

# Revalidatie geneeskundige richtlijn

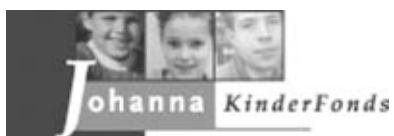
## Ataxie van Friedreich



## Colofon

Revalidatiegeneeskundige richtlijn ataxie van Friedreich  
ISBN 90-9017439-7

© 2003, Vereniging Spierziekten Nederland  
Lt. gen. van Heutszlaan 6  
3743 JN Baarn  
[www.vsn.nl](http://www.vsn.nl)



Deze richtlijn is tot stand gekomen dankzij de financiële steun van het Johanna KinderFonds te Arnhem. Informatie over het Johanna KinderFonds en het aanvragen van subsidies vindt u op: [www.johannakinderfonds.nl](http://www.johannakinderfonds.nl).

## Samenstelling van de werkgroep die de revalidatiegeneeskundige richtlijn ataxie van Friedreich heeft ontwikkeld

De werkgroep 'Revalidatiegeneeskundige richtlijn ataxie van Friedreich' bestond uit de volgende personen:

- Mevrouw prof. dr. E. Lindeman, revalidatiearts, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Revalidatiecentrum De Hoogstraat, Utrecht, voorzitter
- Mevrouw drs. I.L. Vos, Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn, secretaris
- De heer J.P. van den Berg, revalidatiearts, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- De heer E.R.P. Brunt, neuroloog, medisch adviseur VSN, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Mevrouw J.M.P.I. van Haelst, revalidatiearts, Revalidatiecentrum Leypark, Tilburg
- Mevrouw dr. B. Ivanyi, revalidatiearts, Centrum voor revalidatie 'De Vogellanden', Zwolle
- De heer R.D.J. Margry, revalidatiearts, Revalidatiecentrum Heliomare, Wijk aan Zee
- De heer drs. H. van Veenendaal, adviseur Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Mevrouw M.P.I.J. van de Wiel, revalidatiearts Sophia Centra voor Revalidatie, Delft

## De revalidatiegeneeskundige richtlijn voor ataxie van Friedreich is tot stand gekomen op initiatief van

- de kerngroep revalidatieartsen voor spierziekten (Revalidatie Advies Centra), geaccrediteerd door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Revalidatie en Fysische geneeskunde (VRA) en
- de werkgroep ataxie van Friedreich van de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN).

## In samenwerking met

- Koninklijke Nederlands Genootschap Fysiotherapie
- Nederlandsche Internisten Vereeniging
- Nederlandse Antropogenetische Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie
- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
- Nederlandse Vereniging van Maatschappelijk werkers
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie

## Projectleider

Mevrouw dr. A. Horemans, beleidsmedewerker  
Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn

## Adviseurs van de werkgroep

- Mevrouw M. Bannink, maatschappelijk werker, Revalidatiecentrum de Trappenberg, Huizen
- De heer prof.dr. O.F. Brouwer, kinderneuroloog, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- De heer dr. P.A.F.M. Doevedans, cardioloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- De heer H.W.J. Eichholtz, fysiotherapeut, praktijk te Soest
- De heer drs. P.G. Erdmann, fysiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- De heer dr. J. Feenstra, audioloog, Erasmus MC, Rotterdam

- Mevrouw J.G. Jellema, huisarts, Leek
- Mevrouw E. Koerselman, logopedist, revalidatiecentrum De Trappenberg, Huizen
- De heer dr. B.M. van Ouwerkerk, internist, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht
- De heer dr. J.E.H. Pruys, orthopedisch chirurg, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- De heer dr. E.A. Sistermans, moleculair geneticus, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Mevrouw drs. C.C. Verschuuren-Bemelmans, klinisch geneticus, Academisch Ziekenhuis Groningen
- Mevrouw dr. D. Wittebol, oogarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Mevrouw drs. K.C.J.G.M. Rosenbrand, senior adviseur Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

## Samenstelling van de klankbordgroep

Deze groep begeleidde het project op afstand.

