

13 OCT. 1994

Het begon bij Duchenne

AFSCHEIDSCOLLEGE VAN
PROF. DR H.F.M. BUSCH

instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg
Erasmus Universiteit Rotterdam
Postbus 1738, 3000 DR ROTTERDAM

Rede EUR
1994
007

199 MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR

red



053 019600 0025 2514

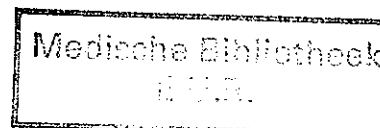
1994 Rede 053
Red. E. 1994: 607

instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg
Erasmus Universiteit Rotterdam
Postbus 1738, 3000 DR ROTTERDAM

Het begon bij Duchenne

Afscheidscollege bij het aftreden als
hoogleraar in de Neurologie,
uitgesproken op Vrijdag 2 september 1994 door
Prof. Dr H.F.M. Busch

Erasmus Universiteit, Rotterdam.



"All cases are unique and very similar to others"

The Cocktail Party.

T. S. Eliot

Dames en Heren,

Graag wil ik mijn erkentelijkheid uitspreken voor Uw aanwezigheid bij mijn afscheidscollege. Deze getuigt van belangstelling voor mijn werk en persoon en deze ervaring stel ik zeer op prijs. Wat mij in de neurologie het meest boeit zijn neuromusculaire ziekten. Dit onderwerp behoort tot de zogenaamde perifere neurologie. Het betreft ziekten van de skeletspieren. Omdat de gezondheid van de spieren sterk afhankelijk is van een goed functioneren van de perifere zenuwen, die de boodschappen vanuit het centrale zenuwstelsel naar de spieren overbrengen, voegt men ziekten van de perifere zenuwen samen met die van de spieren zelf onder de term neuromusculaire ziekten. Zij presenteren zich bij het eerste onderzoek van de patiënt op eenzelfde manier: een afname van de spierkracht en vaak een dunner worden van de spieren, wat bij ziekte van de zenuwen begeleid kan worden door stoornissen in het gevoel. Anamnese en onderzoek van de patiënt laat men in het algemeen volgen door bloedonderzoek, een electrofysiologisch onderzoek en bestudering van een stukje spier om te komen tot een precieze diagnose, waarop de verdere behandeling gebaseerd moet zijn.

In het volgende wil ik teruggaan naar de eerste neuroloog, die de grondslag gelegd heeft voor de klinische studie van de neuromusculaire ziekten. Hierna wil ik aandacht geven aan drie verschillende spierziekten die de laatste twintig jaren sterk in de belangstelling hebben gestaan. Bij elk van deze ziekten hebben zich in de laatste acht jaren boeiende, verhelderende en soms verwarrende ontwikkelingen voorgedaan die van direct belang zijn voor de ziektenleer, de diagnostiek en behandeling door de clinicus.

Het begon bij Duchenne. Zijn naam is terecht bij velen bekend omdat hij 126 jaar geleden een belangrijke spierziekte uitvoerig beschreef, die sindsdien naar hem genoemd is. Op zich hoeft dit geenszins een verdienste te zijn, er zijn ook wel discutabele toeschrijvingen geweest. Duchenne had een originele manier van klinisch werken, die voor zijn tijd baanbrekend genoemd moet worden en hij moet zonder meer beschouwd worden als de grondlegger van de studie van neuromusculaire ziekten.

Zoals fraai beschreven door Collega Keppel Hesselink in zijn boek "Beelden in de Mist" was het in de eerste helft van de vorige eeuw

niet gebruikelijk de patiënt lichamenlijk te onderzoeken. Hoogstens werd de pols gevoeld en de tong geïnspecteerd, maar daar bleef het meestal bij. Men beschreef wat men zag aan de patiënt en de meest gebruikelijke categorieën waarin men de aandoening beschreef waren epilepsie, apoplexie en paralyse. Een fraai voorbeeld hiervan is de eerste beschrijving in 1817 door Parkinson van de naar hem genoemde ziekte, die hij paralysis agitans noemde, te vertalen door verlamming met bewegingsonrust. Vrijwel alle patiënten had hij op straat waargenomen en in zijn beschrijving wijst niets erop, dat hij de patiënten ook lichamenlijk onderzocht had. Pas 60 jaar later zou Charcot de aandacht vestigen op de spierstijfheid, die men bij lichamenlijk onderzoek vindt en die een kardinaal symptoom van de ziekte vormt. Wat Parkinson verlamming noemde heet nu hypokinese, een verminderd bewegen. Echte spierzwakte hoort niet bij het beeld van de ziekte

Ook Duchenne onderschatte het waarnemen niet, maar hij ging verder dan in zijn tijd gebruikelijk en onderzocht zijn patiënten ook lichamenlijk. Hij ging zorgvuldig de werking van de verschillende spieren na door elektriseren, waarover bij een lijvig boek schreef. Uit 1868 dateert zijn eerste beschrijving van de ziekte, die hij met de klinische term "paralyse musculaire pseudo-hypertrophique" omschreef. Het betrof Joseph Serrazin, wonende in de Rue Rousselet nummer 7 in Parijs, wat men in die tijd nog in publikaties vermeldde. Op het 7de jaar was deze jongen al ernstig aangedaan door een progressieve verlamming, die merkwaardig genoeg gepaard ging met een verdikking van vooral de kuitspieren en die tot zijn dood leidde op het 15de jaar. Duchenne beschreef nauwkeurig de klinische verschijnselen van de ziekte en ook de ziekelijke bouw van de aangedane spieren. Als eerste nam hij bipten uit spieren met een door hem geconstrueerde naald. Deze naald kon model staan voor de biptie-naalden, die nu in gebruik zijn voor spieren maar ook voor andere organen. Hij beschreef het verlies van de dwarse streping in de spiervezels, en de toename van vet en collageen bindweefsel en zoals de naam van de ziekte al zegt: hij onderkende de ziekte als een primaire spierziekte. Hij fotografeerde en tekende patiënten en de geprepareerde spiervezels. Hij ontwierp ook prothesen voor verlamde ledematen.

