

University of Groningen

Myoclonus

Zutt, Rodi

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Zutt, R. (2018). *Myoclonus: A diagnostic challenge*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

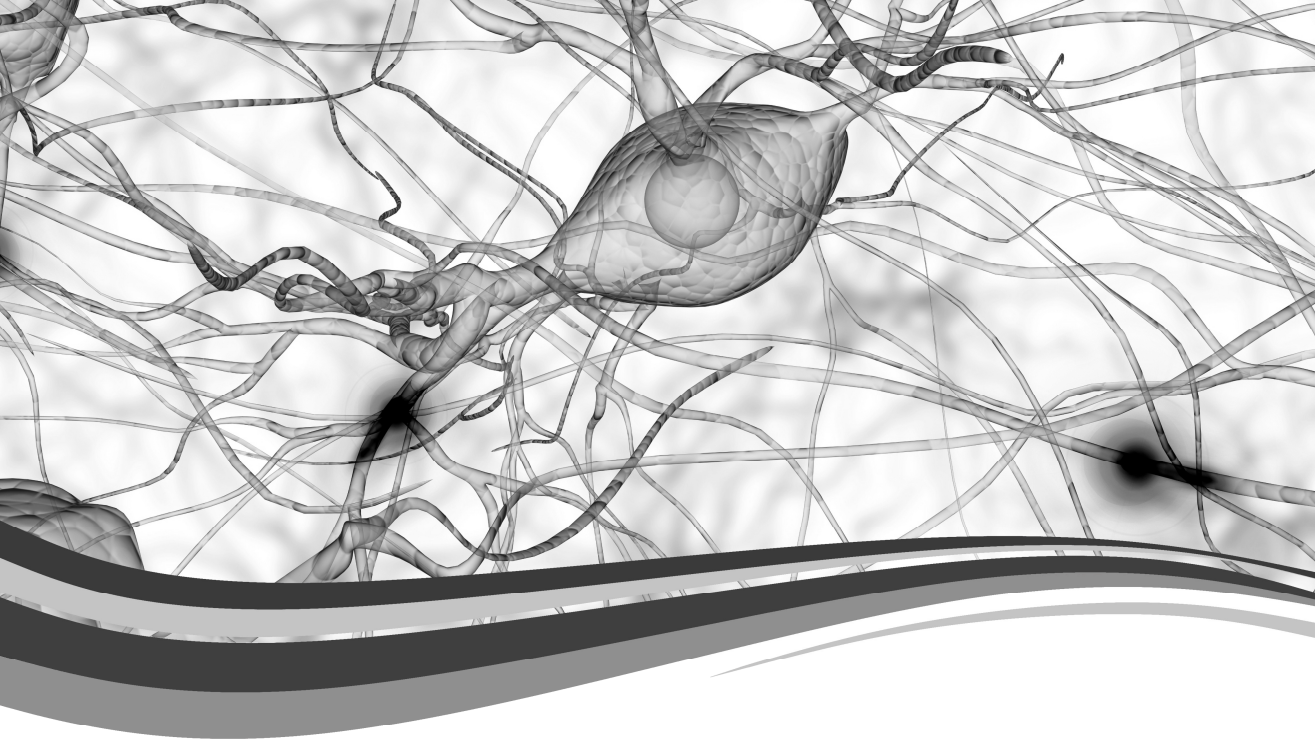
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Chapter 9 Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Myoclonus is een frequent voorkomende hyperkinetische bewegingsstoornis die wordt gekenmerkt door spierschokken (*positieve myoclonus*) en / of het kortdurend wegvallen van de spiertonus (*negatieve myoclonus*). De klinische presentatie van myoclonus is heel divers. De schokken kunnen in één of meerdere lichaamsdelen optreden of gegeneraliseerd zijn. Myoclonus kan optreden in het gelaat, de nek, romp en de ledematen. Het kan in rust of juist bij actie optreden en wel of niet stimulusgevoelig zijn. Over het algemeen belemmert myoclonus patiënten ernstig in hun dagelijks functioneren, zoals bij eten / drinken, schrijven en lopen.

