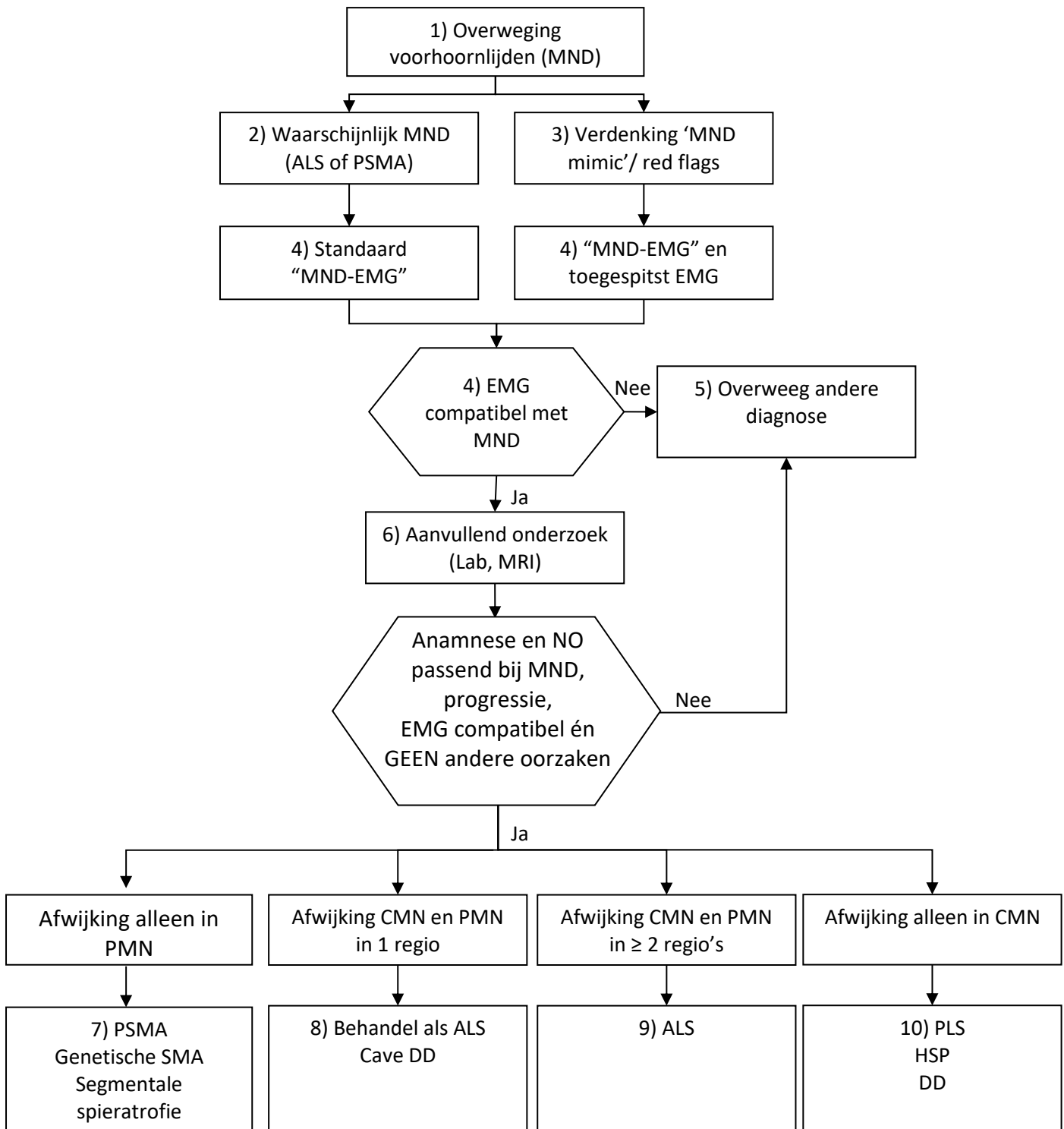


Flowchart diagnostiek motorneuron aandoeningen



revisie mei 2018, gewijzigd verlengd tot 2022, Revisie 2025

Marleen van Coevorden – Hameete, Cisca Peters, Marja Boon, Judith Drenthen, Esther Brusse, Pieter van Doorn

Disclaimer

1 januari 2024

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Aanvullingen bij flowchart

1) Deze flowchart is gericht op patiënten die verwezen zijn naar de derde lijn met een verdenking voorhoornlijden (motor neuron disorder = MND).

2) ALS: Als eerste symptoom vaak nachtelijke spierkrampen en fasciculaties. Daarna progressieve atrofie en zwakte (in begin opvallende atrofie en nog redelijk intacte kracht) met veelal een asymmetrisch begin. 40% debuteert armen, 40% debuteert benen, 20% debuteert bulbaair. Bij NO tevens hyperreflexie, pathologische reflexen en soms pseudobulbaire verschijnselen.

PSMA: Spierkrampen, atrofie, zwakte en fasciculaties in meerdere regio's, normale tot lage reflexen. Een deel van deze patiënten heeft een relatief langzaam beloop, een deel heeft echter ook een snel progressief beloop met een prognose vergelijkbaar met ALS.

Onderzoek in hoeveel regio's de patiënt klachten van het CMN en/of PMN heeft. (4 regio's: bulbaair, cervicaal, thoracaal, lumbosacraal)

3) De differentiaal diagnose van ALS en PSMA is zeer uitgebreid (zie bijlage). Hieronder enkele voorbeeld van red flags en MND mimics.

Red flags (waarbij men sterk aan een andere diagnose moet denken): zwakte oogspieren, sensibele stoornissen, mictiestoornissen en sfincterdysfunctie, leeftijd <30 jaar.

