

## **Universitair Medisch Centrum Utrecht**

Achtergronden en belangrijkste resultaten van het onderzoek naar  
primaire laterale sclerose (PLS) 2002 t/m 2008

### PLS achtergronden

PLS is een aandoening van de centrale motorische zenuwcellen, waardoor problemen kunnen ontstaan in de benen en armen (stijfheid, vaardigheidsverlies, krachtsverlies), soms ook in het hoofd-halsgebied (spraakproblemen, soms ook ontremd lachen en/of huilen). Ook kunnen blaasproblemen voorkomen (spastische blaas). Meestal nemen de verschijnselen in de loop van de tijd geleidelijk toe. De diagnose PLS wordt gesteld door andere oorzaken van een stoornis van de centrale motorische zenuwcellen uit te sluiten. De oorzaak van PLS is onbekend. PLS is niet erfelijk, echter niet altijd is met volledige zekerheid uit te sluiten dat het toch gaat om een vorm van de (erfelijke) ziekte 'hereditaire spastische paraparese (HSP)', ook wel de ziekten van Striunpell genoemd, ook als er geen andere familieleden met dezelfde klachten zijn. Er is geen behandeling bekend die het voortschrijden van de ziekte kan afremmen of stoppen. Behandeling bestaat uit het zo goed mogelijk bestrijden van de klachten, waarbij de revalidatie-arts een belangrijke rol speelt.

### **Het onderzoek naar PLS in Nederland**

#### ***Doelstellingen en methoden***

Doelstellingen van het onderzoek waren (1) het beschrijven van de ziekteverschijnselen en het ziektebeloop van een grote groep mensen met PLS, (2) het bestuderen van de relatie tussen PLS en ALS en tussen PLS en HSP/de ziekte van Strumpell, en (3) het bestuderen van het effect van riluzole (Rilutek©) op het ziektebeloop van PLS.

Tussen november 2002 en maart 2005 zijn met behulp van neurologen in heel Nederland en de VSN mogelijke kandidaten gezocht voor dit onderzoek. Alle deelnemers aan het onderzoek werden zover mogelijk gedurende 3 jaar gevolgd door middel van controle-bezoeken. Meer dan 100 mensen hebben deelgenomen aan deze studie.

#### ***Resultaten na het eerste bezoek***

Na het eerste bezoek viel al op dat er grote verschillen waren tussen deelnemende mensen met PLS: er waren grote verschillen in beginleeftijd (18 tot 78 jaar), in de verdeling van de ziekteverschijnselen over het lichaam en in het verloop hiervan in de tijd. Er was een vrij grote groep mensen, bijna de helft, bij wie de verschijnselen zich beperkten tot de benen, ook na vele jaren. Bij anderen hadden de verschijnselen zich na verloop van tijd ook uitgebreid naar de armen (ca. 20%) en/of naar de

spraak (ca. 35%). Asymmetrie van de klachten bleek niet zeldzaam, er waren zelfs meerdere mensen bij wie de verschijnselen ook na vele jaren zich volledig beperkten tot een zijde van het lichaam. Klachten van de blaas kwamen voor bij ruim een derde van de mensen, evenveel bij mannen als bij vrouwen. De ernst en de snelheid van het ontstaan van beperkingen in het dagelijks functioneren was erg uiteenlopend.

### ***DNA onderzoek***

In de begintijd van het onderzoek werd DNA onderzoek mogelijk naar enkele vormen van HSP/de ziekte van Strumpell. Een deel van de mensen bleek op basis van DNA onderzoek HSP/de ziekte van Strumpell te hebben in plaats van PLS. Er werden bij deze personen mutaties gevonden in het spastine-gen (SPG4) of in het paraplegine-gen (SPG7), twee belangrijke vormen van HSP. Er zijn nog vele andere (meestal zeldzamere) vormen van de ziekte van Strumpell/HSP (genaamd SPG1 t/m SPG45), maar voor de meeste andere vormen is momenteel nog geen DNA test beschikbaar. De mensen bij wie op basis van dit DNA onderzoek de diagnose HSP werd gesteld hadden klachten in alleen de benen, of ten hoogste ook in de armen, maar nooit van de spraak. Er is ook DNA onderzoek verricht naar het alsine-gen (ALS2). Mutaties in dit gen veroorzaken een erfelijke vorm van PLS en ALS, die op zeer jonge leeftijd begint (voor het 2<sup>e</sup> levensjaar). Er werden bij deelnemers van het Nederlandse onderzoek geen mutaties gevonden. Alsine/ALS2-mutaties lijken dus geen oorzaak te zijn van PLS op volwassen leeftijd.

### ***Resultaten vervolgonderzoek***

De hierna volgende gegevens betreffen 89 mensen met PLS (15 mensen met HSP op basis van het DNA onderzoek werden hierbij buiten beschouwing gelaten). Het percentage mensen met alleen klachten in de benen nam tijdens het vervolgonderzoek af van 39% naar 30%, het percentage mensen met klachten in de armen en de benen van 17% naar 15% en het percentage mensen met betrokkenheid van de spraak nam toe van 44% naar 55%.

