



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Tijd voor gespierde taal

Verschuuren, J.J.G.M.

Citation

Verschuuren, J. J. G. M. (2011). *Tijd voor gespierde taal*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19619>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19619>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof. dr. Jan J.G.M. Verschuuren

Tijd voor gespierde taal



Universiteit Leiden

Tijd voor gespierde taal

Oratie uitgesproken door

prof. dr. Jan J.G.M. Verschuuren

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar

Neuromusculaire Ziekten

aan de Universiteit Leiden

vanwege het Prinses Beatrix Fonds voor spierziekten

op vrijdag 2 september 2011



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector magnificus, Leden van het bestuur van het Prinses Beatrix Fonds, Leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel, Zeer gewaardeerde toehoorders,

Inleiding

Een kotelet is geen biefstuk. Er valt veel te zeggen over het verschil tussen een koteletje en een malse biefstuk, maar één ding hebben ze zeker gemeen. Het is allebei spier. Wellicht hebt u er nooit bij stilgestaan, maar u eet elke dag spierweefsel. Een rollade, T-bone steak, ossenhaas, kip en zelfs vis. Er zijn veel verschillende namen en gedaantes waarin spier zich presenteert. Soms is vlees verwerkt tot onherkenbare vormen, die doen twifelen aan de oorsprong van het weefsel, maar het is vrijwel niet weg te denken uit onze voeding. Wel passend in dit kader om op te merken dat ook uw tong een spier is. Een spier uitgerust met een gevoelig oppervlak, dat u de kans geeft om - wellicht na enige oefening - met grote nauwkeurigheid onderscheid te maken tussen een kotelet en een biefstuk. Het ene stukje vlees of spier verschilt dus duidelijk van de ander. Zo is het ook met spierziekten. Bij de ene spierziekte zijn totaal andere spieren aangedaan dan bij de andere spierziekte. Dit vind ik een fascinerend gegeven. Een oogspier verschilt bijna net zoveel van een kuitspier, als de lever van een nier.

Verskil myopathie en neuropathie

Het onderwerp van mijn leerstoel is Neuromusculaire Ziekten. In gewoon Nederlands meestal aangeduid als “spierziekten”. Ik ben blij dat ik wat tijd krijg hierover te spreken. Tijd voor gespierde taal. Voor de patiënten met deze aandoening bestaat een zeer actieve patiëntenvereniging. De naam hiervan spreekt voor zich: Vereniging Spierziekten Nederland, kortweg VSN. Op hun site vindt u een lijst met beschrijvingen van al bijna 100 spierziekten. Wat dan opvalt, is dat er ziekten tussen staan die veroorzaakt worden door kapotte zenuwen. Als u straks thuis vertelt dat spierziekten veroorzaakt worden door kapotte zenuwen, zal men u wellicht niet direct begrijpen. “Op van

de zenuwen”, een “zenuwinzinking”. Dat is bekende kost. Zenuwziekten associëren we met de hersenen. Zenuwziekten zitten dus in je hoofd. Met een beetje goede wil rekenen we het ruggenmerg nog tot de hersenen, maar daarbuiten houdt het toch echt op. Wat hebben zenuwen nu te maken met spierziekten? Dat is heel simpel: Ze kunnen niet zonder elkaar. Stel we leggen nu acuut al uw spieren stil. Uw hoofd werkt nog. Denken is geen probleem. Maar het is voor iedereen duidelijk dat een persoon zonder spieren niet kan bewegen. Dus ook niet kan praten. Het is ook niet mogelijk om je ogen te bewegen. Je kunt ze niet eens openen. Ademhalen wordt ook erg lastig, en communicatie met de buitenwereld is onmogelijk. Voor een buitenstaander zal het lijken of u dood of bewusteloos bent, of in het gunstigste geval diep in slaap. Als die kloppende spier in je borstkas er ook mee ophoudt is het helemaal over en sluiten. Nu het omgekeerde experiment. U mag de spieren houden. Uw hart, uw welgevormde biceps en krachtige six-packs, die laten we zitten. Ook de hersenen en het ruggenmerg mogen op zijn plaats blijven. Nu echter halen we acuut alle draadjes weg die de verbinding vormen tussen de hersenen en de spieren. Dit noemen we óók zenuwen. Perifere zenuwen. “Perifeer” net als in de Boulevard Périphérique rond Parijs. De randweg met al zijn aan- en afvoerwegen buiten het centrum, buiten het centrale zenuwstelsel van de stad. Zonder deze wegen is het centrum onbereikbaar. Niets kan de stad in of uit.

Ook nu kunt u niet bewegen. Wederom zal men denken dat u bewusteloos of dood bent. Dat laatste komt aardig in de buurt. U kunt niets bewegen, maar nu kunt u ook niets voelen. De perifere zenuwen dienen er niet alleen voor om een signaal naar de spieren toe te sturen. Ze zijn ook essentieel om signalen van buitenaf op te vangen en aan de hersenen door te geven. Zoals een brandmelder aan de centrale kan doorgeven dat er rook is. Deze voorbeelden leren ons direct een zeer bruikbaar klinisch inzicht. Een spierziekte in engere zin, waarbij alléén het spierweefsel ziek is, zal het gevoel intact laten. Maar wanneer een krachteloze patiënt ook een gestoord gevoel heeft, dan moeten we het probleem eerst in de zenuwen en niet in spieren zoeken. Het mooie van ons vak is nu dat je door goed luisteren

en vakkundig neurologisch onderzoek met eenvoudige hulpmiddelen, zoals een stemvork en een reflexhamer, al kunt vaststellen welke draadjes het wel en niet doen.