'MND mimics':

- **MMN (Multifocale motorische neuropathie):** demyelinisatie van motore axon, sterke asymmetrische atrofie en zwakte, begint vaak aan de armen, fasciculaties en verlaagde reflexen. Man>vrouw. Op EMG geleidingsblokkade, op MRI verhoogd signaal op T2 van cervicale plexus
- **Ziekte van Kennedy (bulbospinale spieratrofie):** X-linked recessief, CAG repeats. Bij mannen, 3^e-5^e decade. Gepaard met periorale fasciculaties, zwakte van bulbaire spieren, proximale zwakte van armen en benen. 50% heeft gynaecomastie, testisatrofie en afgenomen fertiliteit. Intentionetremor, spierkrampen, dysfagie en sensorische neuropathie komen voor. In principe eerst DNA diagnostiek alvorens EMG.
- **IBM (Inclusion body myositis):** myopathie van proximale én distale spieren, asymmetrische zwakte en atrofie. Voornamelijk zwakte vinger- en polsflexoren. Slikstoornissen. EMG kan ook neurogenen afwijkingen laten zien bij naaldonderzoek.
- **Mononeuropathie/radiculopathie:** alleen zwakte/atrofie in innervatiegebied van één zenuw/wortel.
- **Myasthenia Gravis:** Geeft vaak oogbolmotoriek stoornis en/of ptosis. Kan o.a. geïsoleerde bulbaire klachten geven.
- **Cervicale myelopathie:** geen bulbaire symptomen, meestal ook sensibele verschijnselen.
- **Peripheral nerve hyperexcitability syndromen (Isaacs/ Morvan):** neuromyotonie, krampen en stijfheid, myokimieën/ fasciculaties. Aτροφie is vaak aanwezig, evenals (milde) cognitieve stoornissen en gewichtsverlies. Pijn, al of niet met sensibele stoornissen, kunnen prominent aanwezig zijn. EMG is in principe afwijkend (fasciculaties en neurogene schade), maar myotonie is vaak moeilijk aan te tonen. EMG voldoet in principe niet aan El Escorial criteria voor ALS.

4) Bij een patiënt met waarschijnlijke ALS waarbij een MND mimic onwaarschijnlijk is, zal een standaard "MND EMG" verricht worden. Vermeld op de aanvraag welke regio's reeds klinisch afwijkend zijn. Bij andere differentiaal diagnostische overwegingen zal het EMG uitgebreid worden of zal er een tweede EMG met een andere vraagstelling moeten worden verricht. Denk hierbij aan een single fiber/ repetitieve stimulatie EMG bij een verdenking MG of een uitgebreider geleidingsonderzoek bij een verdenking MMN. Zie bijlage voor een uitgebreid EMG protocol en bij MND passende afwijkingen.

5) Bijvoorbeeld (poly)neuropathie, myopathie, myelopathie, (poly)radiculopathie, MMN, IBM (zie bijlage).

6) A) Standaard bloedonderzoek: glucose, calcium, fosfaat, TSH, CK (mag <10x bij ALS), nier- en leverfunctie. Op indicatie: BSE, bloedbeeld, paraproteïne, PTH, Caspr2 antistoffen.

B) MRI-CWK: Altijd (tenzij er zowel duidelijke (pseudo)bulbaire afwijkingen zijn als CMN en PMN afwijkingen in minimaal 2 spinale regio's (cervicaal, thoracaal, lumbosacraal) en de verdenking op een cervicaal probleem erg klein is)

7) Mogelijk PSMA (overige DD PMN zie bijlage) Vervolgen middels NO en evt EMG (na 2 mnd)

Indien verdenking PSMA én snelle progressie: behandel en begeleid als ALS

8) Zeer verdacht voor ALS, behandel als zodanig. Bij atypisch beloop of atypische klachten: heroverweeg DD (zie bijlage) en vervolg middels NO en evt EMG (na 2 mnd).

9) Voer samen met de neuromusculair verpleegkundige het diagnose gesprek. Bespreek medicamenteuze therapie. Signaleer en behandel eventuele complicaties zoals cognitieve problemen en slikstoornissen (zie bijlage). Verwijs patiënt naar de revalidatiearts/ ALS-team.

10) Mogelijk PLS. Overweeg andere diagnoses zoals HSP (zie bijlage). Frequent vervolgen middels NO om conversie naar ALS te signaleren.

Bijlage richtlijn ALS en andere sporadische motor neuron aandoeningen (mei 2018 gereviseerd)

ACHTERGROND INFORMATIE

Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS) is een progressieve neurodegeneratieve aandoening met betrokkenheid van zowel het perifere motor neuron (PMN) als centraal motor neuron (CMN). Er bestaan verschillende classificaties voor ALS: de mate van PMN of CMN betrokkenheid (PMN onset, CMN onset), de lokalisatie van de debuutklachten (bulbaire onset, spinale onset). De dominantie van PMN of CMN symptomen en de regio specifieke klachten in het initiële stadium van ALS kan het onderscheid tussen ALS en andere sporadische motor neuron ziekten zoals Primaire Laterale Sclerose (PLS), waarbij er uitsluitend CMN betrokkenheid is, Progressieve (Spinale) Musculaire Atrofie (PSMA), waarbij er uitsluitend PMN betrokkenheid is en Progressieve Bulbaire Parese (PBP) bemoeilijken. Zowel PLS, PSMA en PBP over kunnen gaan in ALS, meestal gebeurt dit binnen 2-4 jaar na het ontstaan van de symptomen. Vooral van PSMA en ALS wordt daarom ook gedacht dat zij onderdeel zijn van één ziektecontinuüm^{1,2}. Het onderscheid tussen ALS en PLS, PSMA en PBP is voor de patiënt van groot belang is gezien het verschil in prognose tussen deze ziektebeelden.

