Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/114996

File ID	114996
Filename	Samenvatting

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Clinical and functional studies in Myoclonus-Dystonia
Author	E.M.J. Foncke
Faculty	Faculty of Medicine
Year	2008
Pages	155

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/282627

Copyright

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), other then for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Samenvatting

Samenvatting

Myoclonus-dystonie (M-D) is een bewegingsstoornis die autosomaal dominant wordt overgeërfd en gekenmerkt wordt door schokken en dystone bewegingen of houdingen. Genetisch onderzoek toonde aan dat mutaties in het epsilon-sarcoglycaangen (DYT11) een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van deze ziekte. Bij slechts één derde van de patiënten met een M-D fenotype kan men een mutatie aantreffen. Dit laat genetische heterogeniteit veronderstellen.
Fenotypische heterogeniteit is vaak beschreven binnen en tussen families.
De identificatie van mutaties in het epsilon-sarcoglycaangen in meerdere Nederlandse families en in sporadische vormen van M-D lieten ons toe de fenotypische heterogeniteit te bestuderen. Daarnaast hebben we verschillende types functionele onderzoeken verricht om meer inzicht te verwerven in de pathofysiologie van deze bewegingsstoornis.
Functionele studies bij dystonie in het algemeen worden bemoeilijkt door het heterogene karakter van deze ziekte en de verschillende onderliggende oorzaken. DYT11-positieve M-D patiënten vormen daarentegen een homogene patiëntengroep die ons in staat stellen dystonie te bestuderen in een welomschreven "dystonie-plus" syndroom. Vermoedelijk is de myoclonus in M-D van subcorticale origine. Hierdoor kan M-D gebruikt worden als humaan model voor toekomstig onderzoek naar subcorticale vormen van myoclonus.

In **hoofdstuk 2 en 3** beschrijven we de klinische kenmerken van twee Nederlandse DYT11-positieve M-D families. Dit leidde tot de uitbreiding van het fenotypische spectrum van M-D.
De aanwezigheid van epileptische insulten in drie van de vijf aangedane DYT11 mutatiedragers van de Nederlandse familie in **hoofdstuk 2**, heeft geleid tot de aanpassing van de originele diagnostische criteria. Epileptische insulten en afwijkingen op EEG zijn geen exclusiecriteria meer voor de klinische diagnose van M-D.
De 20 aangedane DYT11 mutatiedragers van de grote Nederlandse M-D familie waarvan sprake in **hoofdstuk 3** lieten allen myoclonieën van de handen zien in tegenstelling tot de "klassiek" beschreven myoclonieën van de bovenarmen. Daarnaast is de beginleeftijd in drie aangedane DYT11 mutatiedragers laat. Daardoor is het belangrijk aandacht te hebben voor subtiele myoclonieën van de vingers bij patiënten met myoclonieën en dystonie. Op die manier kan er mogelijk een groter aantal DYT11 mutatiedragers gevonden worden. Daarenboven is het belangrijk om oudere patiënten met een "klassiek" M-D fenotype, te testen op een mutatie in het epsilon-sarcoglycaangen, vooral als er een positieve familie-anamnese is.

Maternale imprinting is het mechanisme dat in M-D zorgt voor een verminderde penetrantie doordat het gemuteerde allel dat wordt overgeërfd via de moeder ingeprint wordt en hierdoor niet actief is. Het gezonde allel dat via de vader wordt overgeërfd komt tot expressie waardoor de ziekte, met name M-D niet tot uiting komt. De identificatie

van vijf "mogelijk" aangedane DYT11 mutatiedragers in de grote Nederlandse M-D familie die de mutatie via hun moeder overerfden duidt op het verlies van maternale imprinting. Dit blijkt in overeenstemming te zijn met de 5-10% maternaal overgeërfde epsilon-sarcoglycaan mutaties die vermeld worden in de literatuur. Tot nog toe is het verantwoordelijke mechanisme voor dit verlies van imprinting niet duidelijk. Co-expressie van het gemuteerde en het wild-type allel is een mogelijke verklaring. Een verschil in de graad van imprinting tussen hersencellen en perifere witte bloedcellen (imprinting mosaïcisme) is een andere denkbare verklaring. Onderzoek bij muizen ging ook in die richting. Toekomstig onderzoek moet zich dus focussen op het patroon van imprinting in verschillende lichaamsweefsels, o.a. in humaan hersenweefsel.