Myoclonus heeft vele oorzaken, zowel verworven als genetisch. Voor het vaststellen van de onderliggende oorzaak en het bepalen van de juiste behandeling is het belangrijk myoclonus te herkennen en te onderscheiden van andere bewegingsstoornissen zoals bijvoorbeeld tremor en chorea. Na het herkennen kan myoclonus op basis van een anatomische classificatie worden ingedeeld in subtypes, i.e. naar de plaats in het zenuwstelsel waar de schokken ontstaan. Dit zijn corticale (hersenschors), subcorticale (diepe hersenkernen / hersenstam), spinale (ruggenmerg) en perifere (zenuwen / spieren) myoclonus. Daarnaast kunnen schokken ook een uiting zijn van een functionele (psychogene) stoornis. Door myoclonus op basis van de anatomische classificatie te groeperen kan diagnostiek gericht ingezet worden. In eerste instantie worden de verworven oorzaken uitgesloten. Daarna kan erfelijkheidsonderzoek plaatsvinden naar het snelgroeiend aantal genetische oorzaken dat met myoclonus geassocieerd is (>100). Gelukkig zijn de mogelijkheden in het diagnostisch onderzoek naar een genetische oorzaak de laatste jaren sterk toegenomen. Zo kunnen nu, met behulp van nieuwe technieken zoals het zogenaamde 'next generation sequencing' (NGS) alle potentiële genetische oorzaken in één keer worden getest. Het vaststellen van de onderliggende aandoening is belangrijk voor het inschatten van de behandeling, de prognose en, bij een erfelijke aandoening, voor genetische counseling voor de patiënt en zijn of haar familie.

Het doel van dit proefschrift is om verschillende facetten van het diagnostisch proces bij patiënten met myoclonus te onderzoeken en te optimaliseren. In hoofdstuk 2 wordt een nieuw diagnostisch algoritme beschreven voor patiënten met myoclonus, waarbij na een goede klinische beoordeling (het fenotyperen), wordt toegewerkt naar NGS als belangrijke laatste diagnostische

stap. Hoofdstuk 3 focust op de motorische verschijnselen van een speciale vorm van subcorticale myoclonus, Myoclonus-Dystonie, in patiënten met en zonder de veelvoorkomende mutatie in het *SGCE* gen. Naast het motor fenotype, is er de laatste jaren steeds meer belangstelling voor niet-motorische verschijnselen bij patiënten met bewegingsstoornissen. In hoofdstuk 4 wordt onderzocht wat het onderscheidend vermogen is van de niet-motorische symptomen angst, depressie en de kwaliteit van leven tussen functionele spierschokken en corticale myoclonus.

In het tweede deel van het proefschrift wordt de waarde van het klinisch neurofysiologisch (KNF) onderzoek onderzocht in het diagnosticeren en classificeren van myoclonus en het anatomisch subtype. Ondanks het feit dat de KNF-technieken al vele jaren worden toegepast in de klinische praktijk is er weinig bekend over de sensitiviteit en specificiteit van de verschillende neurofysiologische testen. In hoofdstuk 5 en 6 wordt de waarde van de bestaande KNF-technieken onderzocht. In hoofdstuk 7 wordt het proefschrift afgesloten met de evaluatie van een nieuwe neurofysiologische techniek genaamd 'Event-related EEG desynchronization' (ERD), in het diagnosticeren van functionele spierschokken.

9.1 Klinische diagnostiek myoclonus

Hoofdstuk 2 beschrijft een nieuw diagnostisch algoritme dat bestaat uit een acht-stappenplan, waarbij eerst een nauwkeurige fenotypering van myoclonus wordt uitgevoerd. Daarna wordt de focus gericht op het vaststellen van de oorzaak. Eerst wordt gekeken of er sprake is van een verworven en vaak behandelbare oorzaak voor myoclonus. Indien na deze stappen geen diagnose is gesteld, wordt NGS ingezet in de zoektocht naar een genetische oorzaak.

Het is belangrijk voor klinici om zich te realiseren dat niet alle erfelijke aandoeningen met routine NGS kunnen worden geïdentificeerd. Mutaties in het mitochondrieel DNA (mtDNA) bij mitochondriële ziekten, structurele DNA-veranderingen en mutaties in niet coderende delen van genen (intronen) worden gemist en onderzoek naar dit soort mutaties vereist andere diagnostische testen.

Het is de verwachting dat, door het systematisch toepassen van het nieuwe algoritme in combinatie met de mogelijkheden van NGS, de diagnostische opbrengst in patiënten met myoclonus zal stijgen. NGS heeft namelijk zijn

meerwaarde voor de klinische praktijk al reeds bewezen in andere heterogene neurologische aandoeningen zoals epilepsie en dystonie.

In **hoofdstuk 2A** wordt de toepassing van NGS geïllustreerd aan de hand van een atypische presentatie van een patiënt met een Progressieve Myoclonus Epilepsie waarbij de genetische diagnose 'Ziekte van Lafora' is vastgesteld.