ALS³

- Aandoening van zowel het CMN als PMN
- 40% debuit armen, 40% debuit benen, 20% debuit bulbaire, 1% debuit thoracaal (ademhalingszwakte)
- Eerste verschijnselen:
 - Nachtelijke spierkrampen (op ongebruikelijke plaatsen) en fasciculaties
 - Progressieve (asymmetrische) atrofie en zwakte.
 - Hyperreflexie (relatief hoge reflexen in atrofische spieren kunnen gezien worden als “centrale ontremming”) en vaak pathologische reflexen.
- 50% van de patiënten ontwikkelt ook cognitieve en/ of gedragsverandering (executieve dysfunctie, emotionele labiliteit, apathie) en 13% van de patiënten heeft naast ALS tevens frontotemporale dementie (FTD).⁴
- Etiologie:
 - 5-10% familiale vorm: meestal is er sprake van autosomaal dominante overerving, echter sommige genen hebben een incomplete penetrantie. De vier meest voorkomende mutaties in Europa zijn; C9ORF72 (36%)⁵, TARDBP (8%), FUS (6%) en SOD1 (1%)
 - > 90% sporadische vorm: waarschijnlijk combinatie van omgevingsfactoren en een genetisch verhoogde aanleg voor het krijgen van ALS.
- Epidemiologie:
 - Debuutleeftijd gemiddeld 62 jaar.
 - Prevalentie 7-9/100.000
 - Man > vrouw. Bulbaire: man = vrouw
- Eind stadium:
 - 80-90% heeft bulbaire klachten (spraak- en slikstoornissen).
 - Bij alle patiënten treedt in de loop van de ziekte zwakte van de ademhalingsspieren op.
 - De doodsoorzaak is bij de meeste patiënten respiratoire insufficiëntie.
- Prognose:
 - Diagnose wordt gemiddeld 10 maanden na begin van de eerste symptomen gesteld.
 - Mediane overleving na ontstaan van klachten: 2-4 jaar, 10-20% overleeft > 10 jaar.
 - Prognose is minder gunstig bij een hogere debuit leeftijd, bulbaire of respiratoire onset, kenmerken van FTD en prominent gewichtsverlies.

PSMA^{2, 6-8}

- 5% van de motor neuron aandoeningen
- Aandoening van alleen het PMN
- 2/3 spinaal debuit, 1/3 bulbaire debuit
- Eerste verschijnselen;
 - Zwakte, atrofie, fasciculaties
 - Spreek- en slikklachten
- Epidemiologie:

- Debuutleeftijd gemiddeld 63 jaar
- Man > vrouw
- Prognose: 75% langzaam beloop, 25% snel beloop (ziekteduur 2-20 jaar)

PLS⁹

- 1-4% van de motor neuron aandoeningen
- Aandoening van alleen het CMN
- Meestal debuteert aan de benen, maar kan ook in de armen of bulbaire spieren.
- Eerste symptomen:
 - Stijfheid en verminderde coördinatie aan de benen.
 - Spasticiteit, hyperreflexie en milde zwakte.
 - Mictieklachten komen voor.
 - Afwezigheid van PMN symptomen zoals atrofie en fasciculaties.
- Epidemiologie:
 - Debuutleeftijd 50-55 jaar
 - Prevalentie 1.25/100.000/jaar
 - Man > vrouw
- Eindstadium
 - Bulbaire symptomen zoals dysarthrie, dysphagie en pseudobulbair affect.
 - Over het algemeen blijven cognitie en ademhalingsfunctie gespaard.
- Prognose: gemiddelde ziekteduur 15-25 jaar

PBP¹⁰

- 5% van de motor neuron aandoeningen
- Aandoening van PMN of zowel het CMN als PMN
- Eerste verschijnselen: spreek- en slikklachten, dwanglachen en –huilen.
- Epidemiologie:
 - Debuutleeftijd gemiddeld 60 jaar
 - Man > vrouw
- Prognose: gaat vrijwel altijd over in ALS, gemiddelde ziekteduur 0.5-3 jaar

Pathofysiologie ALS³

De fundamentele pathofysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan ALS zijn niet bekend. Macroscopisch is er sprake van spieratrofie, atrofie van de motor cortex en sclerose van de piramidebaan. Microscopisch wordt een verlies van > 50% van de spinale motorneuronen gezien en diffuse gliose. De neuropathologische “hallmark” van ALS zijn eiwit aggregaten in motorneuronen.

Wanneer men kijkt naar de functie van de eiwitten gecodeerd door met ALS geassocieerde genen zijn er waarschijnlijk meerdere initiële ziekte mechanismen mogelijk zoals defecten in eiwit homeostase en RNA metabolisme, die uiteindelijk alleen leiden tot een toxisch “final common pathway” en motorneuron dysfunctie. Opvallend is dat de meeste eiwitten die worden gecodeerd door ALS geassocieerde genen ook tot expressie komen in andere cellen en weefsels dan uitsluitend motorneuronen. Het is onduidelijk waarom motorneuronen gevoeliger zijn voor de schadelijke effecten van deze mutaties. Mogelijk zijn ze door hun grootte en lange axonale uitlopers gevoeliger voor metabole ontregeling dan andere celtypen.