Deze vindingrijke en originele medische onderzoeker was aanvankelijk niet reu in de Parijse medische kringen. Hij kwam uit Boulogne en had een duidelijk accent uit deze streek. Hij heeft nooit een

facultaire aanstelling gehad, had een eigen praktijk maar was 's ochtends altijd te vinden in een van de ziekenhuizen, waar hij patiënten met verlammingen onderzocht. De naar hem genoemde ziekte is slechts een van de vele neuromusculaire ziektebeelden, die hij beschreef. Zo onderkende hij o.a. de poliomyelitis als een primaire ziekte van de motorische voorhoornzellen. In zijn latere jaren heeft hij erkenning voor zijn werk gevonden in de vorm van erelidmaatschappen van buitenlandse academies. Niet het minste eerbewijs was de erkenning als leermeester door de eminente neuroloog Charcot, die later als eerste hoogleraar in de neurologie in Parijs werd aangesteld.

De ziekte van Duchenne/Becker

Het is opmerkelijk en pleit voor de kwaliteit van Duchenne als klinisch onderzoeker, dat het een eeuw geduurd heeft voordat nieuwere inzichten in zijn ziekte verworven werden. Bekend was inmiddels wel, dat de ziekte net zoals de bloederziekte geslachtsgebonden overerft dus alleen bij jongens manifest wordt via een vrouwelijke lijn van draagsters, die zelf geen tekenen van de ziekte plegen te hebben. Vaak betreft het een nieuwe mutatie, waardoor de ziekte blijft voorkomen in de bevolking. Het klinisch beeld is ernstig: rond het 5de jaar is vrijwel steeds de zwakte in de benen duidelijk. De toename van de zwakte is zodanig, dat de patiënt rond het 11de jaar een rolstoelbestaan krijgt waarna een periode van bedlegerigheid volgt tot het overlijden rond het 18de jaar. De tragiek van deze ziekte wordt het beste beschreven door Gowers: "It is a disease of early life and of early growth. Manifesting itself commonly at the transition from infancy to childhood, it develops with the child's development, grows with his growth, -so that every increase in stature means an increase in weakness, and each year takes him a step further on the road to a helpless infirmity, and to an early and inevitable death".

In 1955 werd door Becker een spierziekte beschreven met eenzelfde overervingspatroon en sterk gelijkend op de ziekte van Duchenne, maar met een veel goedaardiger beloop, later beginnend en met een veel betere levensverwachting. Deze ziekte is nauw verwant aan die van Duchenne, zoals U straks zult horen.

Sinds de zeventiger jaren van onze eeuw is veel biochemisch onderzoek verricht naar afwijkende enzymatische processen of abnormale structurele eiwitten maar de primaire oorzaak bleef onbekend. De histolo-

gische technieken waren natuurlijk aanzienlijk verbeterd en de elektronenmicroscopie was in stelling gebracht, maar met beide technieken werd geen doorbraak bereikt. Theorieën werden ontwikkeld en bestreden zonder veel vooruitgang.

De echte doorbraak kwam pas in 1987 toen het betrokken gen werd geïsoleerd en mutaties werden aangetoond. Zowel de ziekte van Duchenne als die van Becker bleken op mutaties in hetzelfde gen te berusten en men spreekt sindsdien wel van het Duchenne/Becker gen. De aard van de mutatie bepaalt of de kwaadaardige vorm van Duchenne dan wel de minder ernstige ziekte van Becker resulteert bij de patiënt. In hetzelfde jaar werd ook het eiwit ontdekt, dat door het normale gen wordt geproduceerd en dat ietwat merkwaardig ten doop werd gehouden onder de naam dystrofine.

Deze opzienbarende ontwikkelingen openden in ieder geval de mogelijkheid om tot een zekere diagnose te komen en tot preventie van beide ziekten. In ongeveer 60% van de gevallen is het mogelijk een mutatie in het gen aan te tonen. Indien deze gevonden wordt kunnen draagsters met zekerheid onderkend worden of kan draagerschap met zekerheid worden uitgesloten. De ziekte kan dan ook aangetoond of uitgesloten worden in een vroeg foetaal stadium. Indien er geen mutatie bij de patiënt wordt gevonden, dan hebben de genetici nog wel andere technieken tot hun beschikking om het probleem op te lossen.

Een verdere ontwikkeling was, dat het genproduct, het dystrofine in spierbiopten aangetoond kon worden. Het is een structureel eiwit van het celskelet en komt vrijwel alleen in spierweefsel en in het centrale zenuwstelsel voor. In de skeletspier is het onmisbaar voor het in stand houden van de membraan om de spiervezels en op die plaats is het dan ook aan te tonen. Bij de ziekte van Duchenne blijkt het eiwit afwezig. Bij de ziekte van Becker is er een tekort aan dystrofine of het molecuul is te klein, of allebei, maar het kan toch een zekere functie uitoefenen, wat met het minder kwaadaardige beloop van deze ziekte zal samenhangen.

Door deze ontdekkingen deed de moleculaire biologie in 1987 zijn intree in de kliniek bij de diagnostiek van neuromusculaire ziekten. Enkele voorbeelden van het belang van deze technieken voor de ziekte van Duchenne/Becker kunnen dit toelichten.