Dit geeft de mogelijkheid om de aandoening alvast in een hokje te plaatsen, alvast onder te brengen in één bepaalde groep van spierziekten. Dit is een essentiële stap om tot een diagnose te komen.

Genetisch onderzoek

De mogelijkheden tot aanvullend onderzoek middels bloed onderzoek, genetisch onderzoek, electrofysiologisch onderzoek, beeldvorming door CT of MRI, of spierbipten zijn haast oneindig.

4 Zeer binnenkort zal het mogelijk zijn om met een druk op de knop al uw genen te screenen. In plaats van alleen naar één spierziektegen te kijken, krijgt u de beschikking over de informatie over al uw genen tegelijk. Een geweldige stap voorwaarts.

Door dit genetische onderzoek dat ingezet is vanwege uw spierziekte, komt echter ook de informatie over al uw andere genen beschikbaar. Deze kunnen een risico vormen voor dementie, Parkinson, hart- en vaatziekten, kanker etc. U kunt simpelweg bij uw arts aangeven dat het u op dit moment alleen geïnteresseerd bent in een oorzaak van uw spierziekte, en dat u de rest niet wilt weten. U kunt de informatie keurig laten bewaren in een - uiteraard veilige - database van het ziekenhuis of wellicht thuis op een USB-stickje. Dat biedt de mogelijkheid tot selectief gebruik later in uw leven. Ik ben echter benieuwd hoeveel mensen weerstand kunnen bieden aan hun nieuwsgierigheid. Wie wil niet in de toekomst kijken als je die letterlijk in je handen lijkt te hebben. Vraagt u zich dit maar alvast af. Het is veel dichterbij dan u denkt.

Vorige maand stond een interessante editorial in het "Neurology".¹ De titel was: "I'm fine; I'm just waiting for my disease". Dit commentaar was geschreven naar aanleiding van een patiënt waarbij in zijn eerste levensjaar de ziekte van

Pompe werd geconstateerd. Dit is een potentieel zeer ernstige spierziekte, waarbij de patiënt op zeer jonge leeftijd kan overlijden.

Deze patiënt is nu 20 jaar. Hij speelt nog steeds basketbal en trombone en heeft alleen een beetje zwakte in de bovenbenen. Dit milde beloop is niet te danken aan de recent ontwikkelde enzymtherapie. Deze patiënt was nooit behandeld.

De bijgaande editorial gebruikt deze casus om de voor- en nadelen te beschrijven van de neonatale screening. In Nederland is de consensus om terughoudend te zijn en alleen op behandelbare aandoeningen te testen. Dat worden er steeds meer. Sommige patiënten en families zullen blij zijn het op tijd te weten en deze kennis een goed plekje kunnen geven. Anderen zullen niet langer onbekommerd kunnen genieten en zich bij ieder krampje of pijnlijke afvragen of "het" nu is begonnen. Er is ook al een term voor deze personen "patient-in-waiting" ofwel "patiënt-in-de-wacht".

Dus de volgende keer als een vriend u vraagt hoe het met u gaat antwoordt u: "Goed, ik wacht nog op mijn ziekte". De ontwikkelingen zullen ongetwijfeld verder doorzetten. In het gunstigste geval wordt het uitwisselen van wetenswaardigheden over uw genetisch dragerschap de volgende rage bij de borrel. De kunst is dan om drager te zijn van een potentieel levensgevaarlijk gen en toch fit en monter rond te lopen. Reken maar dat u veel bewondering zult oogsten in uw vriendenkring.

Dit gaat grote veranderingen geven in de poliklinische zorg. Nu zien we personen met de vraag of ze risico lopen op één ziekte die in hun familie voorkomt. Dat is meestal goed te overzien. Binnenkort komt die persoon met in de hand de resultaten van een test waarbij 10 risicogenen voor het ontstaan van een spierziekte zijn gevonden. Om te voorspellen of hij of zij morgen, over 5 jaar of helemaal géén risico loopt ook daadwerkelijk een spierziekte te ontwikkelen is het dus zeer belangrijk om het klinisch spectrum van de spierziekten te kennen.

Epidemiologie en kosten

Er zijn dus niet alleen veel verschillende spierziekten. Eén en dezelfde spierziekte presenteert zich vaak ook in verschillende gedaantes. Een taai biefstuk lijkt net een slecht bereide kotelet. Het kan dan helpen om wat getallen te kennen over het vóórkomen van spierziekten in Nederland.

Statistisch gezien mag slechts 5% van u consequent als vegetariër worden aangeduid. Dat betekent dat 95% van u regelmatig vlees eet. Eigenlijk bent u dus allen in zekere mate deskundig op het gebied van spieren. Het doet mij deugd dat we vandaag dus met zoveel deskundigen bij elkaar zijn. Collega's die werken aan zogenaamd veel voorkomende ziekten grappen wel eens dat er in het veld van de spierziekten meer onderzoekers zijn, dan patiënten met één bepaalde aandoening.

Als we alleen de deskundigheid van de vegetariërs in twijfel trekken, zou men daar wel eens gelijk in kunnen hebben. Inderdaad zijn sommige spierziekte zo zeldzaam dat de patiënten in Nederland op één hand te tellen zijn. Echter, wat dacht u van 300 patiënten met Becker spierdystrofie, 500 jongens met Duchenne spierdystrofie en een kleine 2.000 patiënten met myasthenia gravis.² Alleen in Nederland. Het zou hier aardig vol zitten als ze allemaal waren gekomen.

