

Amyotrofische laterale sclerose

Amyotrofische laterale sclerose is één van de meest ernstige en invaliderende aandoeningen van het zenuwstelsel. De ziekte leidt tot progressieve zwakte van spieren in armen, benen, aangezicht, mond en romp. Het begin is sluimerend met zwakte in een hand of voet of met onduidelijk spreken. De zwakte neemt toe en patiënten overlijden door zwakte van de ademhalingsspieren gemiddeld 3 jaar na de eerste verschijnselen. In Nederland krijgen per jaar ongeveer 400 mensen de diagnose amyotrofische laterale sclerose te horen. Er is geen diagnostische test voor deze neuromusculaire aandoening; de diagnose wordt gesteld op basis van uitsluiting van ziekten die op amyotrofische laterale sclerose lijken. Er is slechts 1 medicament dat de ziekte enigszins remt: riluzole. De behandeling is derhalve vooral gericht op ondersteunende en levenskwaliteitverhogende maatregelen.

Veldink JH, Weikamp J, Schelhaas HJ, Berg LH van den. Amyotrofische laterale sclerose. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2010; 117: 380-382
 doi: 10.5177/ntvt.2010.08.10122

Inleiding

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is één van de meest ernstige en invaliderende aandoeningen van het zenuwstelsel. ALS leidt tot progressieve zwakte van spieren in armen, benen, aangezicht en romp doordat de motorische zenuwcellen in het ruggenmerg, de hersenstam en de hersenen langzaam afsterven. ALS kan bij iedereen op volwassen leeftijd ontstaan. Het begin is sluimerend met zwakte in een hand of voet of met onduidelijk spreken. De zwakte neemt toe en breidt zich uiteindelijk uit naar alle dwarsgestreepte spieren. De mate van progressie is vrijwel lineair. Patiënten overlijden door zwakte van de ademhalingsspieren gemiddeld 3 jaar na de eerste verschijnselen. Slechts 20% van de patiënten leeft langer dan 5 jaar. Andere functies van het zenuwstelsel blijven bij de meeste patiënten gedurende de ziekte vrijwel volledig intact. In zeldzame gevallen is er een combinatie van ALS met frontotemporale dementie. Bij 5-10% van de patiënten komt ALS in de familie voor, meestal met een autosomaal dominante overerving. Als ALS niet in de familie voorkomt, betreft het de sporadische vorm van ALS. Klinisch zijn familiale en sporadische ALS vrijwel niet van elkaar te onderscheiden.

Uit recent onderzoek in verschillende landen bleek dat de incidentie van ALS ongeveer 2-3 per 100.000 patiënten bedroeg (Beghi et al, 2007). Dit houdt in dat elk jaar bij ongeveer 300 tot 450 mensen in Nederland de diagnose ALS wordt gesteld. ALS komt in de hele wereld met dezelfde frequentie voor. In Nederland is het een relatief onbekende ziekte, terwijl het aantal nieuwe patiënten per jaar vergelijkbaar is met veel andere chronische neurologische ziekten, bijvoorbeeld multipale sclerose. Dit komt doordat

mensen met ALS korter leven, waardoor er minder patiënten zijn. De prevalentie is ongeveer 1.000-1.500 patiënten. Vooral onder de leeftijd van 40 jaar komt ALS vaker bij mannen voor dan bij vrouwen (4 : 1).

Oorzaak

Bij de familiale vorm van ALS is een afwijkend gen de oorzaak. Een mutatie in het gen superoxide dismutase 1 komt in het buitenland bij 20% van de patiënten met familiale ALS voor, maar in Nederland wordt deze mutatie slechts in minder dan 1% van de gevallen gezien. Tot op heden zijn er bij families met ALS meer dan 120 mutaties in het gen gevonden. Een transgene muis met het gemuteerde humane gen ontwikkelt dezelfde symptomen en pathologie als patiënten met ALS. Deze muis wordt gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak en behandeling van ALS. Recent zijn ook mutaties in andere genen gevonden bij familiale ALS, maar die betreffen samen slechts enkele procenten van alle familiale ALS-patiënten. Wel leidt dit tot nieuwe en mogelijk betere modellen voor de ziekte.

De oorzaak van de meest voorkomende vorm van ALS, de sporadische, is grotendeels onbekend. Er zijn aanwijzingen dat verschillende ziektemechanismen een rol spelen in de pathofysiologie van progressieve degeneratie van de motorische neuronen. Deze ziektemechanismen zijn glutamaat-gemedieerde excitotoxiciteit, disfunctie van mitochondriën, ontstekingsverschijnselen in het zenuwstelsel, apoptose, oxidatieve stress, abnormale eiwitaggregaten, gestoord axonaal transport en auto-immuunprocessen.