In **hoofdstuk 3** wordt onderzocht of op grond van nauwkeurig fenotyperen van de motorische symptomen patiënten met Myoclonus-Dystonie met en zonder een *SGCE* mutatie kunnen worden onderscheiden. Myoclonus-Dystonie is een autosomaal-dominant overervend (subcorticaal) myoclonus syndroom dat wordt gekenmerkt door het ontstaan van myoclonus en dystonie op jonge leeftijd. Bij ongeveer de helft van de patiënten met dit klinisch syndroom wordt een mutatie in het *SGCE* gen gevonden. In het onderzochte Myoclonus-Dystonie cohort (19 patiënten met een mutatie in het *SGCE* gen en 20 patiënten zonder mutatie) bleek dat de aanwezigheid van dystonie van de romp en het samen voorkomen van dystonie en myoclonus in hetzelfde lichaamsdeel voorspellend is voor de afwezigheid van een mutatie in het *SGCE* gen. Het onderzoek laat zien dat het nauwkeurig klinisch fenotyperen richting kan geven aan het inzetten van het genetisch onderzoek.

Naast het adequaat diagnosticeren van de motorische verschijnselen vormen niet-motorische-verschijnselen, zoals angst, depressie, pijn, slaap en vermoeidheid, een steeds belangrijker onderdeel van het bewegingsstoornissen fenotype. In dit kader is in **hoofdstuk 4** onderzocht of de aanwezigheid van de niet-motorische symptomen angst / depressie en / of de kwaliteit van leven gebruikt kan worden om onderscheid te maken tussen functionele spierschokken (n=16) en organische corticale myoclonus (CM=23). Psychiatrische klachten worden vaak meer verwacht in functionele bewegingsstoornissen, echter in dit onderzoek, was het aantal patiënten met klachten van depressie en angst hoog in beide groepen zonder dat er sprake was van een significant verschil. Ook was de beperking in kwaliteit van leven niet verschillend tussen beide groepen. Een andere interessante uitkomst van deze studie is dat pijn de enige onderscheidende factor was tussen beide groepen en significant vaker voorkwam in patiënten met functionele spierschokken.

9.2 Neurofysiologische diagnostiek myoclonus

In Nederland wordt in de klinische praktijk veel gebruik gemaakt van een video-polymyografie voor het vaststellen van hyperkinetische bewegingsstoornissen. Geavanceerde KNF-technieken, zoals back-averaging en coherentie analyse, zijn beschikbaar in de meeste gespecialiseerde bewegingsstoornissen centra. De sensitiviteit en specificiteit van deze KNF-onderzoeken in het detecteren en classificeren van myoclonus zijn grotendeels onbekend. In **hoofdstuk 5** wordt de correlatie onderzocht tussen het klinisch fenotyperen en de resultaten van KNF-onderzoeken in een retrospectief onderzoek bestaande uit 119 patiënten die werden verwezen met de klinische diagnose 'myoclonus' voor een video-polymyografie. In het merendeel van de patiënten werd de klinische diagnose 'myoclonus' met KNF bevestigd (88/119 (74%)), daarentegen was er slechts in 49 patiënten (56%) bevestiging van het anatomisch myoclonus subtype. In de totale groep kwam in overeenstemming met de literatuur corticale myoclonus frequent voor, maar zeer opvallend was dat er bij vrijwel de helft van de patiënten (47%) sprake was van functionele spierschokken. Corticale myoclonus werd klinisch gekenmerkt door het ontstaan van spierschokken op jonge leeftijd, betrokkenheid van het gelaat en verergering van myoclonus tijdens actie. Functionele spierschokken karakteriseerden zich door een acuut begin, verergering van spierschokken in een liggende houding en de aanwezigheid van een uitlokkende gebeurtenis (o.a. ongeval, sterfte familielid, optreden van pijn) voorafgaand aan het ontstaan van de spierschokken.

In **hoofdstuk 6** is de waarde van KNF-onderzoeken in het diagnosticeren van myoclonus en het anatomische subtype getoetst in een prospectief studie-cohort. In totaal zijn 72 patiënten met een initieel klinische diagnose 'myoclonus' geïnccludeerd. In vergelijking met de retrospectieve studie was er een nog grotere overeenstemming in de diagnose van myoclonus (60/72 (91%)) tussen klinici en KNF-resultaten. In het vaststellen van het anatomische subtype kwamen de resultaten overeen met de retrospectieve studie (47% overeenstemming). KNF-onderzoek had de grootste toegevoegde waarde bij 1) het onderscheiden van corticale en subcorticale myoclonus in patiënten met multifocale myoclonus. 2) het vaststellen van het myoclonus subtype bij patiënten met meerdere bewegingsstoornissen (o.a. dystonie), en 3) het diagnosticeren van functionele spierschokken.