Vaak doet zich het probleem voor, dat een patiënt voor onderzoek komt bij wie in de familie geen spierziekte voorkomt. Bij enkele patiënten

stelden wij geruime tijd geleden de diagnose schouder- bekkengordel dystrofie. Deze ziekte kan op verschillende manieren overerven. Maar deze diagnose moest dan later worden herzien, doordat Dr Ginjaar in het AMC, die veel spierbiopten voor ons onderzocht, alsnog afwijkingen in het dystrofine vond. Dit wijzigt de diagnose in de ziekte van Becker, die geslachtsgebonden overerft.

Soms zijn bij de enkele patiënt de klachten nog gering en de bevindingen bij onderzoek weinig specifiek zodat men niet verder komt dan de diagnose: vermoedelijk spierdystrofie, niet nader te specificeren. Deze diagnose stelden wij bij een 15-jarig meisje met een zwakte van de bekken- en bovenbeenspieren. Dystrofinekleuring in de spier gaf een mozaïek te zien van vezels mét en vezels zonder dystrofine, zodat een specifieke diagnose gesteld kon worden: manifesterende draagster van de mutatie voor de ziekte van Duchenne/Becker, welke ziekte niet in haar familie voorkwam.

Uit het onderzoek van dystrofine is ook gebleken, dat de ziekte van Becker een langdurig voorstadium kan hebben en dat de spierzwakte soms pas in de vierde of vijfde decade begint. Zo kwam in 1980 een 23-jarige man met klachten van moeheid en spierpijn na inspanning. Bij onderzoek was er geen spierzwakte, hij was zeer krachtig gebouwd. Echter het enzym creatine kinase in het bloed was sterk verhoogd, wat wijst op een spieraandoening. Onderzoek van een stukje spier gaf lichte, niet specifieke afwijkingen. Tien jaar later waren de klachten onveranderd en er was geen spierzwakte opgetreden. Dystrofine bleek bij onderzoek abnormaal klein. Hieruit volgt de diagnose spierdystrofie van het type Becker nog vóór dat enige spierzwakte was opgetreden.

De vondst van een mutatie in het Duchenne/Becker gen bij een 78-jarige krachtige man markeert het eind van het spectrum van de ziekte van Becker. Deze man had zijn hele leven hard gewerkt. Wij kwamen hem op het spoor naar aanleiding van zijn kleinzoon, die op 13-jarige leeftijd de polikliniek bezocht had wegens heftige spierkrampen. Toen wij de kleinzoon op 26-jarige leeftijd opnieuw zagen had hij wat minder last van zijn krampen. Hij had geen spierzwakte gekregen en was inmiddels verhuizer geworden. In het stukje spier afgenomen, toen hij 13 jaar was, bleek het dystrofine te klein, wat aanleiding was om DNA-onderzoek te vragen. De mutatie bleek aanwezig bij hem, zijn moeder en, zoals gezegd, bij de grootvader en had aanleiding gegeven tot de allergeoedaardigste

vorm van de ziekte van Becker in de vorm van alleen spierkrampen.

Samenvattend: de spierziekten van Duchenne en Becker zijn duidelijk omschreven. Zij hebben binnen één familie een sterk gelijkend beeld. Voor het stellen van de diagnose ziekte van Duchenne is nauwelijks moleculair onderzoek nodig, maar dit kan wel, althans indien het klinisch beeld klassiek is, de spierbiopsie vervangen. Voor de ziekte van Becker geldt, dat het moleculair onderzoek, met name het dystrofine het ziektebeeld duidelijk begrenst en het klinisch spectrum ervan heeft uitgebreid.

Dystrofia myotonica

Bij de tweede spierziekte, die ik wil bespreken is het klinisch beeld gecompliceerder. Dystrofia myotonica, ook wel de ziekte van Steinert genoemd omvat ook toenemende spierzwakte. Deze ziekte erft dominant over, elke nakomeling van een patiënt heeft 50% kans eveneens de ziekte te krijgen en de ziekte is dus over meerdere generaties, ongeacht het geslacht, te volgen. Behalve spierzwakte zijn er nog meer verschijnselen. Een tweede symptoom is myotonie, een soort spierkramp gekenmerkt door het onvermogen om een krachtig samengetrokken spier snel te ontspannen. Dit is bij lichamelijk onderzoek en met electromyografie goed te onderkennen. Maar daarbij kunnen ook andere verschijnselen komen, zoals zwakzinnigheid, levensbedreigende problemen direct na de geboorte of een typische vorm van staar.

Pearson schreef over deze ziekte: het beeld is zeer uiteenlopend of onvoorspelbaar wat betreft de klinische presentatie, de beginleeftijd, de snelheid van verergering en de mate waarin de afzonderlijke spieren aangedaan raken en andere organen stoornissen gaan vertonen. Höweler bracht het ziektebeeld aan de hand van grote families nauwkeurig in kaart. Een eerste ordeningsprincipe is dat de mate, waarin de patiënt de ziekte krijgt, afhangt van de leeftijd waarop de verschijnselen beginnen, hoe jonger, hoe erger. En de beginleeftijd bepaalt ook welke verschijnselen het meest op de voorgrond zullen staan. Begint de ziekte boven de 50 jaar dan staat staar op de voorgrond en zijn er geen of lichte verschijnselen van myotonie of spierzwakte. De patiënt hoeft zich hiervan niet bewust te zijn. Als de ziekte op jong-volwassen leeftijd begint dan is de myotonie, dus de spierkramp duidelijk en ontwikkelt zich zwakte van bepaalde spieren, inclusief die van het gelaat. Deze verschijnselen kunnen op de achtergrond staan of ontbreken, als de ziekte vóór het twaalfde jaar

begint. Dan is mentale retardatie het belangrijkste probleem. Is de ziekte bij de geboorte al aanwezig, dan kan de ziekte fataal zijn door zwakte van de ademhalingsspieren en van het slikken. Komen de zuigelingen of prematuren deze periode te boven dan blijkt er later eveneens mentale retardatie te bestaan en volgen weer later de spierkramp en de spierzwakte. Een tweede ordeningsprincipe bestond ons inziens uit anticipatie. Anticipatie houdt in, dat een ziekte in latere generaties op jongere leeftijd begint dus ook in een ernstiger vorm.