DIAGNOSTISCHE HANDVATEN ALS

Er bestaat geen klinische test die de diagnose ALS kan aantonen of uitsluiten. De diagnose wordt gesteld op basis van klinisch beloop en neurologisch onderzoek, ondersteund door EMG en ter uitsluiting van andere oorzaken laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek.¹¹

Kliniek ALS

- Er dienen afwijkingen te zijn van zowel **PMN** als **CMN** in **2 verschillende regio's**: bulbaire/craniale (hoofd, hals), cervicale (armen), thoracale (thorax, abdomen) of lumbosacrale (benen).
- Tevens dienen de klachten **progressief** te zijn en dienen **andere oorzaken zeer onwaarschijnlijk** te zijn.
- Indien afwijkingen van PMN en CMN voorkomen in **1 regio**, er progressie is en andere aandoeningen uitgesloten zijn, dienen deze patiënten ook als ALS behandeld te worden.
- De volgende "**red flags**" zijn **niet passend** voor ALS: radicaire/ neuropathische pijn, sensibele klachten, mictie of sfincter dysfunctie, oogbolmotoriekstoornissen, ptosis, symmetrische presentatie, significante zwakte in afwezigheid van atrofie, afwezigheid van progressie in enkele maanden.
- Het **neurofysiologisch onderzoek** moet als een verlengstuk van de kliniek beschouwd worden en dient de diagnose ALS waarschijnlijker of onwaarschijnlijker te maken. De bevinding bij het EMG zijn niet specifiek voor ALS, maar kunnen passen binnen elke aandoening met denervatie. EMG is alleen bruikbaar voor het aantonen van PMN betrokkenheid.

	Bulbaire	Cervicale	Thoracale	Lumbosacrale
PMN tekenen				
Zwakke, atrofie, fasciculaties.	Kaak, gelaat, tong, palatum, larynx	Nek, arm, hand diafragma	Rug, buik	Onderrug, onderbuik, been, voet
CMN tekenen				
Peesrekkings- en pathologische reflexen.	Levendige masseter reflex, wurgreflex en snout reflex. Pseudobulbaire kenmerken. Pathologische peesrekkingsreflex. Spasticiteit.	Levendige of pathologische peesrekkingsreflex. Levendige Hoffmann-Trömner. Spasticiteit.	Afwezige buikhuidreflex. Spasticiteit.	Levendige of pathologische peesrekkingsreflex. Pathologische voetzoolreflex. Spasticiteit.

- De diagnostische El Escorial/ Arlie House en Awaji criteria zijn bedoeld voor inclusie in wetenschappelijk onderzoek en voorzien onvoldoende in de klinische behoefte aan duidelijkheid. Echter zij kunnen wel enige houvast geven in het diagnostisch denken en EMG onderzoek bij patiënten met de verdenking op ALS.
- Een belangrijk verschil tussen de El Escorial en Awaji criteria is dat in de Awaji criteria klinische en EMG afwijkingen gelijk worden gesteld en ook fasciculaties bij EMG onderzoek wordt gezien als een teken van actieve denervatie. Dit leidt tot een toename van de sensitiviteit van de criteria, zonder verlies van specificiteit¹²
- Het is belangrijk te realiseren dat patiënten niet gebaat zijn bij een diagnose "mogelijk" of "waarschijnlijk" ALS. Wanneer andere oorzaken redelijkerwijs zijn uitgesloten kan vaak ook in die gevallen de diagnose ALS worden gesteld. Echter ook een onterechte diagnose kan verstrekkende gevolgen hebben.

El Escorial criteria (1994) ¹³
- Zeker ALS: symptomen en/ of EMG afwijkingen van PMN en CMN in 3 regio's. - Waarschijnlijk ALS: symptomen van PMN en CMN in 2 regio's waarbij ten minste enkele CMN verschijnselen rostraal van PMN verschijnselen - Waarschijnlijk ALS (KNF ondersteund): - Symptomen van PMN en CMN in 1 regio en EMG-afwijkingen wijzend op een laesie in het PMN in ten minste 2 ledematen - Symptomen van het CMN in 1 of meer regio's met EMG-afwijkingen wijzend op een laesie in het PMN in ten minste 2 ledematen. - Mogelijk ALS: - Symptomen van het CMN en PMN in 1 regio - Symptomen van het CMN in 2 of meer regio's

- Symptomen van het CMN en PMN in 2 regio's waarbij niet enkele van de CMN-verschijnselen rostraal van tenminste enkele van de PMN-verschijnselen.
Awaji criteria (2008) ¹⁴
- Zeker ALS: - Symptomen en/of EMG afwijkingen van PMN en CMN in de bulbair regio en ten minste 2 spinale regio's. - Symptomen van PMN en CMN in 3 spinale regio's. - Waarschijnlijk ALS: symptomen en/of EMG afwijkingen van PMN en CMN in 2 regio's waarbij ten minste enkele CMN verschijnselen rostraal van de PMN verschijnselen Mogelijk ALS: - Klinische of EMG aanwijzingen voor PMN en CMN betrokkenheid in één regio. - CMN verschijnselen in twee regio's - PMN verschijnselen rostraal van CMN verschijnselen

