

# Het spectrum van aandoeningen van perifeer gelegen motorische neuronen: classificatie, natuurlijk beloop en behandeling

Promotie van R.M. van den Berg-Vos

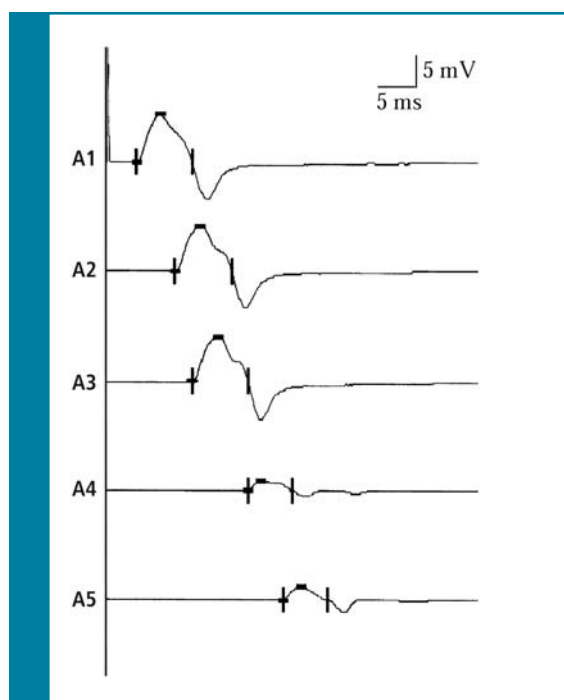
## Samenvatting

Op 12 december 2002 promoveerde Mw. Drs. R.M. van den Berg-Vos cum laude op het promotieonderzoek getiteld 'The spectrum of lower motor neuron syndromes: classification, natural course and treatment' aan de Universiteit van Utrecht onder begeleiding van de promotoren Prof. Dr. J.H.J. Wokke en Mw. Prof. Dr. M. de Visser, Universiteit van Amsterdam, en de copromotoren Dr. L.H. van den Berg en Dr. H. Franssen. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste resultaten uit haar onderzoek. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2003;104(4):261-264)

## Inleiding

Bij ziekten van motorische neuronen kunnen de centraal gelegen motorische neuronen in de hersenen en de perifeer gelegen motorische neuronen in de hersenstam en het ruggenmerg, afzonderlijk of beide aangedaan zijn. De ziekte waarbij zowel centraal als perifeer gelegen motorische neuronen zijn aangedaan, heet amyotrofische lateraalsclerose (ALS). ALS is een ernstige ziekte, waarbij de meerderheid van de patiënten binnen een paar jaar aan ademhalingsinsufficiëntie komt te overlijden. In het hier beschreven proefschrift wordt de groep aandoeningen belicht, waarbij alleen de perifeer gelegen motorische neuronen zijn aangedaan ('lower motor neuron syndromes'). Hierbij ontstaan atrofie en zwakte in de spieren van de ledematen. Het betreft een relatief zeldzame en slecht omschreven groep aandoeningen. Binnen de groep van 'lower motor neuron syndromes' is het belangrijk om onderscheid te maken of primair het motorische neuron zelf of het axon, al of niet met het omringende myeline, is aangedaan. In het eerste geval wordt gesproken van ziekten van de perifeer gelegen motorische neuronen ('lower motor neuron disease' (LMND)) en in het tweede geval van motorische neuropathieën, waar-

toe onder andere multifocale motorische neuropathie (MMN) behoort. Van MMN wordt gedacht dat de ziekte wordt veroorzaakt door een stoornis in het immuunsysteem, waarbij demyelinisatie ontstaat. Demyelinisatie kan leiden tot geleidingsblokkade en door geleidingsblokkade ontstaat spierzwakte. Als het axon betrokken raakt in het ziekteproces, kan dit verloren gaan waardoor er ook spierzwakte ontstaat. Auto-immuunziekten als MMN zijn in het algemeen behandelbaar met



**Figuur 1.** Onderzoek van de zenuwgeleiding in de *n. ulnaris* van een patiënt met multifocale motorische neuropathie met afleiding van de *m. abductor digiti* door middel van stimulatie bij de pols (A1), distaal van de elleboog (A2), proximaal van de elleboog (A3), axilla (A4), en punt van Erb (A5). In het bovenarmsegment (tussen A3 en A4) is een geleidingsblokkade zichtbaar (>50% reductie van de CMAP-amplitude en -area). CMAP= 'compound muscle action potential'.