- De heer J.H.M. Bunnig, direct betrokkene en kaderlid VSN diagnosewerkgroep ataxie van Friedreich, Leiden
- De heer dr. A. Hovestadt, neuroloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- De heer W.G.M. Janssen, revalidatiearts en voorzitter RAC, Erasmus MC, Rotterdam
- Mevrouw M. van Laar, direct betrokkene en kaderlid VSN regiowerkgroep Limburg, Roermond
- Mevrouw drs. L.C. Oderwald, medewerker projecten Johanna KinderFonds, Arnhem
- Mevrouw A. van Riessen, direct betrokkene en VSN-lid, Amersfoort

# Inhoudsopgave

---

## Aanbevelingen 6

### 1. Inleiding 10

- 1.1 Aanleiding 10
- 1.2 Doelstelling 10
- 1.3 Richtlijngebruikers 10
- 1.4 Probleemomschrijving 10
- 1.5 Uitgangsvragen 11
- 1.6 Samenstelling van de werkgroep 11
- 1.7 Werkwijze van de werkgroep 12
- 1.8 Methodiek van de wetenschappelijke onderbouwing 12
- 1.9 Implementatie en indicatoren 13
- 1.10 Juridische betekenis van de richtlijn 13
- 1.11 Herziening richtlijn 13

### 2. Ataxie van Friedreich 15

- 2.1 Historische ontwikkelingen van de diagnostiek 15
- 2.2 Genetica en pathofysiologie 16
- 2.3 Incidentie en prevalentie van ataxie van Friedreich in Nederland 16
- 2.4 Risicofactoren 16
- 2.5 Diagnostische centra 17

### 3. Symptomatologie, beloop en complicaties 18

- 3.1 Klinische beschrijving van de typen ataxie van Friedreich 18
- 3.2 Ataxie 18
- 3.3 Sensibiliteit 19
- 3.4 Scoliose 19
- 3.5 Voet- en handdeformiteiten 21
- 3.6 Spasticiteit 21
- 3.7 Spierzwakte 21
- 3.8 Visusstoornissen 22
- 3.9 Gehoorstoornissen 22
- 3.10 Dysarthrie 23
- 3.11 Dysfagie 24
- 3.12 Cardiomyopathie 24
- 3.13 Diabetes mellitus 25
- 3.14 Sfincterstoornissen 26
- 3.15 Relatie symptomen en functionaliteit 26

### 4. Interventies 35

- 4.1 Causale medicamenteuze behandelingen 35
- 4.2 Behandelopties per symptoom en complicatie 36
  - 4.2.1 Ataxie en intentietremor 36
  - 4.2.2 Scoliose 37
  - 4.2.3 Voetdeformiteiten 37
  - 4.2.4 Spasticiteit 38
  - 4.2.5 Spierzwakte 38
  - 4.2.6 Visusstoornissen 38
  - 4.2.7 Gehoorstoornissen 39
  - 4.2.8 Dysarthrie 39
  - 4.2.9 Dysfagie 40
  - 4.2.10 Cardiomyopathie 40
  - 4.2.11 Lichamelijke conditie 40
  - 4.2.12 Gewrichtsmobiliteit 40
  - 4.2.13 Beperkingen en participatieproblemen, psycho-emotionele problematiek 41

### 5. Kwaliteit van leven 45

- 5.1 Factoren van invloed op kwaliteit van leven 45
- 5.2 Beïnvloeding van factoren die van invloed zijn op de kwaliteit van leven 46

### 6. Organisatie zorgstructuur 48

### 7. Indicatoren 50

### 8. Onderzoeksvragen 50

## Bijlagen 51

- 1. Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) 52
- 2. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 52
- 3. Revalidatie Advies Centra voor spierziekten (RAC) 53
- 4. Specifieke expertisecentra 53
- 5. Verklarende woordenlijst 55
- 6. Afkortingslijst 58
- 7. Websites 59

## Literatuur 60

# Aanbevelingen

---

## revalidatiegeneeskundige

---

## richtlijn ataxie van Friedreich

---

De onderstaande aanbevelingen kunnen worden beschouwd als samenvatting van de richtlijn en geven houvast voor de professionele behandelaar. Deze aanbevelingen zijn op basis van de wetenschappelijke conclusies en de overige overwegingen zo concreet mogelijk geformuleerd.