Differentiaal diagnose ALS

DD aandoening van het PMN/ spieren ⁷

Niet erfelijk

- *Focale, segmentale en monomelische spinale spieratrofie:* arm>been, vaak asymmetrisch soms unilateraal, voornamelijk jonge mannen.
- *Multifocale motorische neuropathie:* voornamelijk distale asymmetrische parese, arm>been. Mannen 3x> vrouwen. Rond 40e jaar. Geleidingsblokkades op EMG, bij 50% positieve anti-GM1 ganglioside antilichamen, bij 50% hyperintensiteit op T2 bij MRI brachiale plexus. Behandelbaar met immuunsuppressie.
- *Post-polio (spinale) spieratrofie:* zeer langzaam progressieve zwakte van eerder en niet eerder aangedane spieren, 20-40 jaar na de infectie. Ook atrofie en fasciculaties. Op EMG grote MUPs.
- *Inclusion body myositis (IBM):* parese vinger en polsflexoren > extensoren, soms axonale sensomotorische PNP, slikstoornissen.
- *Post-bestraling lumbosacrale radiculopathie:* 3-25 jaar na bestraling, voornamelijk motor, later ook sensor.
- *Lambert Eaton Myasteen Syndroom (LEMS):* aandoening van de neuromusculaire overgang, sterk geassocieerd met KCLC, proximale spierzwakte, vooral aan de benen, autonome dysfunctie.
- *Hypothyreoïdie:* zwakte en krampen door myopathie en/of sensomotorische neuropathie.
- *Peripheral nerve hyperexcitability syndroom (Isaacs syndroom, Morvan syndroom):* o.a. benigne spierkramp fasciculatie syndroom, (paraneoplastische) neuromyotonie: krampen en stijfheid, myokimieën/fasciculaties. Atrofie is vaak aanwezig, evenals (milde) cognitieve stoornissen en gewichtsverlies. Pijn, al of niet met sensibele stoornissen, kunnen prominent aanwezig zijn. Laagdrempelig onderzoek naar Caspr2 antistoffen inzetten, omdat het beeld in de regel niet zo subacuut is en zich erg divers kan uiten. Serumdiagnostiek is voldoende EMG is in principe afwijkend (fasciculaties en neurogene schade), maar myotonie wordt niet altijd gevonden.
- *Monoklonale gammopathie geassocieerde polyneuropathie*

Erfelijk

- *Bulbospinale spieratrofie (ziekte van Kennedy):* X-linked recessief, CAG repeats. Begin: 3^e-5^e decade, alleen mannen. Periorale fasciculaties, bulbair zwakte, proximale zwakte armen en benen. 50% gynaecomastie, testisatrofie en verminderde fertiliteit. Soms intentietremor en sensorische PNP.
- *Proximale SMA:* (Autosomaal recessief, mutaties SMN-gen 5q13). Kugel-Welander (type 3): begint vaak voor volwassen leeftijd, normale levensverwachting.
- *Distale SMA/distale hereditaire motor neuronopathie dHMN:* (Zowel autosomaal dominant als recessief). Heel traag beloop. Lijkt soms op CMT. N.B. Bij SMA normale geleidingstijden EMG en geen sensibele stoornissen, zn n. suralisbipt). Cave distale myopathie, multifocale neuropathie.

DD aandoening van CMN

- *PLS (Primair laterale sclerose):* ±60e jaar, begint vaak in de benen, later armen en bulbair. Gemiddeld ziektebeloop 15 jr (tot 25 jr). Deel ontwikkelt toch PMN symptomen (centraal motor neuron onset ALS).
- *HSP (Hereditaire spastische paraplegie):* (> 30 varianten, voornamelijk autosomaal dominant/soms recessief of X-linked. Voornamelijk benen, zelden tot nooit armen en/of bulbair dysfunctie. Soms gepaard met andere afwijkingen zoals mentale retardatie, retinopathie, sensorische neuropathie of ataxie.

- *HTLV-1 myelopathie*: langzaam progressieve paraparese, rugpijn, sfincterdysfunctie, impotentie, sensibele stoornissen. Soms PMN-uitval met atrofie en fasciculaties, soms bulbaire. Ook liquor afw.
- *Structurele lesies, demyelinisatie, neurodegeneratief*. (MS, spondylotische cervicale myelopathie, proces craniocervicale overgang, MSA).
- *Metabool*: Ziekte van Krabbe: progressieve spasticiteit, vaak tevens polyneuropathie; Cerebrotendineuze xanthomatose: progressieve spastische parese, meestal cataract, peesxanthomata en diarree.

DD aandoeningen van zowel CMN als PMN

- *ALS-like syndromen*: hyperthyreoïdie en -parathyreoïdie, lymfomen
- *Cervicale radiculo- en myelopathie*: geen bulbaire symptomen, meestal sensibele verschijnselen en sfincter dysfunctie. PMN symptomen op niveau compressie. CMN symptomen onder niveau.
- *Tumor/AVM/spinale durale fistel in of naast het ruggenmerg of Arnold-Chiari malformatie*: geen CMN symptomen craniaal van PMN symptomen
- *Adrenomyeloneuropathie (AMN)*: langzaam progressieve spastische paraparese met soms PNP
- *HIV ALS-like syndrome*: zeer snel beloop, jongere leeftijd
- *Koperdeficiëntie*: variabel beeld met piramidale kenmerken, ataxie, motore en sensibele zwakte. Soms geassocieerd met gastroïntestinale operatie en hematologische aandoeningen.

DD geïsoleerde bulbaire klachten

- *(Bulbaire) myasthenia gravis*: vaak oogbolmotoriekstoornis, wisselende klachten. CAVE: kan ook voorkomen zonder evidente oculaire zwakte en bij bulbaire
- *N. IX, XI en XII-uitval*: tgv tumor/ ischemie vd nucleï, vaak ook andere hersenzenuwen aangedaan.
- *PBP (Progressieve bulbaire paralyse)*: PMN- en soms ook CMN symptomen uitsluitend bulbaire, gaat bijna altijd over in ALS (bulbaire onset ALS)

Aanvullend onderzoek (op geleide van de klachten en bevindingen bij neurologisch onderzoek)

Bloedonderzoek: Bloedbeeld, glucose, calcium en fosfaat, TSH, CK (<10x mag bij ALS), nier- en leverfunctie
Op indicatie: BSE (myositis), paraproteïne (als fors gewichtsverlies en bijvoorbeeld nachtzweeten), PTH (bij afwijkend calcium en fosfaat), Caspr2 antistoffen.

MRI-CWK: Altijd, tenzij er zowel (pseudo)bulbaire verschijnselen als CMN en PMN afwijkingen zijn in minimaal 2 regio's.

MRI-hersenen: Te overwegen indien uitsluitend pseudo bulbaire klachten of zeer asymmetrische klachten.