Mutaties in het epsilon-sarcoglycaangen zijn geassociëerd met familiale en in mindere mate sporadische vormen van M-D. Bij een behoorlijk aantal typische M-D patiënten kan men echter geen mutatie aantonen. In **hoofdstuk 4**, stelden we ons de vraag of specifieke fenotypische kenmerken de aan-of afwezigheid van een mutatie in het epsilon-sarcoglycaangen kunnen voorspellen. Dit is heel belangrijk omdat mutatie-analyse duur en arbeidsintensief is. Uit de studie van de fenotypische verschillen tussen M-D patienten met (7) en zonder (24) een DYT11 mutatie, bleek dat een beginleeftijd in de eerste of tweede levensdecade en een combinatie van myoclonus en dystonie als eerste symptoom de aanwezigheid van een mutatie in het epsilon-sarcoglycaangen kan voorspellen. Een positieve familieanamnese en de aanwezigheid van myoclonieën en/of axiale dystonie van de romp zijn ook voorspellende factoren. Myoclonieën in het bovenste gedeelte van het lichaam en de respons op alcoholinname zijn daarentegen niet voorspellend. Samen met de resultaten van twee andere vergelijkbare studies, besluiten we dat het fenotypische spectrum van M-D nauwer is dan gedacht. De myoclonieën in M-D worden gekenmerkt door kortdurende, bliksemachtige schokken en beperken zich niet tot het lichaamsdeel aangedaan door dystonie zoals men ziet bij patiënten met cervicale dystonie (dystone schokken van de nek).

In **hoofdstuk 5**, onderzochten we of psychiatrische symptomen vaker voorkomen in epsilon-sarcoglycaan mutatiedragers van de grote Nederlandse M-D familie die beschreven werd in hoofdstuk 3. Depressie en angst maar niet OCD kwamen vaker voor bij de 26 DYT11 mutatiedragers. Dit zou erop kunnen wijzen dat psychopathologie tot het fenotypische spectrum van M-D behoort. De correlatie tussen de aanwezigheid van psychiatrische symptomen en de ernst van de motorische symptomen laat ons echter vermoeden dat psychiatrische symptomen het gevolg kunnen zijn van de chronische invaliderende motorische symptomen en daardoor geen onderdeel uitmaken van het M-D fenotype. Het aantal onderzochte patiënten blijft klein in deze en andere studies die gelijkaardig onderzoek hebben verricht. Er kunnen dus nog geen definitieve conclusies getrokken worden. In de toekomst moeten grotere aantallen DYT11 mutatiedragers onderzocht worden die op een uniforme manier psychiatrisch getest worden.

Hoofdstuk 6,7 en 8 beschrijven de resultaten van de functionele studies die we uitgevoerd hebben in DYT11 mutatiedragers. De bedoeling was meer inzicht te verwerven in de pathofysiologie van deze hyperkinetische bewegingsstoornis.
Coherentie-analyse van EEG-EMG en EMG-EMG is een techniek om de oscillatoire koppeling tussen activiteit van hersenstructuren en spieren te beschrijven in het tijdsdomein. (**hoofdstuk 6**) Diepe hersenstimulatie van de basale kernen is een effectieve behandeling voor verschillende medicatie-resistente bewegingsstoornissen. Deze operatieve behandeling maakt het mogelijk om de oscillatoire koppeling tussen lokale activiteit van de basale kernen (local field potentials=LFP) en spieren te bestuderen. (**hoofdstuk 7**) Door middel van functionele magnetische resonantie imaging (fMRI) kan de activiteit van hersengebieden gemeten worden in het spatiële domein. Hierbij vergelijkt men gewoonlijk de hersenactiviteit in relatie tot een motorische of cognitieve taak tussen patiënten en gezonde controles. (**hoofdstuk 8**)