Voor zowel diagnostiek, follow-up als behandeling is samenwerking met medisch specialisten of instanties met ervaring op dit gebied gewenst. De Vereniging Spierziekten Nederland kan hieromtrent adviezen geven.

Hieronder een overzicht van alle aanbevelingen. Deze worden in de verschillende hoofdstukken nader toegelicht en onderbouwd.

### Aanbevelingen diagnostiek ataxie van Friedreich (hoofdstuk 2)

## 1 Diagnostiek

Voor de diagnose ataxie van Friedreich is de genetische diagnose de logische gouden standaard.

## 2 Diagnostiek

Bij onduidelijkheid over de diagnose van progressieve ataxie is het wenselijk om verder genetisch diagnostisch onderzoek te laten doen.

## 3 Risicofactoren, erfelijkheidsvoorlichting

Als dragerschap van een van de partners binnen een relatie bekend is, dient bij kinderwens de andere partner, evenals broers en zusters van mensen met ataxie van Friedreich, het advies te krijgen om zich voor erfelijkheidsvoorlichting tot een klinisch geneticus te wenden.

Ook (de ouders van) neven en nichten wordt het aanvragen van erfelijkheidsadvies door een klinisch geneticus geadviseerd. Over het gegeven

advies en de eventuele verwijzing wordt door de revalidatiearts een aantekening gemaakt in de status van de patiënt.

### Aanbevelingen symptomatologie, beloop en complicaties (hoofdstuk 3)

## 4 Scoliose

Gezien de hoge prevalentie van scoliose bij jonge mensen met ataxie van Friedreich en het grillig verloop ervan, dient er bij hen vanaf de manifestatie van de ziekte regelmatige controle op scoliose plaats te vinden (afhankelijk van het klinisch beeld 1 á 2 keer per jaar en in de groeispurt vaker). Bij een scoliose dient er altijd naar een orthopeed met specifieke ervaring met neuromusculaire aandoeningen verwezen te worden (zie bijlage 4). Wat betreft de screening en vooronderzoeken dient aangesloten te worden bij de in ontwikkeling zijnde CBO richtlijn neuromusculaire scoliose (meer informatie bij het kwaliteitsinstituut CBO, zie bijlage 3).

## 5 Voetstoornissen

Gezien de functionele betekenis is het van belang alert te zijn op voetafwijkingen. Bij 'progressieve' voetafwijkingen dient overleg met een orthopedisch chirurg (zie bijlage 4) plaats te vinden over de keuzes die gemaakt worden ten aanzien van de conservatieve dan wel operatieve behandeling.

## 6 Visusstoornissen

In de spreekkamer moet systematisch worden gevraagd naar visusstoornissen (zoals wazig zien, slechte kleurherkenning en uiteindelijk verminderd zien). De patiënt dient te worden geïnformeerd over het voorkomen van visusstoornissen en dient, ook bij twijfel, te worden verwezen naar een gespecialiseerde oogarts (zie bijlage 4).

## 7 Gehoorstoornissen

Omdat gehoorstoornissen bij volwassenen met ataxie van Friedreich regelmatig voorkomen, en omdat de mogelijkheid van gehoorstoornissen bij kinderen met ataxie van Friedreich niet kan

worden uitgesloten, is in beide gevallen alertheid van de behandelaar(s) geboden. In de spreekkamer moet er systematisch gevraagd worden naar gehoorproblemen, met name naar 'signaal-ruis-problemen' (bijvoorbeeld slecht horen in drukke ruimten). De patiënt dient ook bij twijfel te worden verwezen naar een audiologisch centrum met expertise op dit gebied (zie bijlage 4).

## 8 communicatieproblemen

Gezien de ernst en complexiteit van de communicatieproblemen, die niet alleen door de dysarthrie bepaald worden, is samenwerking met centra voor visueel gehandicapten en instanties op het gebied van communicatieondersteuning gewenst (zie bijlage 4).

## 9 Dysfagie

Naar aanleiding van incidentele klinische ervaringen met dysfagie, is bij klachten over verslikken logopedische evaluatie, advisering en instructie geïndiceerd.