De resultaten van zowel de retrospectieve als de prospectieve studie benadrukken de waarde van de KNF-onderzoeken in patiënten met myoclonus. Vooral het vaststellen van het anatomische myoclonus subtype wordt in ongeveer de helft van de gevallen verricht op basis van de uitslagen van de KNF.

In **hoofdstuk 7** wordt een nieuwe neurofysiologische marker voor functionele spierschokken onderzocht: de aanwezigheid van desynchronisatie in de brede (13-45 Hz) bèta band. Recente studies laten zien dat dit een potentiële elektrofysiologische marker is voor functionele propriospinale myoclonus en psychogene non-epileptische aanvallen (PNES). In de studie werd onderzocht of de aanwezigheid van deze 'Event related desynchronization' (ERD) in combinatie met een gekwantificeerde Bereitschaftspotentiaal (BP) ingezet kan worden ter verbetering van het diagnostisch proces voor patiënten met functionele spierschokken.

In deze studie (functionele spierschokken n=29, corticale myoclonus n=16) was de ERD op groepslevel significant groter in patiënten met functionele spierschokken in vergelijking met corticale myoclonus ($p < 0.001$). In acht extra patiënten (53%) kon op basis van het ERD-patroon elektrofysiologisch de diagnose functionele spierschokken worden vastgesteld. De combinatie van ERD en een gekwantificeerde BP verhoogt de KNF-sensitiviteit van 47% naar 80% met behoud van een 100% specificiteit in patiënten met functionele spierschokken.

Deze resultaten ondersteunen de bruikbaarheid van ERD als nieuwe neurofysiologische marker in de klinische praktijk en impliceren dat de KNF-techniek niet alleen kan worden ingezet in de twee specifiek onderzochte functionele stoornissen maar toepasbaar is in allerlei verschijningsvormen van functionele spierschokken.

9.3 Toekomstperspectieven

Het gebruik van NGS zal leiden tot een groei van nieuwe ziektegenen geassocieerd met myoclonus. Daarnaast presenteren bekende genetische myoclonus syndromen zich met nieuwe klinische fenotypen. De toename van de met myoclonus geassocieerde genen zal meer inzicht geven in de onderliggende pathofysiologie en mogelijk leiden tot gerichtere behandel mogelijkheden.

Naast de enorme potenties leidt het gebruik van NGS ook tot nieuwe uitdagingen. De uitkomsten van NGS moeten adequaat worden gefilterd en de pathogeniciteit van een gevonden variant moet worden beoordeeld. Vooral varianten in genen die als “unknown or uncertain significance” geduid worden zullen bij een toename van het gebruik van NGS steeds vaker de conclusie van het diagnostisch onderzoek zijn. Het is hierbij de taak van de clinicus om het klinisch fenotype in deze patiënten, zowel motorisch als niet-motorisch, zorgvuldig in kaart te brengen zodat in de toekomst wel een uitspraak gedaan kan worden over het causale verband tussen de gevonden variant en de ziekte. Daarnaast blijft het zorgvuldig klinisch fenotyperen essentieel voor het creëren van homogene patiëntengroepen om het onderzoek naar nieuwe ziektegenen te faciliteren.

Video-polymyografie en de geavanceerde KNF-onderzoeken (back-averaging en coherentie analyse) hebben hun waarde getoond bij het diagnosticeren van myoclonus en het vaststellen van het anatomische subtype. Echter, op dit moment is het niet mogelijk in alle casus met zekerheid het subtype elektrofysiologisch vast te stellen en daarom is het belangrijk de KNF-technieken en elektrofysiologische criteria voor de verschillende myoclonus subtypen te blijven ontwikkelen. Naar verwachting kan de techniek van ERD op korte termijn worden geïmplementeerd in de klinische praktijk.

Vereenvoudiging van de beschikbare softwarepakketten kan er voor zorgen dat de geavanceerde KNF-technieken breder toepasbaar worden voor de klinische praktijk.

Samenvattend biedt dit proefschrift een nieuw diagnostische aanpak voor patiënten met myoclonus. Het beschrijft de uitdagingen en het belang van het nauwkeurig klinisch fenotyperen van zowel motorische als niet-motorische symptomen en de classificatie van het anatomisch myoclonus subtype. Het klinisch neurofysiologisch onderzoek heeft een belangrijke toegevoegde waarde naast de klinische beoordeling in de (sub)classificatie van myoclonus.