Het algemene idee is dat ALS een multifactoriële ziekte is. Dat betekent dat afwijkingen in verschillende genen samen met omgevingsfactoren, bijvoorbeeld leefwijze, voedingspatroon, virus, beroep, medicijngebruik of blootstelling aan giftige stoffen, tot de ziekte kunnen leiden.

Kennis van de specifieke genetische risicofactoren en de externe factoren is nodig om de ziektemechanismen van ALS te ontrafelen. Dat kan leiden tot ontwikkeling van een nieuwe behandeling enerzijds en het vermijden van risicofactoren voor de ziekte anderzijds. Recent is ontdekt dat het gen UNC13A een rol lijkt te spelen (Van Es et al, 2009). Dit gen is betrokken bij de presynaptische uitstoot van neurotransmitters, onder andere glutamaat. Een defect hierin lijkt te passen in de huidige inzichten omtrent het ziekteproces bij ALS.

Primaire laterale sclerose en progressieve spinale musculaire atrofie zijn evenals ALS-aandoeningen van de motorische neuronen, maar bij deze aandoeningen zijn respectievelijk alleen de centrale of perifere motorische neuronen aangedaan. Beide aandoeningen kunnen in een later stadium overgaan in ALS (Visser et al, 2007; Brugman et al, 2009).

Diagnostiek

De diagnose ALS heeft grote consequenties. Deze diagnose is, door de variabiliteit in presentatie en de afwezigheid van een specifieke diagnostische test, niet altijd met zekerheid te stellen. Deze onzekerheid komt tot uitdrukking in de El Escorial-criteria, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen een mogelijke, een waarschijnlijke en een zekere diagnose (Brooks et al, 2000). Deze indeling is aanvankelijk voor toepassing bij wetenschappelijk onderzoek gemaakt, maar biedt in de dagelijkse klinische praktijk ook een goed houvast, al is een patiënt niet gebaat bij een mogelijke of waarschijnlijke diagnose. Omdat zowel 'mogelijk' als 'waarschijnlijk' volgens de El Escorial-criteria in grote mate voorspellend zijn voor een door middel van pathologisch onderzoek bewezen ALS kan hiermee – mits alle andere ziekten zijn uitgesloten – wel degelijk met zekerheid de diagnose ALS worden gesteld (Chaudhuri et al, 1995).

Volgens de El Escorial-criteria is het voor het stellen van de diagnose ALS noodzakelijk dat er symptomen zijn van een aandoening van zowel de centrale als van de perifere motorische neuronen en dat de symptomen progressief zijn. Symptomen van een aandoening van de centrale motorische neuronen zijn onder andere hyperreflexie, verhoogde spierspanning, pathologische reflexen en dwanghuilen. Symptomen van een aandoening van de perifere motorische neuronen zijn onder andere atrofie, fasciculaties (spiertrillingen) en uitgebreide zwakte. Het lichaam is hierbij onderverdeeld in 4 regio's; bulbaire (hoofd, hals), cervicaal (armen), thoracaal (thorax, abdomen) en lumbosacraal (benen). In klinisch niet-aangedane spieren kan neurofysiologisch onderzoek aanwijzingen geven voor subklinische schade aan de perifere motorische neuronen (combinatie van denervatie en reïnnervatie) en zo de waarschijnlijkheid van ALS vergroten.

Waar de El Escorial-criteria de mate van zekerheid over de diagnose aangeven, worden binnen de criteria weer verschillende varianten van ALS onderscheiden, onder meer het ALS-plussyndroom. Bij het ALS-plussyndroom heeft een patiënt de klinische verschijnselen van waarschijnlijke of zekere ALS, maar zijn er tevens andere neurologische verschijnselen als dementie, extrapiramidale verschijnselen, autonome stoornissen, gevoelstoornissen of cerebellaire degeneratie.

Tot slot wordt ook de groep van ALS-mimics als een variant beschouwd. Dit zijn aandoeningen die qua klinische presentatie sterk op ALS kunnen lijken, maar waarbij het gaat om een andere pathofysiologie en dus ook een andere ziekte. Het herkennen van deze groep is van groot belang omdat de prognose vaak veel gunstiger is in vergelijking met ALS.

