

Regiobijeenkomst-Zuid, 7 september 2019 door Gabriëlle Donné-Op den Kelder

Presentatie Judith van Gaalen, neuroloog in opleiding, RadboudUMC Nijmegen.



Judith doet promotieonderzoek naar de presymptomatische fase bij SCA3-patiënten. Ze richt zich vooral op bewegingsstoornissen. In haar presentatie vertelt ze over:

1. Verschillende vormen van overerving
2. Resultaten van eerder onderzoek en een blik op toekomstig onderzoek
3. Rol van de arts en andere hulpverleners

Vaststellen oorzaken ataxie

Ataxie kan vele verschillende oorzaken hebben. De oorzaak van de ataxie kan bijvoorbeeld vastgesteld worden door

onderzoek binnen de familie, een MRI scan, bloedonderzoek, genetisch onderzoek, vaststellen SARA-score. Opvallend is dat bij alle vormen van ataxie vermoeidheid een rol speelt, veroorzaakt door het continue moeten compenseren. Soms is er ook sprake van depressie of slaapstoornis.

Oorzaak cerebellaire ataxie

Cerebellaire ataxie wordt veroorzaakt door beschadigingen in de kleine hersenen. Deze ontstaan vaak acuut door een herseninfarct, een ontsteking of een infectie in de kleine hersenen of in zeldzame gevallen door een chronische en progressieve ziekte. In het laatste geval kan er sprake zijn van een erfelijke ziekte zoals ADCA/SCA of van een onverklaarbare oorzaak.

Verschijnselen van cerebellaire ataxie

Er zijn problemen met de coördinatie van beweging zoals moeite met lopen en staan, moeite met de sturing van handen en armen, onduidelijke spraak, moeite met slikken, dubbelzien of bewegende beelden. Soms zijn er geheugenproblemen en veranderd gedrag.

Verschillende vormen van overerving

Judith legt uit dat wanneer het gaat om een autosomale dominante overerving zoals bij ADCA/SCA, kinderen 50% kans hebben om gendrager te zijn. Wanneer er sprake is van de zeldzame, recessieve vorm, dan is de kans 25% en alleen wanneer beide ouders het foutieve gen dragen. Ataxie van Friedreich is de meest voorkomende vorm van de recessieve vorm. Wanneer de overerving recessief is en er is geen vastgestelde genmutatie, dan is er sprake van ARCA (autosomaal recessieve cerebellaire ataxie). Cerebellaire ataxie komt bij 3 tot 5 personen op de 100.000 voor. Dit betekent volgens Judith dat er in Nederland 1.550-2.000 mensen gendrager zijn. Afhankelijk van het SCA-type openbaart de ziekte zich gemiddeld tussen het 30^e en 70^e levensjaar en verschillen de symptomen en de snelheid van ziekteprogressie. Ataxie van Friedreich openbaart zich al op heel jonge leeftijd.

Type SCA's

In Nederland komen SCA3, SCA6, SCA2, SCA7 en SCA1, in deze afnemende volgorde, het meeste voor. Het SCA-type wordt bepaald door de plek(ken) waar het DNA-beschadigd is. De meest voorkomende vorm van ataxie is de zogeheten "CAG-repeat-SCA": het aantal CAG-repeats in het stukje DNA dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van het essentiële eiwit ataxine, komt dan boven een bepaalde grens uit. Ieder extra stukje "CAG" verlengt het eiwit ataxine met 1 aminozuur.

Het ataxine eiwit wordt dus langer en kan zich uiteindelijk niet meer goed opvouwen. Het eiwit ataxine kan daardoor niet meer goed functioneren en er treden uiteindelijk symptomen van ataxie op. Het aantal repeats en het type SCA beïnvloeden de mate van de ziekte, het type symptomen en de leeftijd waarop deze voor het eerst optreden. Hoe groter het aantal repeats binnen een SCA-type, des te sterker de klachten en des te lager de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart.

Wanneer een ouder de ziekte aan het kind overdraagt kan het aantal herhalingen bij het kind toenemen. Het kind zal in dat geval op jongere leeftijd klachten krijgen en de ziekte zal ernstiger zijn. Dit verschijnsel wordt anticipatie genoemd. Dit is het sterkst bij SCA7, SCA2 en SCA1 en vindt vooral plaats bij overerving via de vader.

Ataxie en andere uitingsvormen

Ataxie is niet altijd het voornaamste verschijnsel. Afhankelijk van het SCA-type kan bijvoorbeeld beschadiging van het netvlies optreden (retinopathie bij SCA7), Parkinsonachtige verschijnselen (SCA2) of Huntingtonachtige symptomen (SCA17).

Onderzoek gericht op training

Veel onderzoek is gericht op het trainen van lopen en balans houden, symptoombestrijding en vertragen/stoppen van de ziekte. Onderzoek gericht op training laat zien dat het belangrijk is om te blijven trainen. Fysiotherapie gericht op coördinatie laat na 8 weken al een verbetering op de SARA-score zien. Onderzoek naar "Exergames", zoals Nintendo Wii en Playstation Move, laat zien dat ook deze (video)spellen, die beweging met een spelelement combineren, de SARA-score verbeteren.