We kunnen de lijst van ziekten nog veel langer maken. In totaal zijn er zijn al 600 verschillende spierziekten bekend.³

Een recent literatuuronderzoek vanuit Nijmegen naar het vóórkomen van 30 spierziekten kwam op 30.000 patiënten met één van deze aandoeningen in Nederland.⁴

Een inventarisatie van het ISNO liet zien dat alleen al in de zeven academische neuromusculaire centra in Nederland in 2010 samen 7.000 nieuwe patiënten met een spierziekte waren gezien. Als we uitgaan van een gemiddelde levensverwachting van 30 jaar betekent dit meer dan 200.000 patiënten in Nederland. We moeten bedenken dat het gros van deze aandoeningen chronisch is. Dat wil zeggen dat ze niet meer overgaan.

Recent hebben we in het kader van een initiatief van de Europese Unie met vertegenwoordigers uit diverse landen

getracht om de economische impact van spierziekten in kaart te brengen. Altijd een heikele zaak. Betrouwbare gegevens over het vóórkomen is slechts voor een deel van de aandoeningen te vinden. Gezondheidseconomen hebben berekend dat een patiënt met myasthenia gravis 15.000 euro per jaar kost, waarvan 12.000 euro medische kosten en 3.000 door verlies van productiviteit en sociale uitkeringen.⁵ De genoemde 2.000 myasthenie patiënten leveren zo voor Nederland een kostenplaatje op van 30 miljoen per jaar. En dan blijkt myasthenie nog een van de goedkopere ziekten.

De spierziekte FSHD is goed voor 26.000 euro per patiënt per jaar, ALS voor 36.000 en het Guillain-Barré syndroom spant de kroon met 63.000 euro per patiënt per jaar.

Een andere manier om de kosten te schatten is om te kijken naar de PGB, het Persoonsgebonden Budget. Dit is een Nederlandse uitvinding om zorg op maat te leveren, die door de bezuinigingen helaas aan zijn eigen succes ten onder dreigt te gaan. Men heeft blijkbaar gesignaleerd dat de gehele vrijwillige mantelzorg ineens zwaar betaald werk is geworden. Hier passen eigenlijk wel wat "kracht"-termen. Er zal best een of andere oppas-oma of -opa zijn die ten onrechte wat extra grijpstuivers weet te bemachtigen, maar dat mag toch geen reden zijn om patiënten met een spierziekte in de kou te laten staan. Nu nog krijgen zeker 130.000 mensen een zak geld en regelen hun eigen zorg.⁶ Voor een patiënt met een ernstig invaliderende spierdystrofie, zit het bedrag rond de 60.000 euro per jaar. Zoals een moeder met twee kinderen met Duchenne spierdystrofie zei: "Ik zit net onder de Balkenende norm". Voordat u haar benijdt om een riant inkomen bedenk dan dat er 5 fulltimers nodig zijn om 24 uur per dag zorg te waarborgen voor haar twee kinderen met ademhalingsondersteuning, en dan hebben we het nog niet over het papierwerk, de sociale lasten en privacy aspecten. Toch zijn patiënten enthousiast. Het biedt mensen met een ernstige spierziekte de mogelijkheid om thuis zorg op maat te krijgen, in plaats van opname in een verpleeghuis.

U hebt hopelijk begrepen dat spierziekten, zowel qua aantal, als qua kosten voor de gezondheidszorg, onze aandacht meer dan waard zijn.

Myasthenie en Duchenne

We hadden al besproken dat spierziekten kunnen berusten op een stoornis in de zenuw of op een stoornis in de spier zelf. Er is nog een mogelijkheid. Er is een groep spierziekten van de overgang tussen die zenuw en de spier. Vergelijkt u dit maar met de fitting van een lamp. De snoer kan goed zijn, maar bij een los draadje in de fitting krijgt de lamp toch geen stroom. Deze aandoeningen heten samen myasthenie.

In Leiden concentreren we ons onderzoek op de myasthenie en op ziekten van de spier zelf, en dan met name op Duchenne spierdystrofie.

Myasthenia gravis

Bij myasthenia gravis, de meest voorkomende vorm van myasthenie, zijn ook de gelaatsspieren verzwakt. Dat is een grotere handicap dan het op het eerste gezicht lijkt. Communiceren doen we slechts deels door middel van woorden. De mimiek speelt een belangrijke rol. Voor een goed gesprek moet men elkaar in de ogen kunnen kijken. Dan helpt het niet als de ogen half dicht hangen of verlamde oogspieren hinderlijk dubbelzien veroorzaken.

U kent de reclame van de man die na bezoek aan de plastisch chirurg met een strak en uitdrukingsloos gezicht rechtstreeks bij Holland Casino binnenloopt om zijn slag te slaan bij een potje blufpoker.

Dat zou nog een voordeel kunnen zijn voor een myastheniepatiënt, maar verder is de lol er snel af. Met name als de zwakte zich verder uitbreidt en ook de spraak- en slikspieren verlamd raken. Vlak na een periode van rust gaat het meestal nog wel, maar bij myasthenie worden de spieren door het gebruik steeds zwakker. Aan het begin van een polikliniekbezoek kan de patiënt zich nog redelijk verstaanbaar maken, maar aan het eind lijkt het alsof hij of zij een paar flinke borrels opheeft.

Het kan nog erger. Bij driekwart van de patiënten met Myasthenia Gravis is de zwakte “gegeneraliseerd”. Daarmee wordt bedoeld dat de zwakte zich uitbreidt tot de overige spieren, zoals die van armen en benen. Tien procent van de myastheniepatiënten heeft de vervelende ervaring dat ook de ademhalingsspieren te zwak worden, waardoor ze op een intensive care tijdelijk beademd moeten worden.