EMG:

Doel: waarschijnlijkheid diagnose voorhoornaandoening (MND) vergroten. Op indicatie om andere aandoeningen (mimics) uitsluiten. Het 'standaard' MND-EMG bestaat in principe uit beperkt geleidingsonderzoek en uitgebreid naaldonderzoek. Het (beperkte) geleidingsonderzoek heeft als doel om aandoeningen (bijv polyneuropathie, ulnaropathie, peroneus neuropathie) te detecteren die de interpretatie van het naaldonderzoek kunnen beïnvloeden. Indien er een klinische verdenking is op 'MND-mimic' dan wordt het EMG gericht uitgebreid (vermeld dit op de EMG aanvraag). Eventueel wordt hier een 2^e afspraak voor ingepland.

'Standaard' MND- EMG:

Patiënten worden 30 minuten opgewarmd.

Zenuwgeleidingsonderzoek:

Motorisch: n. ulnaris (ADM) (evt n. medianus (APB), n. peroneus (EDB), n. tibialis posterior (AH). (op indicatie uitgebreider)

Sensibel: n. ulnaris (dig V) (evt n. medianus (dig III)), n. suralis

Late responsen: F-responsen en H-reflex

Naaldonderzoek:

Doel: het voorkomen en de uitbreiding van de- en reïnnervatie te onderzoeken. Dit wordt beschreven aan de hand van de revised el Escorial criteria (er wordt voldaan aan de el Escorial criteria als er de- en reïnnervatie aanwezig is in minimaal 3 regionen).

- Bulbaire en thoracale regio: de- en reïnnervatie aanwezig is in 1 spier
- Cervicale en lumbosacrale regio: de- en reïnnervatie aanwezig is in 2 spieren (die niet geïnnerveerd worden door dezelfde zenuw en/of wortel).

De keuze van de te onderzoeken spieren hangt af van de klinische uitval en vraagstelling en kan dus per patiënt verschillen. De uitgebreidheid van het naaldonderzoek wordt o.a. bepaald door de bevindingen bij het klinische en elektrofysiologische onderzoek en de belasting voor de patiënt. Gebruik van antistolling of (hoog risico) op trombopenie dient altijd vermeld te worden op de aanvraag. Zo nodig overleg met KNF stafid.

Keuzemogelijkheden te onderzoeken spieren bij naaldonderzoek (geen volledige lijst):

Bulbaire: m. lingua, m. masseter, m. orbicularis oris

Cervicaal: m. biceps brachii, m. triceps, m. deltoideus, m. flexor carpi radialis, m. extensor digitorum communis, m. interosseus dorsalis I. Bij bekende cervicale radiculopathie eventueel m. trapezius of m. sternocleidomastoideus.

Thoracaal: m. erector spinae Th6 - Th12

Lumbosacraal: m. rectus femoris, m. tibialis anterior, m. gastrocnemius

Kenmerken zenuwgeleidingsonderzoek bij voorhoornlijden:

1) Relatief normale motore en sensibele geleiding, hooguit lage CMAP amplitudes met wat licht vertraagde motore en snelheden (door verlies snelle axonen) in aangedane spieren.

2) **Red flags:**

- Sterk afwijkend sensibel onderzoek (licht afwijkend mag. Met name ook afwijkend bij M. Kennedy)
- Motore geleidingssnelheden < 70% van ondergrens normaal
- Verlengde distale motore latenties > 30% van bovengrens normaal
- F-respons of H-reflex latenties > 30% van bovengrens normaal
- Geleidingsblokkades en temporale dispersie

Kenmerken naaldonderzoek bij voorhoornlijden:

1) Spontane spiervezel activiteit (fibrillaties, CRDs (complex repetitive discharges) of positieve scherpe golven)

2) Reïnnervatie kenmerken (grote en brede polyfasische MUPs, reuzepotentialen, verhoogde vuurfrequentie MUPs)

3) Fasciculaties zijn niet vereist en weinig specifiek. Instabiele fasciculaties met een complexe vorm kunnen pleiten voor ALS.

EMG onderzoek bij 'MND mimics' (zie desbetreffende richtlijnen):

MMN: uitgebreid geleidingsonderzoek na opwarmen. Eventueel zenuwecho.

Myasthenia gravis: repetitieve zenuwstimulatie, zo nodig gevolgd door single fiber EMG. NB: ook bij MND kan bij repetitieve zenuwstimulatie decrementie gevonden worden.

IBM: uitgebreid naaldonderzoek, eventueel met MUP analyse

Radiculopathie. Uitgebreider naaldonderzoek in spieren geïnnerveerd door de klinisch verdacht zenuwwortel(s).

Genetisch onderzoek: Wordt aanbevolen bij patiënten met een eerste of tweede lijns familielid met ALS of FTD. Pre-symptomatisch testen van familieleden is controversieel. Het wordt aanbevolen patiënten hiervoor te verwijzen naar het UMCU of een klinisch geneticus.

Gezien de lopende trials (UMCU) gericht op genetische afwijkingen van het DNA, is het aan te bevelen, de volgende DNA bepalingen te verrichten:

SOD1, FUS, C9ORF72, Ataxine2.

BEHANDELING EN BEGELEIDING

Zie ook de richtlijn van het ALS centrum Nederland: <https://www.als-centrum.nl> ¹⁵

Hier vinden patiënten tevens achtergrond informatie en de lopende wetenschappelijke onderzoeken waaraan zij zouden kunnen deelnemen. Voor artsen zijn hier de laatste ontwikkelingen op te vinden. Ook is er een handleiding te vinden voor het diagnosegesprek en meer informatie over erfelijkheid bij ALS.

De begeleiding van ALS patiënten vindt plaats in een multidisciplinair team bestaande uit een neuroloog, psycholoog, longarts, revalidatiearts, diëtist, logopedist, fysiotherapeut en neuromusculair gespecialiseerd verpleegkundige.