Conclusie uit deze studies is dat fysiotherapie en "Exergames" een positieve invloed hebben op symptomen van ataxie. Dit effect is het meest duidelijk in de vroege fase van de ziekte. Inzet van de patiënt is daarbij wel belangrijk!

Train op je eigen niveau, maar wel intensief, train wat moeite kost zoals lopen en balans!

Medicijnen gericht op verminderen symptoom ataxie

Op dit moment is er geen medicijn dat zeker werkt tegen het symptoom "ataxie":

Riluzol wordt gebruikt bij ALS en ook wel voorgeschreven bij SCA1, SCA2, SCA 3 en SCA6 en Friedreich ataxie. In een studie zag men dat de SARA-score wel verbeterde. Gebruikers stoppen vaak na 1 jaar gebruik.

Varenicline (Chantix) wordt gebruikt bij het stoppen van roken. Sommige SCA-patiënten merken een positief effect maar heeft veel bijwerkingen. Verder onderzoek is nodig.

Cabaletta (Trehalose): wordt intraveneus toegediend. Er is onvoldoende bewijs voor werking bij ataxie. De fabrikant is inmiddels failliet.

Acetyl-DL-Leucine (Tanganil) heeft effect bij duizeligheid. Heeft mogelijk effect te hebben bij ataxie. Verder onderzoek is nodig.

Medicijnen tegen andere symptomen

4-Aminopyridine, baclofen, clonazepam verminderen schokken in de ogen.

Clonazepam en magnesium verminderen spierkrampen.

Baclofen en botox-injecties verminderen spasticiteit.

Neuromodulaties

Wereldwijd en ook in Nederland zijn nu 13 studies gedaan met een bepaalde vorm van elektrische stimulatie van de hersenen bij cerebellaire ataxie. Maar 1 studie toonde verbetering. In het

RadboudUMC is onderzoek gedaan naar de effecten van neuromodulatie op SCA3 patiënten. Resultaten worden volgend jaar naar buiten gebracht.

Onderzoek gericht op vertragen en/of stoppen van de ziekte

Er zijn hoopvolle ontwikkelingen maar we moeten voorzichtig zijn met uitspraken doen! Voor de ziekte van Huntington zijn klinische studies gestart met patiënten. Deze ziekte heeft verwantschap met SCA3. Wanneer er medicijnen op de markt komen, dan is het belangrijk om er in een zo vroeg mogelijke fase bij te zijn, in de pre- of vroeg symptomatische fase. Dan is mogelijk ook voor een deel cerebrale compensatie nog mogelijk. In een latere fase heeft al veel degeneratie van hersencellen plaatsgevonden ook al voor de 1^e symptomen zich openbaren.

Gentherapie

Er zijn verschillende technieken ontwikkeld:

- Onschadelijke virussen kunnen een gezond stukje DNA in de hersenen brengen waardoor er minder schadelijk eiwit geproduceerd wordt. Op het terrein van SCA3 zijn reeds virussen ontwikkeld die in de hersenen van muizen een positief effect hebben op cerebellaire ataxie.
- Met de CRISPR-CAS techniek wordt het foutje uit het DNA geknipt en vervangen door een normaal stukje.
- Met de Antisense Oligonucleotide (ASO) techniek wordt er een "pleister" ontwikkeld die het verkeerde stukje DNA afplakt. Dit is reeds met een positief effect getest op huidcellen van SCA1-patiënten. Voor deze studie is recent door het LUMC een grote subsidie verkregen. Mogelijk dat over een paar jaar klinische studies op proefpersonen gestart kunnen worden.

Rol zorgverleners

Judith van Gaalen loopt alle mogelijke zorgverleners af met hun mogelijke rol in het ziekteproces:

- Neuroloog is vooral belangrijk in de 1^e fase voor de diagnose en uitleg, adviezen over overige hulpverleners. Mogelijk ook in de chronische fase bij vervolg klachten.
- Revalidatiearts voor behandeling klachten in functioneren, stelt een revalidatieplan op.
- Fysiotherapie: meest effectief zijn korte periodes met intensieve training, daarna thuis aan de slag.
- Ergotherapeut bij aanvraag hulpmiddelen en voor aanpassingen in en om de woning. Voor vragen rondom werk, belasting en belastbaarheid (energieproblematiek)
- Logopedist voor problemen met spraak en slikken met mogelijk longontsteking tot gevolg.

Expertisecentrum RadboudUMC

Expertise op het terrein van ataxie

Specifieke poliklinieken

- Poli erfelijke hersenziekten
- Multidisciplinaire revalidatiepolikliniek voor ataxie
- Multidisciplinaire revalidatiepolikliniek voor Friedreich ataxie

Presentatie kan op verzoek toegestuurd worden. Mail dan naar penningmeester@ataxie.nl