Gelaatsspieren zijn al veel langer onderwerp van studie. Rond 1850 probeerde de neuroloog Duchenne in Parijs met elektrische stimulatie bij proefpersonen bepaalde gelaatsexpressies op te roepen. Hij ontdekte dat bij een uitdrukking van oprechte blijdschap niet alleen de mondhoeken bewegen, maar ook de spieren rondom de ogen. Vandaar dat een oprechte glimlach nog steeds wel wordt aangeduid als een “Duchenne glimlach”.

Duchenne spierdystrofie

Duchenne is echter veel bekende geworden door de ziekte die zijn naam draagt. De ziekte van Duchenne is het klassieke voorbeeld van een spierdystrofie die op jonge leeftijd begint en waarbij vooral jongens zijn aangedaan. De spieren worden in de loop van jaren afgebroken en vervangen door vet en bindweefsel. In een latere fase van de ziekte verdwijnen ze vervolgens helemaal. De gelaatsspieren zijn hierbij niet aangedaan. In het casino valt voor deze jongens dus niet veel eer te behalen. Het is echter de vraag of ze daar ooit binnenlopen. Tegen de tijd dat ze meerderjarig zijn en mogen aanschuiven zijn ze vrijwel zonder uitzondering rolstoelgebonden. De grootste groep van de jongens met deze spierziekte verliezen het vermogen om zelfstandig te lopen tussen hun 10^e en 12^e jaar. Helaas raken vervolgens ook de armspieren in het proces betrokken, zodat je op een gegeven moment zelfs moeite kost om eten naar je mond te brengen of aan je neus te krabben. Het wordt dan dus ook een hele opgave om bij de roulette je inzet op het juiste cijfer te krijgen. Als de ziekte verder gaat vervormt de wervelkolom, zodat deze bij een deel van de patiënten met een staaf vastgezet moet worden.

Tot slot raken bij deze aandoening ook de ademhalingsspieren betrokken. In tegenstelling tot myasthenia is dat bij deze aandoening niet voorbijgaand. Gemiddeld raken Nederlandse jongens op hun achttiende afhankelijk van enige vorm van ademhalingsondersteuning.⁷ Tot slot is je hart ook een spier. Hoewel het hartspierweefsel door zijn bijzondere structuur niet bij alle spierziekten is betrokken, hebben jongens met Duchenne spierdystrofie dit geluk niet. Het grootste deel overlijdt helaas nog steeds voor dat ze de leeftijd van 30 jaar hebben bereikt aan hart- of ademhalingsproblemen.

U hebt nu hopelijk een beeld hoe een patiënt met myasthenie of Duchenne spierdystrofie zich in de kliniek presenteert.

Ik spreek hier over zeldzame aandoeningen. Toch blijkt myasthenie uiteen te vallen in aparte subgroepen, die met enige oefening klinisch goed herkenbaar zijn.

MuSK myasthenia gravis

Bij één vorm van myasthenie komen antistoffen voor die tegen het MuSK eiwit zijn gericht. MuSK speelt geen rol bij de signaaloverdracht tussen de zenuw en de spier, maar is wel essentieel voor de organisatie. MuSK zorgt ervoor dat de gloeilamp de juiste maat fitting heeft, zodat je de spier als het ware goed op het lichtnet kunt aansluiten. Bij myasthenie met MuSK antistoffen blijken vooral de spieren aangedaan die u gebruikt om te spreken en te slikken. Dat is net weer iets anders dan bij de klassieke vorm van myasthenia gravis die ik daarnet beschreef.

We hebben aanwijzingen gevonden dat bij deze patiënten ook een andere klasse antistoffen een rol speelt dan bij de klassieke vorm van myasthenia gravis.⁸ Stelt u zich antistoffen maar even voor als muggen. Als muggen u aanvallen zijn het de vrouwtjes die steken, mannetjes muggen houden zich daar niet mee bezig. Dus hoe groter het aandeel vrouwtjes muggen in de ruimte, hoe meer u geprikt zal worden.

Bij de gewone myasthenie zijn het de type 1 antistoffen die de problemen veroorzaken, net als de vrouwtjes muggen.

Er is ook een type 4 antistof, die als inactief wordt gezien, en ontsteking eerder remt dan bevordert. De groep van Marc De Baets in Maastricht heeft daar mooi onderzoek naar gedaan. In het LUMC kregen wij door samenwerking met Silvere van der Maarel en Rinse Klooster de beschikking over een kolom die menselijke type 4 antistoffen kan zuiveren. We kunnen nu de type 1 en 4 apart testen. Dit doen we weer samen met Jaap Plomp die beschikt over een unieke electrofysiologische testbatterij.

De resultaten zien er zeer hoopvol uit. We hopen aan te tonen dat bij deze vorm van myasthenia gravis de type 4 antistoffen verantwoordelijk zijn voor de schade aan de spieren en niet de type 1 antistof. We willen dus graag bewijzen dat bij sommige muggestammen de mannetjes meer steken dan de vrouwtjes. Dat zal de inzichten in de immunologische rol van deze type 4 moleculen drastisch doen veranderen.