Begeleiding

Neuroloog: betrokken bij diagnose en eventuele medicamenteuze behandelingen.

Neuromusculair verpleegkundige:

- Psychosociale begeleiding van patiënt en eventuele mantelzorger
- Ademhaling: bepaling vitale capaciteit zo mogelijk op de poli en zo nodig uitgebreid longfunctie onderzoek. Bespreken van tekenen van nachtelijke hypoventilatie zoals platliggen zonder kortademigheid, levendige dromen, ochtendhoofdpijn, vermoeidheid overdag. In geval van duidelijke tekenen van nachtelijke hypoventilatie, overweeg afname van capillair bloedgas.
- Indien patient wenst te vliegen HAST test bespreken in geval er geen beademing wordt gebruikt, zie: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_beademing/vervoer_ambulance_reizen_bij_chronische_beademing/high_altitude_simulation_test_hast_voor_vliegreis_bij_chronische_beademing.html
Patiëntenfolder: https://patientenfolders.erasmusmc.nl/folders/high_altitude_simulation_test
- Het bespreken en documenteren van afspraken met betrekking tot non-invasieve ademhalingsondersteuning (CPAP/BiPAP), tenzij ernstige bulbaire klachten. In principe geen tracheostomale beademing. Verwijzing naar centrum voor thuisbeademing.
- Slikfunctie en gewichtsverlies: gewichtsverlies van 5% in 1 maand of 10% in 6 maanden wordt als ernstig beschouwd en zijn een indicatie voor het bespreken van een PEG/PRG sonde plaatsing. Houdt er rekening mee dat een gastroscopische PEG een minimale VC van >50% van normaalwaarde vereist en een radiologische PRG een minimale VC van > 1 liter (zie betreffend ErasmusMC protocol)
- Invullen van ALS-FRS scale ter monitoring van de ziekteprogressie
- Patiënt wijzen op patiëntenvereniging Spierziekten Nederland en ALS Centrum Nederland. Aandacht voor sociale situatie. Is er sprake van een gezin? Wijs dan op de handreiking ALS in het gezin: https://www.als-centrum.nl/wp-content/uploads/2021/09/Handreiking-ouders_ALS-in-het-gezin.pdf
- Levens einde begeleiding

Revalidatiearts: coördineren van multidisciplinaire begeleiding door fysiotherapeut, logopedist, diëtiste en ergotherapeut. Eventueel binnen een ALS-gespecialiseerd revalidatiecentrum.

- In geval van pseudobulbaire klachten (dwanglachen en dwanghuilen) zal in principe de revalidatie arts Nuedexta (Kinidine/dextromethorfan 10/20mg) voorschrijven. Dit geeft bij ongeveer 50% van de ALS patiënten ook een tijdelijke verbering in spreken, slikken en speekselvloed. Opvolging van effect gebeurd door de reva arts/logopedie van revalidatie ALS team.

Longarts en Centrum voor Thuisbeademing: Het bespreken en documenteren van afspraken met betrekking tot non-invasieve ademhalingsondersteuning (CPAP/BiPAP), tenzij ernstige bulbaire klachten. In principe geen tracheostomale beademing.

Psycholoog: psychosociale begeleiding en eventuele levens einde begeleiding.

Medicamenteuze therapie

- *Riluzol 2 dd 50 mg (Rilutek ®)(Klasse 1 bewijs)* ¹⁶
 - Gemiddeld levensverlengend effect van 2-4 maanden
 - Zo vroeg mogelijk starten
 - CAVE leverfunctiestoornissen en agranulocytose.
 - Bloedonderzoek: bloedbeeld en leverfuncties. 1^e 3 maanden 1 keer per maand, eerste jaar 1 keer per 3 maanden, vervolgens op indicatie.

Symptomatische behandelingen ^{15, 17, 18}

Voor onderstaande behandelingen is in de meeste gevallen geen wetenschappelijke evidentie bij ALS patiënten. Er wordt gebruik gemaakt van de kennis over en effectiviteit van behandelingen bij andere ziektebeelden.

Klacht	Medicamenteus	Overige behandeling	Opmerkingen
Angst	-Oxazepam 3-4 dd 10-15 mg -Lorazepam 3 dd 0.5-1 mg	-	CAVE ademhalingszwakte
Cognitieve stoornissen	-	- Uitleg en begeleiding	Eventueel MMSE, FAB en/of NPO verrichten
Diep veneuze trombose	Fraxiparine	Algemene richtlijnen voor trombose profylaxe	-
Dysarthrie	-	- Logopedie - Non-verbale methoden - Communicatie apparatuur	-
Emotionele labiliteit/ Depressie	-Amitriptyline: 3 dd 10 mg of 1-2 dd 25 mg - Detromethorfan: 2dd 30 mg en Kinidine 2 dd 30 mg - Citalopram - Fluvoxamine	Uitleg en begeleiding	-
Fasciculaties	Vitamine E 1000-3000 mg/dag	Uitleg dat fasciculaties geen spierafbraak geven en geen prognostische waarde hebben	
Kaakklem	Lorazepam 0.5-2.5 mg onder de tong	-	CAVE ademhalingszwakte
Laryngospasme	O2 inhalatie 10-15L/min		-
Obstipatie	- Movicolon: 1 dd 1-2 sachets - Bisacodyl supp: 1 dd 10 mg - Klysmeren	- Dieetadviezen: voldoende vocht en vezel inname - CAVE bijwerking medicatie	-
Pijn	Volgens WHO pijnladder	- Fysiotherapie - Voorkomen van drukplekken	-
Respiratoire insufficiëntie (dyspnoe en angst)	<i>Snel ontstaan:</i> 1. Oxazepam 10-50 mg. Lorazepam 0.5-2.5 mg. Diazepam rectiole 10 mg. 2. Morfine 2.5-10 mg s.c. 3. Pallatieve sedatie <i>Geleidelijk ontstaan:</i> Morfine SR 2 dd 10 mg	-Non invasieve beademing - Eventueel 0.5-1L O2.	Non invasieve beademing niet goed mogelijk bij ernstige bulbair zwakte
Slaap stoornissen (insomnie of nachtmerries)	Amitriptyline 1 dd 25-150 mg a.n. Promethazine 1dd12,5-25mg Trazodon 1dd 50-100mg Zopiclon 1dd3,75mg Zolpidem 1dd2,5mg. Zn medicatie ophogen op geleide van effect en bijwerkingen. Overweeg ook: benzodiazepines (temazepam of oxazepam)	Aanwezigheid van voldoende hulp bij draaien	Indien er geen ademhalingszwakte is, kan huisarts gangbare slaapmedicatie voorschrijven NB! Comfort is in het algemeen belangrijker dan een evt. optredende bijwerking als ademdepressie. Een afgewogen risico kan in dat geval ook door huisarts besproken worden