Tijdens het vervolg onderzoek werd bij nog eens 2 mensen de diagnose HSP/ziekte van Strumpell gesteld, omdat een familielid vergelijkbare klachten ontwikkelde. Ook deze mensen hadden alleen klachten in de benen of ten hoogste ook van de armen. Een andere patient ontwikkelde enkele bijkomende neurologische verschijnselen, waardoor de (zeldzame) diagnose cortico-basale degeneratie (CBD) werd gesteld.

Zeven mensen met PLS gingen tijdens het vervolgonderzoek voldoen aan de criteria voor de diagnose ALS. Drie van deze 7 mensen met een korte ziekteduur (<4 jaar) bij het begin van de studie ontwikkelden een typische snel progressieve vorm van ALS en overleden binnen 4 jaar na het ontstaan van de eerste klachten. De 4 mensen die bij het begin van de studie al een langere ziekteduur hadden (>\_4 jaar) hielden veelal een langzame achteruitgang en 3 van hen waren op de laatste peildatum

(december 2008) nog in leven met een lange ziekteduur (10 tot 16 j aar na het ontstaan van de eerste klachten).

Vier patiënten ontwikkelden bijkomende verschijnselen van andere neurologische ziekten (PLS `plus'). Een PLS patiënt kreeg frontotemporale dementie, een vorm van dementie waarvan bekend is dat deze ook bij een klein deel van de mensen met ALS kan optreden. Drie andere mensen ontwikkelden parkinson-achtige verschijnselen naast de PLS.

De achteruitgang van het functioneren gedurende het vervolgonderzoek was relatief sneller bij de groep mensen die bij het begin van het onderzoek nog maar kort klachten hadden (<4 jaar). Ook het aantal overledenen was het hoogst in deze groep. In totaal zijn tot de laatste peildatum (december 2008) 19 mensen overleden, waarvan 15 gerelateerd aan de neurologische aandoening: aan ALS of aan complicaties bij vergevorderde PLS (vaak door een combinatie van factoren, zoals slechte conditie, immobiliteit, bijkomende longontsteking of andere bijkomende ziekte). Voorspellende factoren voor een relatief snellere achteruitgang en een hogere kans op overlijden tijdens het vervolgonderzoek waren een nog korte ziekteduur bij het begin van de studie (<4 jaar) en een reeds relatief snelle achteruitgang voorafgaand aan de studie.

### ***Onderzoek naar het effect van riluzole (Rilutek®)***

Een deel van de deelnemers aan het onderzoek heeft ook deelgenomen aan het onderzoek met het geneesmiddel riluzole (Rilutek) dat bij mensen met ALS de voortgang van de ziekte enigszins vertraagt. De belangrijkste uitkomst van deze trial is dat het gebruik van Rilutek veilig lijkt bij PLS (geen ernstige bijwerkingen), maar dat een gunstig effect op het verloop van de ziekte helaas niet kon worden aangetoond.

### ***Gevolgen voor de praktijk***

Op basis van de resultaten van het onderzoek blijkt het verstandig om bij een ziekteduur korter dan 4 jaar voorzichtig te zijn met de diagnose PLS, omdat het beloop nog relatief snel kan zijn en overgang naar een typische snel progressieve vorm van ALS nog mogelijk is. Verder blijkt dat het zinvol is om patiënten met PLS onder te verdelen in groepen: (1) mensen met betrokkenheid van de spraak, (2) mensen met verschijnselen in alleen armen en benen en (3) mensen met alleen verschijnselen in de benen. Vooral in groep (3) en in mindere mate in groep (2) is het onderscheid met HSP/Strumpell met minder zekerheid te maken.

*Mensen die hebben deelgenomen aan het onderzoek met Rilutek, en op basis van loting Rilutek voorgeschreven hebben gekregen, kunnen stoppen met het gebruik hiervan, tenzij hun behandelend neuroloog op dit moment een speciale reden (buiten het onderzoek) heeft om voortzetten van Rilutek te adviseren.*

## **Na dit onderzoek...**

De bedoeling is dat de resultaten van het onderzoek een basis vormen voor verder onderzoek naar PLS. Inmiddels worden concrete plannen gemaakt voor verder onderzoek naar risicofactoren voor het krijgen van PLS (erfelijke factoren en omgevingsfactoren) door een nieuwe arts-onderzoeker van de afdeling Neurologie van het UMC Utrecht.

Waarschijnlijk zijn grotere aantallen patiënten nodig, waarvoor internationale samenwerking zal worden gezocht. Op dit moment kunnen mensen met PLS in Nederland ook nog steeds deelnemen aan het PAN-onderzoek: de "prospectieve ALS-studie Nederland". Het PAN-onderzoek is een landelijke database ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek voor mensen met o.a. ALS, PLS en PSMA. Het PAN-onderzoek bestaat uit het invullen van vragenlijsten en eenmalige bloedafname. Aanmelden kan via internet ([www.als-centrum.nl](http://www.als-centrum.nl)).

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.