Myasthenie met MuSK antistoffen is óók bijzondere omdat er bij deze ziekte snel atrofie van de aangedane spieren optreedt. De spieren worden dus snel heel dun. Het lijkt erop dat de spier een groeifactor moet ontberen. Als we er achter komen hoe de antistoffen de spier doen slinken, weten we waarschijnlijk ook hoe we de spier kunnen laten groeien. U begrijpt dat dat niet alleen interessant is voor patiënten met MuSK myasthenia gravis, maar voor een veel grotere groep spierpatiënten.

Lambert-Eaton myasthen syndroom

Een tweede vorm van myasthenie is het Lambert-Eaton myasthen syndroom, kortweg LEMS.

Patiënten met deze aandoening hebben dubbelpetch. Ze hebben niet alleen last van een spierziekte, ze hebben ook nog 50% kans op een kwaadaardige longtumor. Iedereen wil dan natuurlijk zo snel mogelijk weten waar hij of zij aan toe is. We hebben dan ook ons best gedaan om een bloedtest te maken, die onderscheid kan maken tussen de personen met en zonder kanker.

Samen met Bart Roep vonden we een relatie met HLA genen.

Met collega's in het buitenland vonden we een rol voor SOX antistoffen.

Het was ons echter óók opgevallen dat de patiënten met LEMS én longkanker veel sneller spierzwakte ontwikkelden dan patiënten zonder kanker.

Uiteindelijk hebben we al die informatie over genen, antilichamen en kliniek bij elkaar gezet en statistisch geanalyseerd. We waren aangenaam verast toen bleek dat de klinische kenmerken op zichzelf al voldoende waren om de aanwezigheid van longkanker te voorspellen. Aanvullend bloedonderzoek was niet nodig. Een groot voordeel is dat deze zogenaamde DELTA-P score is dat het al bepaald kan worden bij het eerste bezoek van de patiënt. De score onderscheidt personen met een kans kleiner dan 3% en hen bij wie de kans vrijwel 100% is dat er een longkanker aanwezig is.⁹

Dus ondanks de inzet van veel “genomics” en “metabolomics”, bleken de “clinical-omics” uiteindelijk de klus alléén te kunnen klaren. Weer een voorbeeld van de kracht van gedetailleerd klinisch onderzoek.

Het International Rare Disease Research Consortium heeft dit onderkend. Deze samenwerking tussen de Europese Commissie en het Amerikaanse National Institute of Health is in april van dit jaar is gestart. Een van de eerste aanbevelingen is “deep clinical phenotyping”. Het kan niet anders of deze term is geïnspireerd door de genetische nomenclature, waar men spreekt van “deep gene sequencing”. Ze bedoelen dus eigenlijk dat we ondanks de weelde aan technische mogelijkheden gewoon goed naar de patiënt moeten kijken. Maar die boodschap is voor u natuurlijk een open deur.

Oorzaak Duchenne

Stoornissen ter hoogte van de spier-zenuw overgang kennen dus opvallend verschillende klinische beelden. Hoe zit dat dan bij de spierdystrofie.

Bij spierdystrofie spelen voor zover bekend antistoffen geen rol. Duchenne spierdystrofie wordt per definitie veroorzaakt door een genetische fout in één gen. Dat is het dystrofinegen.

Je zou in dit geval mogen verwachten dat er maar één en dezelfde klinische presentatie is. Het hangt echter sterk af van waar het gen kapot is. Twee grote groepen vallen direct op. Bij jongens met Duchenne is de beschadiging zodanig dat er helemaal géén dystrofine geproduceerd kan worden. Deze jongens hebben een ernstige, progressieve spierzwakte, zoals ik al heb besproken.

Bij Becker spierdystrofie kan er wel dystrofine worden gemaakt, maar is de hoeveelheid en kwaliteit onvoldoende. Dit wordt beschouwd als de milde vorm van de ziekte, maar de variatie in de mate van spierzwakte is erg groot. De een zit met 20 jaar in een rolstoel, de ander is al 80 jaar en heeft alleen wat spierkrampen.

Het onderzoek in Leiden richt zich vooral op het ontwikkelen van een therapie. In tegenstelling tot myasthenie is er voor de Duchenne en andere vormen van spierdystrofie nog geen effectieve therapie voor handen.

Therapie voor Duchenne spierdystrofie

In 2004 raakte ik betrokken bij het onderzoek naar Duchenne spierdystrofie. De genetica groep van Gert Jan van Ommen, Judith van Deutekom en Annemieke Aartsma, was toen al jaren bezig om een therapie voor Duchenne te ontwikkelen. Die nieuwe therapie maakt gebruik van antisense moleculen. Dat werkt als volgt. Stel alle toehoorders hier in het midden van de zaal vormen een genetische code. Een gen bestaat uit vele bouwstenen die de code bevatten voor onze eiwitten. Om de code goed af te lezen moeten er geen gaten in zitten. Als rij 5 nu voor de helft leeg zou zijn, zit daar dus een gat in de code. Het is net als bij Domino Day. Tijdens het bouwen laten ze op verschillende plaatsen nog wat dominostenen weg, zodat het signaal daar niet kan passeren. Bij de productie van het eiwit zal de cel daar dus vastlopen. Er wordt geen eiwit gemaakt. Antisense moleculen kunnen dit repareren. Niet door de rest van rij 5 op te vullen, maar door de overige personen van rij 5 de zaal uit te zetten. Nu is de vijfde rij helemaal leeg en kunnen we ook de bank verwijderen. Vervolgens sluit nu rij 4 aan bij rij 6 en de code kan weer verder lopen. Antisense therapie maakt

het gat dus groter, maar doordat de code weer aansluit kan er vervolgens wel een product gemaakt worden, waar dat eerder niet mogelijk was. Dat betekent natuurlijk ook dat het nieuwe product niet optimaal is. Het eiwit is wat kleiner dan bedoeld en de jongens met Duchenne zijn dan ook niet helemaal genezen. In feite zorgt deze therapie ervoor dat de ernstige Duchenne spierdystrofie verandert in de mildere vorm, in Becker dystrofie.