Toen wij in 1975 anticipatie ter sprake brachten na bestudering van twee incomplete families voor een gehoor bestaande uit clinici en genetici vonden wij bij de laatste groep tot onze verbazing geen enkel gehoor. Anticipatie werd ons uitgelegd, is een artefact, veroorzaakt door selectie van bepaalde families waarin vooral ernstige patiënten voorkomen. Men beriep zich op een publikatie van de gezaghebbende geneticus Penrose in 1948, die juist bij dystrofia myotonica had aangetoond dat anticipatie niet bestaat.

In de inleiding van zijn artikel in 1948 vermeldt Penrose, dat anticipatie, in medische kringen lange tijd algemeen geaccepteerd was vooral in relatie tot geestesziekten. Hij haalt een artikel aan van Mott, die een progressieve degeneratie in families waargenomen zou hebben in de zin van een psychose in het senium, wat in latere generaties werd gevolgd door involutiepsychose, dementering en tenslotte matige of ernstige zwakzinnigheid. Enige uitlatingen van Mott uit zijn publikatie in 1911 in de Lancet laat hij achterwege. U zult er de huidige Lancet niet in herkennen. Mott schreef dat het merendeel van de betere families hun nakomelingschap beperkte, terwijl onder andere zwakzinnigen, Ierse rooms-katholieken, dagloners, misdadigers en nog enkele andere bevolkingsgroepen zich zonder enige terughoudendheid voortplantten. U begrijpt het al, politisering vanuit zogenaamde genetische verworvenheden had het monstrem eugenetica voortgebracht. In naam van de eugenetica werden in de Verenigde Staten sinds 1907 wetten uitgevaardigd, die onder andere huwelijken tussen zwakzinnigen, dronkaards en personen met overdraagbare ziekten onmogelijk maakten en in sommige staten sterilisatie voorschreven. Pas na de tijd van de Nazi's verdween de eugenetica goeddeels van het toneel.

In Engeland hebben de genetici zich altijd verzet tegen de eugenetische beweging, niet in het minst Penrose, die opkwam voor de rechten

vorm van de ziekte van Becker in de vorm van alleen spierkrampen.

Samenvattend: de spierziekten van Duchenne en Becker zijn duidelijk omschreven. Zij hebben binnen één familie een sterk gelijkend beeld. Voor het stellen van de diagnose ziekte van Duchenne is nauwelijks moleculair onderzoek nodig, maar dit kan wel, althans indien het klinisch beeld klassiek is, de spierbiopsie vervangen. Voor de ziekte van Becker geldt, dat het moleculair onderzoek, met name het dystrofine het ziektebeeld duidelijk begrenst en het klinisch spectrum ervan heeft uitgebreid.

Dystrofia myotonica

Bij de tweede spierziekte, die ik wil bespreken is het klinisch beeld gecompliceerder. Dystrofia myotonica, ook wel de ziekte van Steinert genoemd omvat ook toenemende spierzwakte. Deze ziekte erft dominant over, elke nakomeling van een patiënt heeft 50% kans eveneens de ziekte te krijgen en de ziekte is dus over meerdere generaties, ongeacht het geslacht, te volgen. Behalve spierzwakte zijn er nog meer verschijnselen. Een tweede symptoom is myotonie, een soort spierkramp gekenmerkt door het onvermogen om een krachtig samengetrokken spier snel te ontspannen. Dit is bij lichamelijk onderzoek en met electromyografie goed te onderkennen. Maar daarbij kunnen ook andere verschijnselen komen, zoals zwakzinnigheid, levensbedreigende problemen direct na de geboorte of een typische vorm van staar.

Pearson schreef over deze ziekte: het beeld is zeer uiteenlopend of onvoorspelbaar wat betreft de klinische presentatie, de beginleeftijd, de snelheid van verergering en de mate waarin de afzonderlijke spieren aangedaan raken en andere organen stoornissen gaan vertonen. Höweler bracht het ziektebeeld aan de hand van grote families nauwkeurig in kaart. Een eerste ordeningsprincipe is dat de mate, waarin de patiënt de ziekte krijgt, afhangt van de leeftijd waarop de verschijnselen beginnen, hoe jonger, hoe erger. En de beginleeftijd bepaalt ook welke verschijnselen het meest op de voorgrond zullen staan. Begint de ziekte boven de 50 jaar dan staat staar op de voorgrond en zijn er geen of lichte verschijnselen van myotonie of spierzwakte. De patiënt hoeft zich hiervan niet bewust te zijn. Als de ziekte op jong-volwassen leeftijd begint dan is de myotonie, dus de spierkramp duidelijk en ontwikkelt zich zwakte van bepaalde spieren, inclusief die van het gelaat. Deze verschijnselen kunnen op de achtergrond staan of ontbreken, als de ziekte vóór het twaalfde jaar

begint. Dan is mentale retardatie het belangrijkste probleem. Is de ziekte bij de geboorte al aanwezig, dan kan de ziekte fataal zijn door zwakte van de ademhalingsspieren en van het slikken. Komen de zuigelingen of prematuren deze periode te boven dan blijkt er later eveneens mentale retardatie te bestaan en volgen weer later de spierkramp en de spierzwakte. Een tweede ordeningsprincipe bestond ons inziens uit anticipatie. Anticipatie houdt in, dat een ziekte in latere generaties op jongere leeftijd begint dus ook in een ernstiger vorm.