Tabel 1. Diagnostische criteria voor multifocale motorische neuropathie.

I. Klinische criteria					
1.	Langzaam progressieve of stapsgewijs progressieve spierzwakte				
2.	Asymmetrische spierzwakte in de ledematen				
3.	Aantal aangedane regio's < 7. Regio's zijn gedefinieerd als boven- en onderarm, boven- en onderbeen beiderzijds (maximaal 8)				
4.	Verlaagde of afwezige spierrekkingsreflexen in aangedane extremiteiten				
5.	Klachten en symptomen zijn meer uitgesproken in de bovenste dan in de onderste ledematen				
6.	Leeftijd bij debuut van de klachten 20 - 65 jaar				
7.	Geen objectieve sensibele klachten en symptomen, behalve vibratiezinstoornissen				
8.	Geen bulbair klachten en symptomen				
9.	Centraal gelegen motorische neuronen zijn niet aangedaan				
10.	Andere polyneuropathieën (bij diabetes mellitus, loodintoxicatie, porfyrie, vasculitis, CIDP, neuroborreliose, erfelijke drukneuropathie, HMSN, meningitis carcinomatosa, of neuropathie na radiotherapie) zijn door middel van aanvullend onderzoek uitgesloten				
11.	Een myopathie (bijvoorbeeld FSHD en IBM) is door middel van aanvullend onderzoek uitgesloten				
II. Aanvullend onderzoek					
1.	Liquoreiwit < 1g/L				
2.	Verhoogde titer van anti-GM1 antilichamen				
3.	Verhoogde signaalintensiteit van de plexus brachialis op T2-gewogen MRI-opnames				
III. Klinisch neurofysiologische criteria					
1.	Definitieve motorische geleidingsblokkade: CMAP-area reductie van > 50% na proximale versus distale stimulatie over een lang* segment gemeten**. Minimale CMAP-amplitude bij stimulatie van het meest distale deel van de zenuw is 1 mV.				
2.	Waarschijnlijke motorische geleidingsblokkade: CMAP-area reductie na proximale versus distale stimulatie van > 30% over een lang segment gemeten. Minimale CMAP-amplitude bij stimulatie van het meest distale deel van de zenuw is 1 mV.				
3.	Geleidingsvertraging passend bij demyelinisatie: gemiddelde motorische geleidingsnelheid < 75% van de ondergrens van normaal; DML of kortste F-wave latentie >130% van de bovengrens van normaal of afwezigheid van F-waves, beide na 16 - 20 stimuli. Minimale CMAP-amplitude bij stimulatie van het meest distale deel van de zenuw is 0,5 mV.				
4.	Normale sensorische geleidingsnelheid in armsegmenten met motorische geleidingsblokkade. Normale SNAP-amplitudes bij distale stimulatie.				
Definitieve MMN	I 1 - 11	en	II 1	en	III 1 + 4
Waarschijnlijke MMN	I 1 - 3, 6 - 11	en	II 1	en	III 2 + 4
Mogelijke MMN	I 1, 7 - 11	en	II 2 of 3	of	III 3 + 4
<p><i>CIDP = chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, HMSN = hereditaire motorische en sensorische neuropathie, FSHD = facioscapulohumerale spierdystrofie, IBM = 'inclusion body'-myositis, CMAP = 'compound muscle action potential', * = tussen Erb en axilla, bovenarm, onderarm of-been, ** = of CMAP-amplitude reductie van &gt;30% na proximale versus distale stimulatie over een korte afstand (2,5 cm) aangetoond met behulp van 'inching', DML = distale motorische latentie, en SNAP = 'sensory nerve action potential'.</i></p>					

immunomodulerende vormen van therapie. Een voorbeeld hiervan is toediening van intraveneuze immuunglobulines (IVIg), momenteel de standaardbehandeling bij MMN. Het is daarom belangrijk om onderscheid te maken tussen LMND en MMN, waarbij het aantonen van ge-

Tabel 2. Classificatie van 'lower motor neuron syndromes'.

