Fosfoglyceraat mutase deficiëntie [GSD-type 10, PGAM2]
	Beta-enolasedeficiëntie [GSD-type 13, ENO3]
	Fosfoglyceraatkinase-1-deficiëntie [PGK1]
	Fosfoglucumutase-1-deficiëntie [PGM1]
	Fosforylasekinase-alfa-deficiëntie [PHKA1]
	Fosforylasekinase-beta-deficiëntie [GSD-type 9; PHKB]
	Aldolase-A-deficiëntie [GSD-type 12]
	Lactaat dehydrogenase deficiëntie [GSD-type 11]
Vetzuuroxidatie stoornissen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klachten bij vasten of infecties</li> </ul>	Carnitinepalmitoyltransferase-2-deficiëntie [CPT2]
	Mitochondriale-trifunctionele proteinedeficiëntie [MTP]
	Zeer-langeketen-acyl-CoA-dehydrogenase deficiëntie [VLCAD]
	Middellange-keten-acyl-CoA-dehydrogenase deficiëntie [MCAD]
Calciummetabolisme stoornissen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe triggers (inspanning, hitte)</li> <li>• Spierhypertrofie</li> <li>• CK soms verhoogd bij intermitterende metingen</li> </ul>	RYR1-gerelateerde myopathie
	Ziekte van Brody [ATP2A1]
<b>Mitochondriële aandoeningen</b>	Verschillende mitochondriële aandoeningen, o.a. MELAS, MERFF, CPEO, Kearns-Sayre, etc.
<b>Spierdystrofieën</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CK verhoogd bij intermitterende metingen</li> <li>• Mounding, rippling en percussion induced rapid contractions bij caveolinopathie</li> <li>• Associatie met spierzwakte en cardiomyopathie</li> </ul>	Dystrofinopathie [Becker en Duchenne spierdystrofie; DMD]
	Dysferlinopathie [DYSF]
	Caveolinopathie [CAV3]
	Calpainopathie [CAPN1]
	Sarcoglycanopathieën [SGCG, SGCA, SGCB, SGCD]
	Fukutin-related-protein [FKRP]
	ANO5-pathie [ANO5]
Proximale myotone dystrofie [ZFN9]	
<b>Overige</b>	
	Niet-dystrofische myotonieën
	Inflammatoire myopathieën
	Deficiënties; vitamine D
	Endocriene stoornissen; hypothyreoïdie, hypoparathyreoïdie, hypokaliëmie en hyponatriëmie

Aangepast van Voermans et al, Nervus 2018

## Behandeling

Ook al zijn de meeste myopathieën – die met inspanningsintolerantie gepaard gaan – zeldzaam, herkenning is van belang omdat er voor sommige aandoeningen specifieke therapieën bestaan of in ontwikkeling zijn, of omdat er aanpassingen in dieet gewenst zijn, of specifieke adviezen gericht op training gegeven kunnen worden. Het reikt echter te ver om dit hier uitgebreid bespreken. Hiervoor verwijzen wij u naar verschillende recente reviews over de verschillende myopathieën.

## Referenties

1. Voermans NC, van Engelen BGM, Huigen MC, Kluijtmans LA. Is er sprake van een metabole myopathie? *Nervus*. 2018;2:12-21.
2. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. *Pract Neurol*. 2018;18:14-26.
3. Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22:1829-1851.
4. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:651-659.
5. Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, van der Pol WL, Cuppen I, Bosch AM, Langeveld M, Derks TGJ, Williams M, de Vries M, Mulder MF, Gozalbo ER, de Sain-van der Velden MGM, Rennings AJ, Schielen PJCI, Dekkers E, Houtkooper RH, Waterham HR, Pras-Raves ML, Wanders RJA, van Hasselt PM, Schoenmakers M, Wijburg FA, Visser G. Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes. *J Inher Metab Dis*. 2019;42:414-423.

## **SPREKERS, VOORZITTERS EN COMMISSIELEDEN**

Mayienne Bakkers, neuroloog, SJG Weert

Nadine van der Beek, neuroloog, Erasmus MC

Esther Brusse, neuroloog Erasmus MC

Inge Cuppen, neuroloog UMC Utrecht

Michael van Es, neuroloog, UMC Utrecht

Annemarie Fock, neuroloog UMC Groningen

Imelda de Groot, revalidatiearts Radboudumc

Janneke Hoeijmakers, neuroloog, Maastricht UMC+

Corinne Horlings, neuroloog MUMC+

Evita Medici-van den Herik, (kinder)neuroloog Erasmus MC

Erik Niks, neuroloog LUMC

Nicolette Notermans, neuroloog, UMC Utrecht

Joost Raaphorst, neuroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

Lodewijk van Rhijn, orthopedisch chirurg MUMC+

Christiaan Saris, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Radboudumc

Jan Verschuuren, neuroloog LUMC

Reinout van Vliet, revalidatiearts Roessingh

Nicole Voet, revalidatiearts, Radboudumc / Klimmendaal

Luuk Wieske, neuroloog Amsterdam UMC