Toen wij in 1975 anticipatie ter sprake brachten na bestudering van twee incomplete families voor een gehoor bestaande uit clinici en genetici vonden wij bij de laatste groep tot onze verbazing geen enkel gehoor. Anticipatie werd ons uitgelegd, is een artefact, veroorzaakt door selectie van bepaalde families waarin vooral ernstige patiënten voorkomen. Men beriep zich op een publikatie van de gezaghebbende geneticus Penrose in 1948, die juist bij dystrofia myotonica had aangetoond dat anticipatie niet bestaat.

In de inleiding van zijn artikel in 1948 vermeldt Penrose, dat anticipatie, in medische kringen lange tijd algemeen geaccepteerd was vooral in relatie tot geestesziekten. Hij haalt een artikel aan van Mott, die een progressieve degeneratie in families waargenomen zou hebben in de zin van een psychose in het senium, wat in latere generaties werd gevolgd door involutiepsychose, dementering en tenslotte matige of ernstige zwakzinnigheid. Enige uitlatingen van Mott uit zijn publikatie in 1911 in de Lancet laat hij achterwege. U zult er de huidige Lancet niet in herkennen. Mott schreef dat het merendeel van de betere families hun nakomelingschap beperkte, terwijl onder andere zwakzinnigen, Ierse rooms-katholieken, dagloners, misdadigers en nog enkele andere bevolkingsgroepen zich zonder enige terughoudendheid voortplantten. U begrijpt het al, politisering vanuit zogenaamde genetische verworvenheden had het monstrum eugenetica voortgebracht. In naam van de eugenetica werden in de Verenigde Staten sinds 1907 wetten uitgevaardigd, die onder andere huwelijken tussen zwakzinnigen, dronkaards en personen met overdraagbare ziekten onmogelijk maakten en in sommige staten sterilisatie voorschreven. Pas na de tijd van de Nazi's verdween de eugenetica goeddeels van het toneel.

In Engeland hebben de genetici zich altijd verzet tegen de eugenetische beweging, niet in het minst Penrose, die opkwam voor de rechten

van geestelijk gehandicapten. Hij had juist door zijn systematische genetische studies van zwakzinnigheid groot respect afgedwongen in brede wetenschappelijke kringen. Zijn oordeel over het niet bestaan van anticipatie bij dystrofia myotonica werd voor genetici een dogma. In het uitstekende handboek over humane genetica van Vogel en Motulsky van 1986 wordt het artikel van Penrose nog in extenso weergegeven. In soortgelijke boeken ontbreekt de term anticipatie. Aardig komt de controverse tussen klinici en genetici naar voren in het boek over dystrofia myotonica door Caughey en Myriantopoulos, verschenen in 1963. De geneticus Myriantopoulos merkt op, dat het accepteren van anticipatie als reëel verschijnsel grenst aan het absurde. De clinicus Caughey schrijft: "The problem of anticipation is a vexed one. My collaborator, Dr Myriantopoulos, and I do not see eye to eye in this regard".

Het artikel van Penrose, waarin hij het bestaan van anticipatie weerlegt, past bij zijn gewetensvolle overtuiging dat eugenetica misdadig is. Zijn statistische berekeningen waren waarschijnlijk misleidend omdat hij zich baseerde op het materiaal, verzameld door Julia Bell, die in het periodiek "Treasury of Human Inheritance" families met dystrofia myotonica geïnventariseerd had, gebaseerd op documentatie door behandelend artsen. Dit is uit de derde hand. Penrose zag deze patiënten niet zelf. Ironisch genoeg, toen hij directeur was van een Instituut voor zwakzinnigen in Colchester met meer dan 1000 patiënten, moeten er stellig ook patiënten met de vroeg ontstane vorm van dystrofia myotonica geweest zijn. Maar deze vroege vorm met zwakzinnigheid zou pas veel later in 1960 het eerst beschreven worden.

In 1986 verscheen het proefschrift van Höweler. Een klinisch onderzoek in veertien grote families, waarvan twee met vier generaties. 264 familieleden werden onderzocht op verschijnselen van dystrofia myotonica. Voor dit onderzoek was niet meer nodig dan een reflexhamer, een draagbare spleetlamp voor het opsporen van de typische staar, zo nodig een electromyogram en een scherpe geest. Hij onderscheidde de verschillende vormen, waarin de ziekte zich kan manifesteren afhankelijk van de beginleeftijd. Maar belangrijker waren zijn bevindingen bij 61 ouder-kind paren. Bij 98% van deze paren was er duidelijk anticipatie: een vroeger begin bij de kinderen. In een grote familie vindt men in de oudste onderzochte generatie dat de ziekte begint tussen de derde en zevende decade, maar meestal in de zesde decade, dus tussen de vijftig en zestig jaar. In de

volgende generatie ligt het begin van de ziekte meestal in de tweede decade, de tienerjaren, en in de jongste generatie komen de patiëntjes met de ernstige congenitale vorm. Het omgekeerde, waarbij ouders op een jongere leeftijd zijn aangedaan dan hun kinderen bleek niet voor te komen. De ziekte had zich bij 50% van de familieleden gemanifesteerd, wat overeenkomt met de dominante overerving. Een familiefoto kan dan ook zeer typisch zijn: een grootmoeder met een normale gelaatsuitdrukking en als enige klacht staar, een moeder met in lichte mate hangende oogleden en door het kapsel verholde atrofie van de kauwspieren en een kleinkind met mentale retardatie en een uitgesproken zwakte van de gelaatsspieren.

Het bestaan van anticipatie bij dystrofia myotonica was door klinisch onderzoek bewezen. Het was een feit, een biologisch verschijnsel, al ontbrak de verklaring. Waar bij de ziekte van Duchenne/Becker de ziekte in één familie er vrijwel hetzelfde uitziet kan men bij dystrofia myotonica het ziektebeeld pas kennen als men het over meerdere generaties heeft onderzocht. Het totale klinische beeld ontvouwt zich als het ware langs lijnen der geleidelijkheid over vier generaties.