Ziekte-beeld	Ziekte-belooop	CMN aangedaan	Lokalisatie van eerste zwakte			Sensibele symptomen	Geleidingsblokkade	anti-GM1-antilichamen	Behandelo-opties
			armen /benen	distaal/proximaal	asymm./symm.				
ALS	snel progressief	ja	armen en benen	distaal > proximale	asymm.	nee	nee	nee	riluzole
langzame PSMA	progressief	nee*	benen > armen	distaal > proximale	asymm.	nee	nee	ja (<10%)	riluzole
segmentale distale SMA	langzaam progressief	nee	armen	distaal	asymm.	nee	nee	nee	nee
segmentale proximale SMA	langzaam progressief	nee	armen	proximaal	asymm.	nee	nee	nee	nee
distale SMA	langzaam progressief	nee	benen > armen	distaal	symm.	nee	nee	ja (<10%)	nee
MMN	langzaam progressief	nee	armen >> benen	distaal >> proximale	asymm.	minimaal	ja	ja (30%)	IVIg/ IFN-β1a

*ALS = amyotrofische lateraalsclerose, PSMA = progressieve spinale musculaire atrofie, SMA = spinale musculaire atrofie, MMN = multifocale motorische neuropathie, CMN = centraal motorisch neuron, \* = CMN kan aangedaan raken tijdens beloop van de ziekte, asymm. = asymmetrisch, symm. = symmetrisch, GM1 = ganglioside, IVIg = intraveneuze immuunglobulines en IFN-β1a = interferon-β1a.*

leidingsblokkade (zie *Figuur 1*, op pagina 261) bij klinisch neurofysiologisch onderzoek een belangrijke rol speelt.

### Doel

Door recente ontwikkelingen in de techniek van het klinisch neurofysiologisch onderzoek en binnen de diagnostiek naar erfelijke aandoeningen zijn eerdere studies naar 'lower motor neuron syndromes' verouderd geraakt en is een nieuwe classificatie noodzakelijk. In dit proefschrift werd de klinische presentatie van patiënten met 'lower motor neuron syndromes' onderzocht en gekeken of er methoden zijn, die de diagnostiek kunnen verbeteren. Het natuurlijk beloop van een aantal 'lower motor neuron syndromes' werd onderzocht, evenals twee verschillende behandelingen voor MMN.

### Resultaten

Bij 49 patiënten werd de diagnose LMND gesteld en bij 39 patiënten de diagnose MMN. Op basis van de klinische verschijnselen bij het begin van de ziekte werden een viertal subtypes van LMND gedefinieerd en werd een nieuwe classificatie voorgesteld: 1) langzaam progressieve spinale spieratrofie met wijdverspreide spierzwakte in armen en benen; 2) distale spinale spieratrofie met symmetrische, distale zwakte van de spieren van armen en benen; 3a) segmentale distale spinale spieratrofie met asymmetrische distale spierzwakte in de armen, en 3b) segmentale proximale spinale spieratrofie met asymmetrische proximale spierzwakte in de armen. In de groepen 3a en 3b bleek dat de ziekte zich in het ruggenmerg uitgebreid had tot nabij gelegen groepen motorische neuronen, hetgeen de term segmentaal verklaart. In een prospectieve

studie van achttien maanden naar het beloop van de vier verschillende subtypes van LMND bleek langzaam progressieve spinale spieratrofie een ernstige aandoening te zijn, die vergelijkbaar is met ALS. De helft van de patiënten kreeg ademhalingsproblemen, waar uiteindelijk ook weer de helft van de patiënten aan overleed. Het valt dan ook te overwegen deze patiënten te behandelen met riluzole, het enige middel dat momenteel voor de behandeling van ALS geregistreerd is. Het ziektebeloop van de overige subtypes van LMND was langzaam, met een progressie van symptomen over jaren.

Om de diagnostiek van MMN te verbeteren, werden diagnostische criteria opgesteld (zie *Tabel 1*, op pagina 262) en uitgezocht wat het meest efficiënte protocol voor het klinisch neurofysiologisch onderzoek was. In een retrospectieve studie werd aangetoond dat het ziektebeloop van MMN langzaam progressief is, met progressie van symptomen over jaren. In een pilotstudie met interferon- $\beta$ 1a (IFN- $\beta$ 1a), dat bewezen effectief is in de behandeling van multiple sclerose, verbeterde de spierkracht in één-

derde van de patiënten met MMN. Tenslotte werd in een prospectief onderzoek gevonden dat over een periode van vier tot acht jaar de behandeling van MMN met IVIg gunstig was voor de spierkracht en de zenuwgeleiding, en leidde tot minder beperkingen in het dagelijks leven.