Intermusculaire coherentie-analyse in **hoofdstuk 6** liet een abnormale laagfrequente "drive" (3 tot 10 (15) Hz) zien in DYT11 mutatiedragers. Deze abnormale "drive" werd alleen maar geobserveerd tussen de aangedane spieren van de vier DYT11 mutatiedragers met uitgesproken mobiele dystonie, d.w.z. dystone bewegingen gesuperponeerd op de dystone houdingen. DYT11 mutatiedragers met op de voorgrond staande myoclonieën en geringe dystonie lieten deze laagfrequente "drive" niet zien. Een gelijkaardige laagfrequente "drive" is beschreven bij patiënten met cervicale dystonie en DYT1 positieve dystoniepatiënten. Dit laat vermoeden dat de geobserveerde laagfrequente "drive" niet specifiek is voor DYT11 mutatiedragers, maar een meer algemene pathologische "drive" is voor spieren aangedaan door (mobiele) dystonie. Daarenboven kunnen we besluiten dat coherentie-analyse die twee stationaire signalen veronderstelt, niet een geijkte techniek is om de kortdurende actie-geïnduceerde schokken in DYT11 mutatiedragers te bestuderen.

In **Hoofdstuk 7** worden de local field potentials (LFP) van de interne Globus Pallidus (GPi) gemeten bij twee DYT11 mutatiedragers die behandeld werden met diepe hersenstimulatie vanwege medicatie-resistente symptomen. Ook hier zagen we significante coherentie in de lage frequentieband (3-7 Hz) tussen GPi LFP en dystone spieren. Er werd eveneens een toename van synchronisatie in de 3 tot 15 Hz frequentieband geobserveerd vòòr het uitvoeren van een beweging. Bij Parkinson patiënten wordt in de subthalamische nucleus toegenomen synchroniciteit in de beta band (15 tot 30 Hz) waargenomen vòòr het uitvoeren van een beweging. Deze toegenomen synchroniciteit lijkt verantwoordelijk te zijn voor de traagheid van beweging bij Parkinson patiënten. Naar analogie hiermee, formuleerden we de volgende hypothese: de toename in laagfrequente oscillatoire activiteit in de GPi genereert abnormale dystone spieractiviteit in M-D patiënten.

Hoofdstuk 8 beschrijft de resultaten van de fMRI studie die de hersenactiviteit van 17 DYT11 mutatiedragers vergelijkt met 11 gezonde controles. We constateerden hyperactiviteit van de ipsilaterale, meer dan de contralaterale pre-motorische en motorische cortex bij de aangedane DYT11 mutatiedragers. Dit duidt op hyperactiviteit en ook overflow van activiteit in de corticale gebieden die instaan voor de planning van motorische handelingen. Tijdens het uitvoeren van de seriële reactietijd taak, een impliciete leertaak, observeerden we hyperactiviteit van de dorsolaterale prefrontale cortex. Dit duidt eerder op intensief dan impliciet leren. Het blijft echter moeilijk om te beoordelen of de hyperactiviteit die in verschillende hersengebieden waargenomen wordt bij DYT11 mutatiedragers een uiting is van de daadwerkelijke bewegingsstoornis, i.e. dystonie en myoclonieën, of alleen te maken heeft met het op een andere manier uitvoeren van een motorische taak. Daarom is het belangrijk om bij toekomstig fMRI- onderzoek EMG te gebruiken bij het bestuderen van hyperkinetische bewegingsstoornissen.

In **hoofdstuk 9** beschrijven we de resultaten van dubbelzijdige GPi stimulatie bij vier patiënten met medicatie-resistente M-D symptomen. Ondanks een uitgesproken verbetering van de motorische symptomen, was er geen verbetering en zelfs verslechtering van de geassociëerde psychiatrische symptomen. We concluderen dat het heel belangrijk is rekening te houden met de psychiatrische comorbiditeit bij het beoordelen van de indicatie voor diepe hersenstimulatie bij DYT11 mutatiedragers.

In **hoofdstuk 10** worden de meest belangrijke bevindingen uit de voorafgaande hoofdstukken bediscussiëerd en gerelateerd aan recente belangrijke literatuur in dit onderzoeksveld. Suggesties voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek worden gedaan. We concluderen dat de klinische studies in twee Nederlandse M-D families hebben geleid tot de uitbreiding van het fenotypische spectrum van DYT11 mutatiedragers.
Daarnaast hebben de functionele studies meer inzicht verschaft in de pathofysiologie van (myoclonus)-dystonie. Toekomstig onderzoek zal zich focussen op het ontwikkelen van meer geschikte technieken om de subcorticale myoclonieën in M-D te kunnen bestuderen.