De eerste klinische test vond plaats in slechts vier jongens. Deze kregen één injectie met het nieuwe medicijn in een spier van het onderbeen. De medisch-ethische commissie kon een controlebiopsie uit het andere niet-behandelde been niet toestaan. Gelukkig was een vergelijking ook niet nodig. Bij alle vier de jongens hadden vrijwel alle spiervezels in het spierbiopt dystrofine gemaakt. Het komt niet vaak voor dat een onderzoek bij maar vier patiënten zonder controles op het hoogste nivo wordt gepubliceerd.¹⁰

Inmiddels is ook aangetoond dat bij een injectie onder de buik huid het medicijn zich door het hele lichaam verspreid en de spieren weet te bereiken.¹¹ Op dit moment loopt een grote internationale studie die moet aantonen dat er niet alleen dystrofine gemaakt wordt in de spier, maar dat dit ook een functioneel positief effect heeft. Er wordt gemeten of het lopen van de jongens verbetert, als uiting van behoud of zelfs verbetering van spierkracht.

Het zijn erg spannende tijden. Als dit medicijn werkt, is het een echte doorbraak in de behandeling. Dit medicijn is echter maar effectief voor 15% van de jongens met Duchenne. Dat komt om dat niet alle jongens met Duchenne hetzelfde foutje in hun gen hebben. Dit nieuwe medicijn is gemaakt omdat men de genetische code precies kent en grijpt aan op een specifieke plaats in het gen. Het is een schoolvoorbeeld genoemd van “personalized medicine”, “medicijn-op-maat”. De eerste trial werd gedaan door een klein biotech bedrijf uit Leiden, mede gesteund door een toegewijde patiëntenvereniging, het Duchenne Parent Project. Inmiddels is het bedrijf flink

gegroeid en dat is ook nodig, want je kunt uitrekenen dat er zeker 10 verschillende antisense medicijnen nodig zijn om 70% van de jongens met Duchenne te helpen.

Hoe nu verder?

Er is grote behoefte aan gedegen klinische data die nauwkeurig het beloop laten zien, niet alleen van de ziekte Duchenne in het algemeen, maar juist ook van de subgroepen. In het ideale geval worden alle jongens al jarenlang gevolgd voordat ze deelnemen aan een trial. Het wordt dan veel eenvoudiger om te zien of toediening van een medicijn het beloop van de ziekte ineens verandert. De patiënt wordt min of meer zijn eigen controle. Daarvoor is wel noodzakelijk dat de klinische controles bij iedere jongen met Duchenne op dezelfde gestandaardiseerde manier gebeuren. Het neuromusculaire veld in Nederland is goed georganiseerd, maar een dergelijke vergaande harmonisatie blijft een grote uitdaging. Sinds 2007 komt iedereen die geïnteresseerd is in Duchenne en Becker spierdystrofie tweemaal per jaar bij elkaar om ideeën en vorderingen van onderzoek uit te wisselen. We hebben dit overleg “All Against Duchenne in the Netherlands” genoemd, kortweg ALADIN. Uiteraard hopen we met zijn allen de wonderlamp te vinden en u mag raden wat we dan wensen.

Ten tweede willen we graag betere uitkomstmaten. Om te weten of een medicijn werkt moeten we een verandering kunnen meten. De spieren in ons lichaam verschillen echter sterk van elkaar en zullen dus ook niet allemaal hetzelfde reageren op een therapie. Een spierbiopt geeft slechts informatie over een heel klein stukje. Daarom zoeken we samen met Hermien Kan en Marc van Buchem van de afdeling radiologie met MRI naar verschillen tussen de spieren van jongens met Duchenne spierdystrofie. De nieuwste en krachtigste MRI scanners die in het LUMC ter beschikking staan kunnen zeer fraaie plaatjes maken van de spieren, waarop vervetting, afname van spiervezels en zelfs de stofwisseling in detail bestudeerd kunnen worden. Deze MRI plaatjes zullen hopelijk laten zien hoe de spier heeft gereageerd. Dat spaart

niet alleen een spierbiopt uit, maar geeft ook informatie over een veel groter deel van de spieren.

Samenwerking en ISNO

De resultaten van het onderzoek dat ik heb geschetst en de plannen voor de toekomst zijn sterk afhankelijk van de samenwerkingsverbanden die zich in de loop van de jaren hebben gevormd. Het is geweldig om te zien hoeveel enthousiaste en betrokken collega's er in het LUMC werken, zowel in de kliniek als in het laboratorium. Ook buiten het LUMC waardeer ik de samenwerking in het neuromusculaire veld zeer. Deze samenwerkingsverbanden hebben twee opvallende kenmerken:

Ze berusten vaak op enthousiasme van enkele personen en ze laten zich moeilijk plannen.

Ik heb momenteel de eer om voorzitter te zijn van het ISNO, een organisatie waarin zowel de neurologen, genetici, revalidatie artsen, de patiëntenvereniging VSN en het PBF vertegenwoordigd zijn. Het ISNO coördineert verschillende neuromusculaire initiatieven, waaronder de jaarlijks Boerhaave cursus, de website, een fellowship om jaarlijks één neuromyoloog op te leiden en een Jaarprijs om het beste artikel van afgelopen jaar in het zonnetje te zetten. Daarnaast loopt al sinds 1972 de Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub. Hier komen Nederlandse en Vlaamse clinici en onderzoekers uit het neuromusculaire veld twee keer per jaar bij elkaar om onderzoeksresultaten, voorstellen en casuïstiek te bespreken.