Behandeling

ALS is een progressieve en dodelijke ziekte. Omdat er nog geen medicamenten zijn die ALS genezen of de achteruitgang kunnen stoppen, is goede zorg, verstrekking van hulpmiddelen en begeleiding voor de patiënt en zijn geliefden het belangrijkste dat patiënten kan worden geboden. Riluzole (2 dd, 50 mg) is het enige medicament waarvan een gunstig effect op het beloop van ALS is bewezen (Bensimon et al, 1994).

Enkele grote placebocontroleerde onderzoeken lieten

Medisch

zien dat ALS-patiënten die riluzole gebruikten langer leefden dan de patiënten in de placebogroep. Het medicament verlengt de overleving gemiddeld met 3 tot 6 maanden. Er zijn aanwijzingen dat er een beter effect is als riluzole in een vroeg stadium van de ziekte wordt gegeven. Omdat leverfunctiestoornissen en leukopenie zijn beschreven na medicatie met riluzole dient men na het starten van de medicatie 1 keer per maand en daarna gedurende 1 jaar elke 3 maanden de leverfunctiewaarden en het bloedbeeld te controleren. Bijwerkingen als misselijkheid en lusteloosheid treden meestal op in de eerste weken na aanvang, zijn in de meeste gevallen van voorbijgaande aard en zijn zelden een reden om te stoppen met de medicatie. Nieuwe geneesmiddelen, in combinatie met riluzole, zullen de komende jaren moeten worden ontwikkeld.

De behandeling bestaat momenteel dus voornamelijk uit symptomatische en ondersteunende maatregelen. Het doel van de symptomatische behandeling is het optimaliseren van de levenskwaliteit en het niveau van functioneren van de patiënt en zijn verzorgenden. Al in een vroeg stadium moet voorlichting worden gegeven over de beschikbare hulpmiddelen, zoals orthesen of een aangepaste rolstoel met een bediening die in de loop van de tijd verder kan worden aangepast. Ook in het woonhuis of de werkomgeving van de patiënt moeten aanpassingen worden gerealiseerd.

Spierkrampen kunnen een vroeg en hinderlijk symptoom zijn, vooral als ze optreden voor het slapen. Gezonde mensen hebben vaak krampen in kuitspieren, voetspieren en hamstrings. Bij ALS-patiënten treden ook vaak krampen op in andere spieren, bijvoorbeeld handspieren, halsspieren en tong. In de loop van de ziekte nemen de krampen vaak geleidelijk af. Er zijn geen medicamenten die spierkramp kunnen tegengaan. Men kan alleen instructies geven hoe te handelen bij spierkramp.

Spasticiteit in de ledematen kan de oorzaak zijn van veel ongemak. Het functioneren wordt vaak negatief beïnvloed door pijn, beperkte mobiliteit van gewrichten, problemen bij houdingsveranderingen of problemen bij de verzorging. In de loop van de ziekte nemen de symptomen van degeneratie van de centrale motorische neuronen vaak af ten gevolge van de progressie van de degeneratie van de perifere motorische neuronen. Naast fysiotherapie is medicatie met bijvoorbeeld lioresal en tizanidine mogelijk.

Bij articulatie- en slikstoornissen is een belangrijke taak weggelegd voor een logopedist. Problemen bij spreken kunnen ontstaan door een verlaagde vitale longcapaciteit met een beperkt volume voor langere zinnen en luider spreken, door dysartrie ten gevolge van zwakte en spasticiteit in de orofaryngeale spieren en door een combinatie van deze 2 problemen. Een grote beperking voor de spraakverstaanbaarheid is de nasaliteit veroorzaakt door de verminderde/afwezige heffing van het palatum molle. Er zijn enkele patiënten die met succes een palatumheffer gebruiken ter vermindering van luchtverlies door de neus.

Onderzoek naar acceptatie van middelen die de communicatie ondersteunen, liet zien dat sociale interactie (zelf initiatief kunnen hebben in een gesprek) even belangrijk is als het regelen van wensen en zorg. Veel patiënten hebben



Afb. 1. De patiënt probeert de tong uit te steken. Door atrofie van de tong lukt dit nauwelijks.

de neiging zich te onttrekken aan gesprekken en hun partner/verzorgende het woord te laten doen. Maar gebleken is dat de verminderde communicatie een negatieve rol speelt in de levenskwaliteit. Door de patiënt vroeg te betrekken en te informeren over alternatieve mogelijkheden raakt hij of zij meer gewend aan deze mogelijkheden en worden keuzes vaker op tijd gemaakt.