De essentie van deze boodschap werd door de onlangs jong overleden Felix Eijgenraam uit de doeken gedaan in de NRC. In een tijdschriftartikel in 1988 van de hand van drie klinici en twee genetici wordt over anticipatie gespeculeerd in de discussie. Hierin komt het bijna profetische zinnetje voor: "Als de manifestatie van een gen in opeenvolgende generaties verandert, verandert misschien de mutatie zelf". De tijd bleek rijp voor de oplossing van de zo langdurige controverse.

Op 6 februari 1992 werd de frontpagina van de New York Times ingenomen door het nieuws, dat een week later drie artikelen zouden verschijnen in Nature, waarin de ontdekking van de moleculaire basis voor anticipatie bij dystrofia myotonica beschreven zou worden. Er verschenen in de eerste helft van 1992 zes artikelen met een totaal van 97 auteurs. Dit DNA-geweld bracht het grote nieuws, dat zich in het gen voor dystrofia myotonica een abnormale verlenging van DNA voordoet in de vorm van tripletten van baseparen, een soort DNA uitglijder. Deze tripletverlenging wordt groter in jongere generaties, een fenomeen, dat al bekend was bij twee andere neurologische ziekten.

Onmiddellijk kwam anticipatie weer op het toneel. Bij normale mensen bedraagt het aantal tripletten ter plaatse tussen de 5 en 38. Bij patiënten, die boven de vijftig jaar alleen staar hebben zijn het er 40 tot

120. Bij kinderen met de ernstige congenitale vorm zijn het er meer dan 1000 tot wel 8000. De ziekte erft dominant over maar er verandert bovendien iets aan de mutatie zelf: de DNA-verlenging neemt toe. Hierdoor sterft de ziekte in de familie als het ware een natuurlijke dood, omdat de ernstig aangedane patiënten zich niet voortplanten. In niet zieke families kan de ziekte zich weer gedurende ongeveer vier generaties vanuit een onstabiele premutatie manifesteren en ook dystrofia myotonica blijft dus in de bevolking.

DNA-onderzoek heeft bij dystrofia myotonica verhelderend gewerkt en is van groot belang voor familieleden van patiënten. Het stellen van de diagnose bij patiënten blijft klinisch; hiervoor is DNA-onderzoek zelden nodig.

Wat begon bij Duchenne was een ziektebeeld, dat door later klinisch onderzoek is verruimd en door DNA-onderzoek strakke grenzen kreeg. Het is een ziektebeeld geworden voor nosologische splitters, wat men kan vertalen door klovers. Dystrofia myotonica is door de veelvormige ziekteverschijnselen met anticipatie en dynamische mutatie een ziekte die noodt tot lumpen, ofwel klitten.

Mitochondriale (encefalo-)myopathie

Wil men het derde ziektebeeld, de mitochondriale ziekten omschrijven, dan moet men eclectisch te werk gaan en resultaten van velerlei verschillende onderzoeken tot een diagnose versmelten. Ook hier draagt onderzoek van de familie bij tot een beter begrip van de grote variabiliteit van de ziekteverschijnselen. Nadat wij in 1981 ter gelegenheid van het 25-jarige bestaan van de Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub een Symposium over dit onderwerp organiseerden zou het nog zeven jaar duren, voordat mutaties in het mitochondriale DNA, nu één van criteria voor classificatie, aangetoond werden. Ondanks het feit, dat wij nu mitochondriale ziekten vaker zien dan de ziekte van Duchenne/Becker waren mitochondriale ziekten "nieuw", hier nog geen historische beschouwingen.

Bij kinderen zijn mitochondriale ziekten vaak fataal. Bij volwassenen kan spierzwakte het enige verschijnsel zijn maar bij ongeveer 30% treden ook stoornissen op in het centrale zenuwstelsel. Men spreekt dan van mitochondriale encefalomyopathie. De nosologische problemen laten zich het best illustreren aan de hand van het volgende voorbeeld. Een

42-jarige man had sinds zijn jeugd zwakte in de gordelspiers. Toen hij 33 jaar was traden er spierschokjes op, coördinatiestoornissen en epilepsie. Later werd hij doof en begon hij verschijnselen van dementie te vertonen. Het verdere onderzoek wees op een spierziekte met zogenaamde "ragged red fibres", voddige rode vezels, waarbij de rode kleur wijst op een sterke toename van het aantal mitochondria. Dit zijn celorganellen, gespecialiseerd voor de produktie van de energie, die nodig is voor het behoud van de cel en het uitoefenen van de specifieke functie, in de spier samentrekking en relaxatie en in het zenuwstelsel integratie en voortgeleiding van impulsen. Met de elektronenmicroscopie was de toename van het aantal mitochondria te zien maar ook, dat ze zeer abnormaal gevormd waren en kristallijne insluitsels hadden. Biochemisch onderzoek van het spierweefsel onder andere aan geïsoleerde mitochondria door Prof. Scholte wees op een defect in het CoQ- bc_1 segment van de ademhalingsketen. Tenslotte: onderzoek van het DNA in de mitochondria gaf een bepaalde puntmutatie te zien in het basepaar 8344. Op grond van al deze gegevens kon de diagnose gesteld worden op een vorm van mitochondriale encefalomyopathie, die aangeduid wordt als MERRF, een acroniem voor myoclonus epilepsie met ragged red fiber. Patiënt was voor onderzoek gekomen, omdat hij bang was, dat zijn kinderen later dezelfde ziekte zouden krijgen. In dit opzicht hebben we de familie kunnen geruststellen, omdat vaders geen mitochondria aan hun kinderen overdragen.