## 10 Cardiomyopathie

Bij mensen bij wie ataxie van Friedreich op jonge leeftijd is begonnen dient men bedacht te zijn op cardiomyopathie. Dit geldt eveneens als er sprake is van een snelle progressie. Patiënten met ataxie van Friedreich dienen bij vaststelling van de diagnose gescreend te worden op cardiale problematiek, daarbij is verwijzing naar een gespecialiseerd centrum met expertise op het gebied van cardiomyopathie geïndiceerd (bijlage 4, gespecialiseerde NMA centra VSN). Bij afwezigheid van cardiomyopathie is een herscreening na 3 tot 5 jaar wenselijk.

## 11 Diabetes mellitus

Bij mensen met ataxie van Friedreich met een ziekte duur langer dan 5 jaar moet de behandelaar alert zijn op het voorkomen van insulineafhankelijke diabetes. De revalidatiearts dient de huisarts erop attent te maken dat dit jaarlijks gescreend moet worden. Bij aanwezigheid van diabetes mellitus dient de revalidatiearts hierover geïnformeerd te worden. Overleg met een internist (-endocrinoloog) wordt dan aanbevolen.

## 12 sfincterstoornissen

Bij de anamnese dient aan de patiënt gevraagd te worden naar eventuele sfincterstoornissen.

## 13 sfincterstoornissen

Bij sfincterstoornissen dient voorlichting en advisering ten aanzien van incontinentiebehandeling te worden gegeven.

**Aanbevelingen  
interventies (hoofdstuk 4)**

## 14 Causale medicamenteuze behandelingen

Er worden op grond van huidige onderzoeken geen specifieke medicijnen aanbevolen bij mensen met ataxie van Friedreich. Bij hypertrofische cardiomyopathie kan de cardioloog idebenone voorschrijven, hoewel het de sterke voorkeur verdient om dit in een onderzoekssetting te geven (zie paragraaf 4.2.9).

## 15 Ontwikkelingen m.b.t. causale medicamenteuze behandelingen

Gezien de vele ontwikkelingen en medische trials ten aanzien van idebenone willen we u adviseren u op de hoogte te stellen van de huidige stand van zaken; dit kan bijvoorbeeld via de VSN.

## 16 Ataxie en intentietremor

Toepassing van gewichtapplicaties aan extremiteten ter vermindering van intentietremor en ataxie lijkt niet zinvol. Uit klinische praktijk blijkt dat verzwaring van de rollator wel te proberen is.

## 17 Ataxie en intentietremor

Voor het opstellen van een oefenprogramma of training dient eerst een individuele probleemanalyse gemaakt te worden, waarbij rekening wordt gehouden met functionele doelen, ook voor de (nabije) toekomst.

## 18 Ataxie en intentietremor

Op basis van de individuele probleemanalyse kan gesteld worden dat in de ambulante fase coördinatie- en balanstraining vaak zinvol zijn. Over de intensiteit en duur van coördinatie- en balansoefeningen is weinig bekend. In bepaalde stadia van de ziekte is gebruik van loophulpmiddelen nuttig.

## 19 Ataxie, intentietremor en diabetes

Bij mensen met ataxie van Friedreich die tevens diabetes mellitus ontwikkelen, blijkt uit ervaring dat er vaak problemen optreden met het hantieren van insulinepen en insulinepomp. Er dient regelmatig te worden gecontroleerd of deze hulpmiddelen adequaat worden gebruikt.

## 20 Scoliose

Een orthopedisch chirurg met specifieke ervaring met neuromusculaire aandoeningen (zie bijlage 4) dient in een vroege fase van de ontwikkeling van een scoliose bij mensen met ataxie van Friedreich beleid vast te stellen. Gestreefd wordt naar een vroegtijdige operatieve benadering van een ontwikkelende scoliose.

Momenteel wordt de CBO richtlijn neuromusculaire scoliose ontwikkeld; de werkgroep adviseert deze te raadplegen (meer informatie bij het kwaliteitsinstituut CBO, zie bijlage 3).

## 21 Voetstoornissen

Om een optimale afstemming van conservatieve en operatieve behandeling te bereiken, dient het beleid rond de voetproblematiek in een vroege fase tussen de betrokken medische disciplines, orthopedisch chirurg en revalidatiearts, besproken te worden. Orthopedisch schoeisel lijkt een adequate manier om een betere voetbelasting en stabiliteit te krijgen.