Sinds kort is dit alles gekoppeld aan de Werkgroep Neuromusculaire ziekten van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Bijeenkomsten worden nu bij een nog groter publiek onder de aandacht gebracht. Het Prinses Beatrix Fonds speelt bij dit alles een belangrijke rol door organisatorische en financiële steun, bijvoorbeeld in de persoon van Ellen Sterrenburg die een zeer waardevolle ondersteuning levert voor het ISNO.

Aan de naam ISNO is niet direct te zien dat het hier over

spierziekten gaat. De 'T' heeft niets te maken met internationale uitstraling, en de 'S' staat niet voor spieren. Wat het wel betekent kunt u lezen op de website www.isno.nl.

Er wordt momenteel hard gewerkt om na te gaan of we de Stichting ISNO in een nieuw jasje moeten steken en hoe dat er dan uit moet zien. Ik hoop dat u de resultaten daarvan binnenkort zult kunnen bewonderen. Samenwerken is steeds een sterke troef geweest in spierziektenland en zal dat hopelijk ook blijven.

Dankwoord

Tot slot een woord van dank.

Het is een eer en een uitdaging om opgeleid te zijn aan de jongste universiteit van dit land en nu als hoogleraar te werken aan de oudste universiteit. Op deze weg ben ik veel personen tegengekomen die mij hebben onderwezen, geïnspireerd, geholpen of gesteund. Ik denk bijvoorbeeld aan mijn promotor prof. Van Breda Vriesman, een Maastrichtse oud-Leidenaar. Ik hoop dat ik op mijn beurt weer anderen zal kunnen helpen om dat prachtige vak van de Neurologie, en met name de Neuromusculaire Ziekten, in optima forma uit te kunnen oefenen.

Ik ben het bestuur van het Prinses Beatrix Fonds zeer erkentelijk dat zij deze leerstoel mogelijk maken. Ik hoop dat we de komende jaren samen met alle Neuromusculaire Centra in Nederland de spierziekten een duidelijk gezicht kunnen geven. Het zal de zorg én onderzoek naar spierziekten nog beter maken.

Mijnheer de rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, Voorzitter en leden van de Raad van bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik hoop dat de nieuwe ordening binnen het wetenschappelijk onderzoek geen beperking zal vormen voor de vele mogelijkheden tot samenwerking binnen het LUMC en de Universiteit. Of het nu thema, profileringsgebied, of focusgroep gaat heten, uiteindelijk gaat het om de mensen.

Hooggeleerde Roos, beste Raymund. Ik waardeer het zeer dat jij me altijd de ruimte hebt gegeven om de Neuromusculaire Ziekten in Leiden naar eigen inzicht in te richten. Ik dank je voor de steun en het vertrouwen in de afgelopen jaren.

Hooggeleerde Wintzen, beste Axel. Vijftien jaar geleden ging jij me voor als hoogleraar Neuromusculaire Ziekten in Leiden. Je hebt het kritisch observeren tot kunst verheven en weet bij elk antwoord een nieuwe vraag te bedenken. Ik ben je zeer erkentelijk voor onze uiterst leerzame samenwerking.

Beste collegae stafleden. Dankzij jullie heb ik me direct vanaf het begin helemaal thuis gevoeld in Leiden. Ons Neurologie team kent verschillende talenten en vormt samen een krachtige groep met vele mogelijkheden. Ik wil jullie hartelijk danken voor de steun en samenwerking en hoop dat we die nog vele jaren kunnen voortzetten.

Arts-assistenten, verpleging, physician-assistants, polikliniekverpleegkundigen, secretariaat en overige medewerkers van de afdeling Neurologie. Alleen al deze opsomming geeft aan hoe divers van samenstelling onze afdeling Neurologie is. Het is een uitdaging om samen steeds weer nieuwe zorgpaden en andere wegen te vinden om ons werk te verbeteren. Ik wil jullie allen van harte danken voor de plezierige samenwerking en kijk graag met jullie naar de verdere toekomst.

Alle neuromusculaire collegae buiten het LUMC wil ik hartelijk danken voor hun samenwerking. Als het waar is dat neurologen over het algemeen aardige mensen zijn, dan geldt dat zeker voor de neuromusculaire collegae.

Beste promovendi, jullie bijdragen aan het onderzoek zijn van grote waarde. Ik bewonder jullie creativiteit en doorzettingsvermogen en prijs me gelukkig dat ik met zo'n ploeg mag samenwerken.

Beste patiënten, ik ben onder de indruk van de veerkracht en het incasseringsvermogen waarmee velen van u met hun ziekte omgaan. Ik stel het zeer op prijs dat u zo ruimhartig bereid bent om met allerlei onderzoeken mee te doen. Ook als ze niet direct u zelf ten goede komen.

Beste studenten. Het is nu dé tijd om voor de neuromusculaire aandoeningen te kiezen. Daar liggen boeiende en interessante uitdagingen te wachten. De laatste jaren hebben we maar aan drie ziekten gewerkt, terwijl er nog honderden wachten. Geen boeiender vak dan de spieren.

Ik ben blij en trots dat mijn ouders, Ank, Kim, Anna en Joost, deze voordracht vandaag bijwonen. Daar hoeven verder geen woorden bij.