MERRF is één van de vormen van mitochondriale encefalomyopathie. MELAS en het syndroom van Kearns-Sayre zijn twee andere voorbeelden. Bij alle drie komt spierzwakte met ragged red fibres voor. De neurologische verschijnselen overlappen. Een treffend verschil is dan weer, dat het syndroom van Kearns-Sayre nooit familiair voorkomt, en de andere twee syndromen wel.

Bij mitochondriale ziekten moet men dus meerdere criteria hantieren dan alleen de klinische en de uitkomsten pragmatisch tot een diagnose versmelten. In de eerste plaats de klinische criteria. Spierlijden uit zich vaak door inspanningsintolerantie maar spierzwakte wordt ook vaak gezien. Het centrale zenuwstelsel kan verschijnselen vertonen als bij de besproken patiënt, maar ook vasculaire accidenten komen voor en aandoeningen van de gezichts-zenuw. Andere organen kunnen zijn aangedaan, zoals de hartspier maar ook lever en nieren. Naast de klinische criteria is van belang of het melkzuur in bloed of liquor verhoogd is, wat op een

mitochondriale functiestoornis kan wijzen. Een derde criterium is de spierpathologie: zijn er ragged red fibres? Een vierde criterium is de aard van de biochemische stoornissen in de mitochondria. Als vijfde criterium zijn er de mutaties in het DNA, waarvan tot nu toe alleen mutaties in het mitochondriale DNA bekend zijn. Sinds 1988 zijn er deleties, depletie en meer dan honderd puntmutaties beschreven, die op zich, of gecombineerd met andere mutaties bij ziekte betrokken zijn.

Elk van deze criteria op zich discrimineert onvoldoende. Bijvoorbeeld: een afwijkende structuur van de mitochondria is een onspecifiek verschijnsel en omgekeerd zijn er mitochondriale functiestoornissen bekend, waarbij de structuur van de mitochondria normaal blijft. Biochemische afwijkingen in de ademhalingsketen kunnen geïsoleerd of multipel zijn en in verschillende combinaties voorkomen bij eenzelfde klinisch syndroom. Ook het aantonen van pathogene mutaties in het DNA zijn pas in verband met andere criteria op waarde te schatten, omdat bij eenzelfde klinisch syndroom meerdere verschillende mutaties kunnen voorkomen en omgekeerd kunnen bij een bepaalde mutatie verschillende klinische syndromen voorkomen. Deze bevindingen maken kloven of klitten prematuur en nopen voorshands tot versmelten van een veelheid van criteria.

Vage grenzen en geleidelijke overgangen in het klinisch beeld zijn eigenlijk al te verwachten op grond van een aantal bijzonderheden, die eigen zijn aan het mitochondriale DNA. Vergeleken met het kern DNA muteert het mitochondriale DNA gemakkelijker en het is veel minder in staat mutaties te herstellen. Voorts is de mutatie vrijwel steeds niet in alle mitochondria van de cel aanwezig. Er is heteroplasmie, dat wil zeggen dat in eenzelfde cel een mengsel aanwezig is van niet-gemuteerde en gemuteerde mitochondria. Het aantal mutanten verdeelt zich na deling van de mitochondria volgens het toeval zodat in sommige cellen een klein aantal of geen mutanten aanwezig kan zijn en omgekeerd in andere cellen van hetzelfde orgaan zeer veel of uitsluitend mutanten. Ziekteverschijnselen ontstaan pas, wanneer een zekere drempelpercentage aan mutante mitochondria overschreden wordt. Tenslotte is er ook voor mitochondria een weefsel specificiteit, waardoor het percentage mutanten per orgaan sterk kan verschillen.

Deze dynamische bijzonderheden van het mitochondriale DNA dragen er in hoge mate toe bij, dat de ziekteverschijnselen sterk kunnen

verschillen in aard en in ernst en dat ook in eenzelfde familie de ziekte sterk kan verschillen. Een bevredigende diagnose kan soms pas worden bereikt na veel onzekerheden. De diagnostiek van mitochondriale ziekten is een onderwerp, dat sterk in beweging is en dat in de komende decade zeker nieuwe gezichtspunten zal opleveren.

In het voorgaande heb ik aan de hand van drie voorbeelden uiteengezet, hoe in de loop van de tijd en soms heel veel tijd een klinisch beeld uitkristalliseert. De clinicus moet zijn diagnostiek steeds bijstellen en nieuwe inzichten te incorporeren. De laatste 8 jaren zijn deze voortgekomen uit de moleculaire biologie, zoals bij de drie besproken ziektebeelden gebleken is. Het zal overigens een aantal toehoorders niet ontgaan zijn, dat ik geen moleculair bioloog ben. Men zou de vraag kunnen stellen "Wat is een diagnose eigenlijk precies"? Misschien niets meer dan een hulpmiddel van de clinicus, zoals een reflexhamer, maar dan ingewikkelder. Ik hoop nog ruim voldoende tijd te krijgen om op deze vraag een gepast antwoord te bedenken.

Woorden van dank

Aan het eind van mijn college wil ik graag woorden van dank uitspreken. De taak van het bestuur van het ziekenhuis heeft zich sinds 1967 enorm uitgebreid. Destijds was er een bestuur en een directie. Deze laatste bestond uit de geneesheer-directeur en omdat deze kort tevoren vertrokken was werd de functie waargenomen door Prof. Muller naast zijn besognes als hoofd van de afdeling Heelkunde. Ik had met hem een aangenaam kennismakingsgesprek. Nu zijn er een Raad van Toezicht en een Raad van Bestuur. Het ziekenhuis is geëvolueerd naar een omvangrijk bedrijf op academisch niveau en er wordt nog steeds typisch Rotterdams aan "gebouwd". Deze evolutie heeft de werkomstandigheden wat mij betreft nooit gehinderd, integendeel, er kwamen zeer veel faciliteiten bij. Het was altijd goed werken in Dijkzigt.