## 22 Voetstoornissen

Operatieve correctie is noodzakelijk indien de voetvorm of voetstand, ondanks verstrekking van adequaat schoeisel, interfereert met het functioneren van de patiënt.

## 23 Spasticiteit

Bij een patiënt met ataxie van Friedreich die spasticiteit ontwikkelt kan, indien deze hinder geeft bij het dagelijks functioneren, een medische behandeling met spasmodolytica gegeven worden. Deze behandeling dient nauwkeurig te worden beoordeeld op enerzijds de vermindering van spasticiteit en anderzijds het ontstaan van spierzwakte.

## 24 Spierzwakte

Spierversterkende oefeningen op stoornisniveau dienen alleen te worden voorgeschreven als er aanwijzingen zijn voor meer inactiviteitsatrofie dan er, gezien de ernst van het neurologisch beeld, verwacht mag worden. Daarnaast is het van belang dat men functioneel traint.

## 25 Visusstoornissen

Bij beginnende klachten over de visus is verwijzing naar een oogarts met expertise op het gebied van neurologische visusstoornissen gewenst.

Bij manifeste problematiek is begeleiding door en samenwerking met een gespecialiseerde oogarts of een gespecialiseerd centrum met expertise op het gebied van neurologische visusproblematiek gewenst (zie bijlage 4).

## 26 Gehoorstoornissen

Bij gehoorsklachten dient verwezen te worden naar een audiologisch centrum, bij voorkeur met expertise op het gebied van neurologische gehoorproblematiek. Expertise is gewenst, op het gebied van de diagnostiek, maar ook ten aanzien van de specifieke audiologische revalidatie bij slecht verstaan van spraak (zie bijlage 4).

## 27 Dysarthrie

Periodiek dient een logopedische evaluatie plaats te vinden ten aanzien van de wenselijkheid van training en advisering rond spraakproblematiek. Een eventueel hieruit voortvloeiende logopedische behandeling is geïndiceerd als de betreffende persoon steeds moeilijker te verstaan is. Hiermee kan het vermogen om te communiceren zo goed mogelijk intact worden gehouden.



## 28 Dysfagie

Op grond van incidentele klinische ervaringen met dysfagie kunnen we bij slikproblemen behandeling door de logopedist aanbevelen.

## 29 Cardiomyopathie

Een vroege cardiologische screening en behandeling in een centrum met expertise op dit gebied, is wenselijk (zie paragraaf 3.12). De verwijsmogelijkheden dienen helder te zijn.

## 30 Cardiomyopathie

Bij manifeste cardiomyopathie dient er tijdens het sporten geen maximale inspanning geleverd te worden. Mensen met ataxie van Friedreich en een manifeste cardiomyopathie dienen gewezen te worden op de risico's van maximale inspanning (competitieve sport).

## 31 Lichamelijke conditie

Ter optimalisering van de lichamelijke conditie lijkt een conditiebevorderend oefenprogramma met de geëigende methoden ook voor patiënten met ataxie van Friedreich wenselijk. Wel dient met een eventuele cardiomyopathie rekening te worden gehouden (zie ook aanbeveling 30).

## 32 Gewrichtsmobiliteit

Bij overwegend sedentair leven en zeker bij rolstoelafhankelijkheid lijkt het zinvol oefentherapeutische maatregelen te nemen gericht op die gewrichtsmobiliteit. Gezien de neurologische uitval is dit, nodig om optimaal functioneren te bevorderen en de verzorging te vergemakkelijken. Ook het gebruik van apparatuur ter vertikalering is te overwegen.

## 33 Maatschappelijke participatie en psycho-emotionele ontwikkeling

Beperkingen en problemen rond maatschappelijke participatie en psycho-emotionele ontwikkeling zijn niet specifiek voor mensen met ataxie van Friedreich. Deze problemen kunnen door teamleden van een multidisciplinair revalidatie team of door individueel werkzame hulpverleners op de geëigende wijze worden begeleid (zie ook paragraaf 4.2.13).