## Conclusie

Daar veel over de pathogenese van de verschillende 'lower motor neuron syndromes' nog onbekend is, kunnen de verschillende aandoeningen beschreven in dit proefschrift moeilijk als aparte ziekte-entiteiten beschouwd worden. Het is daarom beter om ze als een spectrum van aandoeningen te beschouwen die, op grond van verschillen in klinische presentatie en van bevindingen bij aanvullend onderzoek, van elkaar te onderscheiden zijn (zie *Tabel 2*, op pagina 263). In het onderscheid tussen LMND en MMN speelt het klinisch neurofysiologisch onderzoek een belangrijke rol. Alle patiënten met 'lower motor neuron syndromes' moeten dan ook zorgvuldig en uitgebreid klinisch neurofysiologisch onderzocht worden met de vraagstelling geleidingsblokkade. Voor de individuele patiënt is het onderscheid tussen de verschillende 'lower motor neuron syndromes' belangrijk, omdat de behandelend arts op deze manier adequate informatie kan geven over het te verwachten beloop van de ziekte en de patiënten met langzaam progressieve spinale spieratrofie kan behandelen met riluzole en patiënten met MMN met IVIg of IFN- $\beta$ 1a.

### MEER OVER REQUIP® / Verkorte productinformatie

**Samenstelling:** ReQuip® 0,25/0,5/1/2/5 bevat per filmomhulde tablet ropinirohydrochloride, overeenkomend met resp. 0,25/0,5/1/2/5 mg ropinirol. **Indicaties:** Ziekte van Parkinson in het beginstadium als monotherapie om behandeling met L-dopa uit te stellen of toepassing in combinatie met L-dopa tijdens verloop van ziekte. **Dosering:** Aanbevolen wordt te beginnen met 3x daags 0,25 mg in de eerste week, daarna langzaam opbouwen volgens schema (zie IB-tekst). ReQuip bij voorkeur tijdens de maaltijden innemen. **Ouderen:** De klaring van ropinirol is verminderd bij patiënten ouder dan 65 jaar. De dosering dient geleidelijk te worden verhoogd en getitreerd naar gelang het symptomatisch effect. **Verminderde nierfunctie:** Bij Parkinson-patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) is aanpassing niet noodzakelijk. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor ropinirol of hulpstoffen, ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, zwangerschap en lactatie. **Waarschuwingen:** Ropinirol is geassocieerd met slaperigheid en het optreden van plotselinge slaapaanvallen. Patiënten die last hebben van slaperigheid en/of het optreden van een plotselinge slaapaanval, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige psychiatrische en ernstige cardiovasculaire aandoeningen. **Interacties:** Ropinirol wordt met name gemetaboliseerd via CYP1A2. Eventueel de ReQuip dosis aanpassen indien gelijktijdige toediening met een substraat of remmer van cytochroom P450 enzym CYP1A2 plaatsvindt. Bij aanvang of staken van behandeling met hoge doses oestrogenen tijdens therapie met ReQuip dient de dosis van ReQuip eventueel te worden aangepast. **Zwangerschap:** Zie contra-indicaties. **Rijvaardigheid:** Patiënten die last hebben van slaperigheid of plotselinge slaapaanvallen moeten geïnformeerd worden af te zien van autorijden of potentieel gevaarlijke activiteiten, totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen. **Bijwerkingen:** Meest gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken bij patiënten in een vroeg stadium van behandeling: misselijkheid, slaperigheid, oedeem in de benen, buikpijn, braken, flauwvallen, zuurbranden en hallucinaties. Meest gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken bij combinatietherapie met L-dopa: dyskinesie, misselijkheid, hallucinaties, verwardheid en zuurbranden. Zeer zelden gevallen van extreme slaperigheid en/of plotseling in slaap vallen. **Verpakking:** ReQuip® 0,25, 84 tabletten in flacon, 210 tabletten in doordrukstrip (Startverpakking) (RVG 20761). ReQuip® 0,5/1/2/5, 84 tabletten in flacon (resp. RVG 20762/3/4/5). **Aflevering en vergoeding:** U.R. ReQuip® wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie KNMP Taxe.

Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.  
GlaxoSmithKline BV,  
Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Tel. (030) 693 81 00. Juni 2002.

**Referenties:** 1. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91. 2. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:1057-62. 3. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:393-99. 4. Samenvatting van de kenmerken van het product. IBI tekst. ReQuip tabletten. GlaxoSmithKline, 2002.



### Correspondentie-adres auteur:

Mw. Dr. R.M. van den Berg-Vos,  
neuroloog in opleiding

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht  
Tel: 030-2507975  
E-mail: r.m.vos@neuro.azu.nl

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: Dit onderzoek werd gesubsidieerd door het Prinses Beatrix Fonds.