Zwakte en spasticiteit van de bulbaire spieren leidt naast een spraakprobleem ook tot een slikprobleem (afb. 1). De orale fase van de slikreflex is verstoord door de orofaciale zwakte en een vertraagde slikinzet. De faryngeale slikreflex is inefficiënt door een beperkte elevatie van de larynx en een kortere opening van de bovenste slokdarmsfincter. Hierdoor bestaat een groot risico op aspiratie van vocht en voeding en dat kan leiden tot een aspiratiepneumonie. Voor patiënten die problemen hebben met kauwen is een mogelijkheid om toch veilig orale voeding tot zich te nemen het aanpassen van de consistentie van de voeding. Bij toenemende slikproblemen en een gewichtsverlies van meer dan 10% in 6 maanden of in geval van recidiverende luchtweginfecties is een voedingssonde geïndiceerd. Dit kan een percutane endoscopische gastrotomie zijn (PEG-sonde) of een percutane radiologische gastrotomie (PRG-sonde). Door de slikproblemen en de vaak open mond kan een klacht over speekselverlies ontstaan. Er is dan sprake van een onvermogen om het speeksel adequaat te transporteren en door te slikken en niet zozeer van verhoogde speekselproductie. De klacht van het speekselverlies wordt meestal afgemeten aan het aantal tissues dat wordt gebruikt. Behandeling is geïndiceerd als de patiënt aangeeft er last van te hebben. De behandelmogelijkheden zijn amitriptyline 3 dd 10 mg of 1-2 dd 25 mg. Als alternatieven worden scopolaminepleisters gebruikt en atropinedruppels sublinguaal. Verder zijn mogelijk een draagbaar afzuigapparaat, bestraling van de speekselklier beiderzijds met een lage dosis snelle elektronen en botuline-injecties in de speekselklieren. Ook speekselverlies leidt tot een kans op aspiratie en het vergroot tevens het risico van orofaciale infecties. Een bijwerking van de behandelingen om de speekselproductie te verminderen kan een droge mond of taaier speeksel zijn. Daarnaast kunnen ook non-invasieve beademing, sondevoeding en mondademen voor een droge mond zorgen.

Medisch

Praktijkconclusie

ALS is een ernstige en fatale ziekte waarvoor wel degelijk belangrijke behandelmogelijkheden zijn om de levenskwaliteit van patiënten en hun geliefden zo lang mogelijk te waarborgen. Hieronder valt ook goede mondzorg. Goede mondzorg is ook noodzakelijk om aspiratie van orale plaque te voorkomen. Momenteel vindt veel wetenschappelijk onderzoek plaats naar de oorzaak/oorzaken van de ziekte. De verwachting is dat dit nieuwe behandelmogelijkheden zal opleveren.

Literatuur

- * Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Logroscino G; SLALOM Group. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology* 2007; 68: 141-145.
- * Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 585-591.
- * Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000; 1: 293-299.
- * Brugman F, Veldink JH, Franssen H, et al. Differentiation of hereditary spastic paraparesis from primary lateral sclerosis in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Arch Neurol* 2009; 66: 509-514.
- * Chaudhuri KR, Crump S, al-Sarraj S, Anderson V, Cavanagh J, Leigh PN. The validation of El Escorial criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1995; 129 (Suppl.): 11-12.
- * Es MA van, Veldink JH, Saris CG, et al. Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2009; 41: 1083-1087.
- * Visser J, Berg-Vos RM van den, Franssen H, et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol* 2007; 64: 522-528.

Summary

Amyotrophic lateral sclerosis

Amyotrophic lateral sclerosis is one of the most severe and disabling diseases of the nervous system. Amyotrophic lateral sclerosis leads to the progressive weakening of the muscles in the arms, legs, face, mouth and trunk. The onset of the disease is insidious, starting with weakness in the hands or feet or with slurred speech. The weakness worsens and patients pass away as a result of weakness of the respiratory muscles on average within 3 years of the onset of the disease. In the Netherlands, approximately 400 patients are diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis every year. There is no diagnostic test for this neuro-muscular disease; the diagnosis is established by excluding other disorders that resemble amyotrophic lateral sclerosis. Only one drug is able to inhibit the progression of the disease to any extent: riluzole. Treatment, therefore, is mainly focused on supportive measures and those which enhance the quality of life optimally.

Bron

J.H. Veldink^{1,3}, J. Weikamp^{2,3}, H.J. Schelhaas^{2,3}, L.H. van den Berg^{1,3}
 Uit ¹de afdeling Neurologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht,
²de afdeling Neurologie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud
 en ³het ALS Centrum Nederland
 Datum van acceptatie: 15 april 2010
 Adres: J.H. Veldink, UMC Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht
 j.h.veldink@umcutrecht.nl