	in laagst mogelijke dosering.		
Slikstoornissen en gewichtsverlies	-	- Verdikken voeding - Logopedie - Dietiek - PEG/PRG plaatsing - Parenterale voeding	- Gastroscoopische PEG: minimale VC >50% van normaalwaarde - Radiologische PRG: minimale VC > 1 liter
Spasticiteit	- Baclofen: 3 dd 5-25 mg (langzaam opbouwen) - Tizanidine: 3 dd 2-8 mg - Datroleen - Clonazepam	- Fysiotherapie - Rustspalken - Botox injecties - Baclofen intrathecaal	-
Speekselvloed	- Atropine oogdruppels sublinguaal: 3 dd 0.25-0.75 mg - Scopolaminepleister: 1.5mg/3 dagen - Amitryptiline: 3 dd 10 of 1-2 dd 25 mg - Biperideen: 1 dd 2-8 mg - Dexetimide: 1 dd 0.5-1 mg - Oxybutinine: 3 dd 2.5-5 mg - Glycopyrronium: 3dd 1-2 mg	- Draagbaar afzuigapparaat - Radiotherapie parotis - Botox injectie parotis	-
Spierkrampen	Hydrokinine: 200 mg bij avondeten en 100 mg a.n. (maximaal 14 dagen)	- Fysiotherapie - Instructies aan patiënt en partner hoe te handelen tijdens kramp	
Spierzwakte en atrofie	-	- Fysiotherapie - Orthesen	- Aangepaste rolstoel - Tijdig woningaanpassing - Decubitus preventie
Taaï slijm	- Propranolol 1-3 dd 40 mg - Acetylcysteïne 3 dd 200 mg - Verneveling (zout, acetylcysteïne, ventolin)	- Fysiotherapie - Manual assisted cough - CAVE bijwerking amytryptiline	-
Vermoeidheid	- Methylfenidaat 2 dd 5-20 mg - Modafinil 2 dd 100 mg	- CAVE bijwerking riluzole	-

Standaard consult met een ALS patiënt:

- Ademhaling: tekenen van nachtelijke hypoventilatie: platliggen zonder kortademigheid, levendige dromen, ochtendhoofdpijn, vermoeidheid overdag.
- Mobiliteit en progressie spierzwakte
- Pijn en krampen
- Spraak, slikken en gewichtsverlies
- Cognitie en stemming

Eerste versie 2009: Judith Drenthen, Gerhard Visser, Pieter van Doorn**1^e revisie: september 2016****2^e revisie: mei 2018, ongewijzigd verlengd tot 2022****Marleen van Coevorden-Hameete, Cisca Peters, Marja Boon, Judith Drenthen, Esther Brusse, Pieter van Doorn****3^e revisie: maart 2023, gewijzigd verlend t/m 2025**

REFERENTIES

1. van Blitterswijk M, Vlam L, van Es MA, et al. Genetic overlap between apparently sporadic motor neuron diseases. *PLoS One*. 2012;7(11):e48983.
2. Kim WK, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. 2009 Nov 17;73(20):1686-92.
3. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Oct 5;3:17071.
4. Phukan J, Elamin M, Bede P, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):102-8.
5. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):257-68.
6. Rowland LP. Progressive muscular atrophy and other lower motor neuron syndromes of adults. *Muscle Nerve*. 2010 Feb;41(2):161-5.
7. Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jun;88(6):474-83.
8. Visser J, de Jong JM, de Visser M. The history of progressive muscular atrophy: syndrome or disease? *Neurology*. 2008 Feb 26;70(9):723-7.
9. Statland JM, Barohn RJ, Dimachkie MM, Floeter MK, Mitsumoto H. Primary Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):749-60.
10. Karam C, Scelsa SN, Macgowan DJ. The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010 Aug;11(4):364-8.
11. Geevasinga N, Menon P, Scherman DB, et al. Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study. *Neurology*. 2016 Aug 16;87(7):684-90.
12. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2012 Nov;69(11):1410-6.
13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000 Dec;1(5):293-9.
14. Reniers W, Schrooten M, Claeys KG, et al. Prognostic value of clinical and electrodiagnostic parameters at time of diagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 Aug;18(5-6):341-50.
15. ALS-Centrum-Nederland. Richtlijn: Amyotrofische Laterale Sclerose - diagnostiek en behandeling. 2013.
16. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet*. 1996 May 25;347(9013):1425-31.
17. McDermott CJ, Shaw PJ. Diagnosis and management of motor neurone disease. *BMJ*. 2008 Mar 22;336(7645):658-62.
18. Integraal-Kankercentrum-Nederland. Richtlijn: Amyotrofe Laterale Sclerose. 2010.