Van mijn leermeesters wil ik noemen Prof. Verhaart, die mij niet alleen neuro-anatomie leerde maar ook kritisch wetenschappelijk werken. Hij was een erudiet man, die zijn vele leerlingen inspireerde en stimuleerde. Van hem is de uitspraak, dat werken vervelend is, maar wetenschappelijk werk nog het minste. En dat laatste heeft hij mij op een bijzondere wijze bijgebracht. Nadat de scherpzinnige clinicus Dr Tans mij op voorbeeldige en altijd vriendelijke wijze had opgeleid tot neuroloog heeft Jaap

Bethlem mijn prille belangstelling voor de microscopie van spierbiopsen aangewakkerd door gastvrijheid op zijn laboratorium.

Het was Hans van Crevel, die mij overhaalde om hier te komen werken en ik ben hem daar zeer dankbaar voor. Hij heeft vorm gegeven aan de afdeling die academisch moest worden. Toen de gezondheidstoestand van Prof. Ter Braak helaas te wensen overliet haalde Hans in 1971 Arthur Staal over te komen. Ik meen te weten, dat ook hij geen spijt heeft. Hij bracht de afdeling tot grote bloei. Hij hield op 14 mei van dat jaar zijn oratie over "De waarde van het diagnostisch etiket in de neurologie". Arthur, je besprak een continuum van erfelijke neurologische ziekten en je hoopte, dat deze nauw verwante ziekten als een veelbelovende uitdaging tot verder onderzoek zou worden beschouwd. Waarvan op zeer bescheiden schaal vandaag acte. Na je vakantie gaan we weer aan de slag.

Frans van der Meché, ik wil je graag complimenteren met de manier waarop je als afdelingshoofd de laatste drie jaren patiëntgebonden onderzoek in de neurologie vorm geeft op onze afdeling. Er is wéér een goede kapitein op het schip!

Het werken met de staf en assistenten is in de loop van de jaren steeds inspirerend geweest en een genoegen. Vertrokken er stafleden om hoofd te worden van een academische neurologische afdeling elders, dit waren er vier, dan bleek steeds het aanvankelijke verlies na enige tijd weer gecompenseerd. Ook met de subafdeling Kinderneurologie was er een uitstekende samenwerking, waarvoor ik in het bijzonder Christa Loonen wil bedanken. Met veel genoegen denk ik ook terug aan het zure maltase avontuur.

De ruggegraat van het klinisch en poliklinisch bedrijf wordt gevormd door de verpleegkundige en administratieve staven, waarop nooit vergeefs een beroep werd gedaan. Indien iets onmogelijk leek was er altijd wel een weggetje om te improviseren. In het bijzonder gaat mijn dank uit naar mijn secretaresse Carla Thooft, die sinds 1981 op geduldige wijze orde wist te scheppen in mijn soms wat chaotisch denken en doen.

De vele collegae, die mij patiënten verwezen en de patiënten dank ik voor het vertrouwen in mij gesteld.

Ruim 25 jaren was ik gast op de afdeling Klinische Pathologie om te werken aan spier- en zenuwbiopsen. Mijn dank gaat in het bijzonder uit naar de technische staf, die mij op voortreffelijke wijze heeft geholpen.

Een zeer nauwe samenwerking was er met de afdeling Biochemie I,

in het bijzonder met Jasper Scholte, een gedreven onderzoeker met een onverwoestbaar optimisme. Ik ben hem zeer veel dank verschuldigd. Ook de goede samenwerking met de afdeling Klinische Genetica, die soms als een diagnostische geweten voor de clinicus fungeert, wil ik graag memoreren.

Tenslotte dank ik alle sprekers van het symposium en de organisatoren, die voor mij deze dag onvergetelijk hebben gemaakt. Met hen heb ik het nauwste samengewerkt en aan hen ben ik de op één na meeste dank verschuldigd.

Want mijn diepste gevoelens van dank gaan uit naar mijn echtgenote en mijn gezin: Else en de kinderen dank ik voor het delen van lief en leed.

Dank voor Uw aandacht.

instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg
Erasmus Universiteit Rotterdam
Postbus 1738, 3000 DR ROTTERDAM

LITERATUUR

Recente overzichten over de drie besproken spierziekten zijn te vinden in:

Engel AG en Franzini-Armstrong C "Myology" McGraw-Hill Inc., New-York, 1994. Het hoofdstuk over de ziekte van Duchenne/Becker heet in dit boek: Dystrophinopathy.

De ziekte van Duchenne/Becker

Keppel Hesselink JM "Beelden in de mist. De geschiedenis van de neurologie in capita selecta." Erasmus Publishing, Rotterdam, 1994.

Ginjaar I Integrated genetic and immunological studies on Duchenne muscular dystrophy. Proefschrift, Amsterdam, 1992.

Dystrofia myotonica

Penrose LS The problem of anticipation in pedigrees of dystrophia myotonica. Ann Eugenics 14:125-132, 1948.

Kevles DJ In the name of eugenics. Pelican Books, 1986.

Höweler CJ A clinical and genetic study in myotonic dystrophy. Proefschrift Rotterdam, 1986.

Harper PS Harley HG Reardon W Shaw DJ Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. Am J Hum Genet 51:10-16, 1992.

Mitochondriale ziekten

Busch HFM Jennekens FGI Scholte HR eds Mitochondria and muscular diseases. Mefar BV Beetsterzwaag, 1981.

DiMauro S Wallace DC eds Mitochondrial DNA in human pathology. Raven Press, New York, 1993.

Schapira AHV DiMauro S eds Mitochondrial disorders in neurology. Butterworth Henneman, 1994.