Tot slot,

Ik heb benadrukt dat het klinisch onderzoek van de patiënt een onmisbare schakel is in de samenwerking met de fundamentele wetenschap. Je zou het als volgt kunnen samenvatten: "Geen techniek zonder kliniek".

Hopelijk denkt u dus niet: "Het was vandaag vlees noch vis", want u weet nu "Het is allemaal spier".

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 "I'm fine; I'm just waiting for my disease": The new and growing class of presymptomatic patients. Kwon JM, Steiner RD. *Neurology*. 2011 Aug 9; 77(6): 522-3.
- 2 Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M, Willems LNA, Brahim JJ, Putter H, Wintzen AR, Verschuuren JJ. The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol* (2003) 250 : 698-701.
- 3 Neuromusculaire Ziekten. De Visser M, Vermeulen M, Wokke JHJ. ISBN10 9063484097
- 4 The epidemiology of neuromuscular disorders in the literature: findings between the gaps. Deenen JCW, Verschuuren JJGM, Verbeek ALM, Van Engelen BGM. In preparation.
- 5 Cost of Disorders of the Brain in Europe 2010. Study conducted under the auspices of the European Brain Council. Gustavsson A, et al.; CDBE2010 Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Oct 21; (10): 718-79.
- 6 Brief Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in antwoord op kamervragen persoonsgebonden budget. Staatssecretaris mw. drs. M.L.L.E. Veldhuijzen van Zanten-Hyllner. 14 december 2010. www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2010/12/14/antwoorden-kamervragen-pgb.html
- 7 18 jaar ervaring met chronische beademing bij patiënten met spierdystrofie van Duchenne. Meinesz AF, Bladder G, Goorhuis JF, Fock JM, Staal-Schreinemachers AL, Zijlstra JG, Wijkstra PJ. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007 Aug 18; 151(33): 1830-3.
- 8 Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. Niks EH, Van Leeuwen Y, Leite MI, Dekker FW, Wintzen AR, Wirtz PW, Vincent A, Van Tol MJ, Jol-van der Zijde CM, Verschuuren JJ. *J Neuroimmunol*. 2008 Mar; 195(1-2): 151-6.
- 9 Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW, Hilton-Jones D, Klooster R, Willcox N, Potman M, Sillevs Smitt PA, Kuks JB, Roep BO, Vincent A, Van der Maarel SM, Van Dijk JG, Lang B, Verschuuren JJ. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1; 29(7): 902-8.
- 10 Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. Van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, Frankhuizen WS, Aartsma-Rus A, Bremmer-Bout M, Den Dunnen JT, Koop K, Van der Kooi AJ, Goemans NM, De Kimpe SJ, Ekhardt PF, Venneker EH, Platenburg GJ, Verschuuren JJ, Van Ommen GJ. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27; 357(26): 2677-86.
- 11 Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. Goemans NM, Tulinius M, Van den Akker JT, Burm BE, Ekhardt PF, Heuvelmans N, Holling T, Janson AA, Platenburg GJ, Sipkens JA, Sitsen JM, Aartsma-Rus A, Van Ommen GJ, Buyse G, Darin N, Verschuuren JJ, Campion GV, De Kimpe SJ, Van Deutekom JC. *N Engl J Med*. 2011 Apr 21; 364(16): 1513-22.

PROF. DR. JAN J.G.M. VERSCHUUREN



- 1989 Promotie Universiteit Maastricht. “Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis. Antibodies, idiotypes and anti-idiotypes”. Promoter prof. dr. P.J.C. van Breda Vriesman, co-promotor dr. M.H. De Baets
- 1994 Neuroloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht. Opleiders: prof. dr. P. van der Lugt, dr. C. Höweler, prof. dr. J. Troost
- 1994 NWO Talent Stipendium, Research fellow, Afd. Neurologie, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA, hoofd prof. dr. J.B. Posner
- 1995 Immunoloog. SMBWO geregistreerd.
- 1995 Neuroloog, Afd. Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, hoofd prof. dr. R.A.C. Roos
- 2010 Bijzonder hoogleraar, leerstoel “Neuromusculaire Ziekten”, Universiteit Leiden, vanwege het Prinses Beatrix Fonds

Een oogspier verschilt bijna net zoveel van een kuitspier, als de lever van een nier.

Dit fascinerende gegeven wordt vaak te weinig benadrukt. Het betekent namelijk dat de verschillen tussen spierziekten duidelijk zichtbaar gemaakt kunnen worden door gedegen klinisch onderzoek van de functies van de verschillende spieren. Er zijn in totaal ongeveer 600 verschillende spierziekten en wel 200.000 mensen in Nederland die hier last van hebben. Veel spierziekten zijn chronisch en brengen hoge kosten met zich mee, zowel voor de gezondheidszorg als maatschappij.

Het onderwerp van deze leerstoel is “Neuromusculaire Ziekten”. Met deze term worden alle aandoeningen bedoeld die het normaal functioneren van de spieren verstoren. Dit zijn aandoeningen van de spieren zelf, óf van de zenuwen die de spieren verbinden met het centrale zenuwstelsel, óf van de overgang tussen zenuw en spier. De onderzoeksgroep van Jan Verschuuren concentreert zich vooral op aandoeningen van de spier zelf en op stoornissen in de zenuw-spier overgang. Bij Duchenne en Becker spierdystrofie is het spierweefsel zelf aangedaan. Bij diverse vormen van myasthenia is de functie van de overgang tussen zenuw en spier verstoord. Het onderzoek richt zich op het beter begrijpen van de pathofysiologie en het ontwikkelen van therapieën.