### Aanbevelingen kwaliteit van leven (hoofdstuk 5)

## 34 Kwaliteit van leven

Om de kwaliteit van leven van mensen met ataxie van Friedreich te verbeteren adviseert de werkgroep de symptomatische zorg te optimaliseren. Dit kan bereikt worden door begeleiding in centra met specifieke ervaring en expertise op het gebied van ataxie van Friedreich (zie bijlage 4).

## 35 Kwaliteit van leven

Naast de symptomatische zorg is aandacht voor de maatschappelijke en psychosociale facetten van belang. Verwijzing naar maatschappelijk werker, psycholoog of orthopedagoog met specifieke ervaring en expertise op het gebied van ataxie van Friedreich is geïndiceerd (zie bijlage 4).



# Hoofdstuk 1

## Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Ataxie van Friedreich is een zeldzaam voorkomende erfelijke aandoening met een incidentie van ongeveer 5 nieuwgeborenen per jaar in Nederland. De ziekte kan bij meerdere kinderen uit een gezin voorkomen. De aandoening is langzaam progressief en leidt doorgaans tot ernstige beperkingen, met vergaande gevolgen voor het gehele leven. Naast ataxie heeft men vaak andere verschijnselen, zoals scoliose, spraakstoornissen, visus- en gehoorstoornissen. De diagnose wordt meestal aan het begin van de pubertijd gesteld, maar de eerste klachten openbaren zich vaak al enkele jaren daarvoor. De ziekte is niet te genezen. De gemiddelde levensverwachting is verkort, vaak ten gevolge van hartfalen.

De revalidatiezorg voor mensen met ataxie van Friedreich is niet optimaal. Er zijn landelijk grote verschillen in de zorg die mensen met ataxie van Friedreich krijgen. Er zijn dus ook grote variaties in de kwaliteit van deze zorg. Gezien het geringe aantal patiënten is het haast onmogelijk om specialistische expertise te ontwikkelen. Er zijn weinig gegevens bekend over de effecten van behandelingen bij deze zeldzame aandoening.

Revalidatieartsen erkennen dit probleem. Om een effectievere en beter onderbouwde behandeling te kunnen geven, zou een richtlijn uitkomst kunnen bieden.

De Vereniging Spierziekten Nederland is de opdrachtgever voor het ontwikkelen van de revalidatiegeneeskundige richtlijn voor ataxie van Friedreich. Deze richtlijn is tot stand gekomen dankzij de financiële steun van het Johanna KinderFonds te Arnhem.

### 1.2 Doelstelling

Deze richtlijn bevat aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse

praktijk van de revalidatiearts die iemand met ataxie van Friedreich in behandeling heeft. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. Aan diagnostiek wordt slechts gerefereerd voor zover van belang voor de revalidatiegeneeskundige behandeling.

De richtlijn is geschreven door een werkgroep bestaande uit revalidatieartsen en een neuroloog en is bedoeld voor de revalidatiegeneeskundige behandeling van de totale groep kinderen en volwassenen met ataxie van Friedreich. De richtlijn biedt ook aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen het gebruik ten goede kan komen.

### 1.3 Richtlijngebruikers

De richtlijn is primair bedoeld voor revalidatieartsen, zowel werkzaam in de kinderrevalidatie als in de volwassenenrevalidatie. Daarnaast is de richtlijn ook bedoeld voor andere disciplines in de revalidatieteams. Bovendien wordt besproken hoe de samenwerking met andere medische disciplines georganiseerd kan worden.

### 1.4 Probleemomschrijving

Vooraf hebben de VSN en de bij de richtlijn betrokken medisch specialisten belangrijke knelpunten in de zorg geïdentificeerd. Aan zeven direct betrokkenen bij ataxie van Friedreich (allen lid van de VSN en van de betreffende diagnosewerkgroep), de leden van de klankbordgroep en de artsen van de werkgroep is gevraagd naar knelpunten in de zorg. Deze knelpunten zijn verzameld en besproken tijdens de eerste werkgroepvergadering.

Uit de inventarisatie bij direct betrokkenen bij ataxie van Friedreich blijkt, dat het voor de cliënt moeilijk is om de diverse mogelijkheden in het (landelijk) zorgaanbod boven tafel te krijgen. Dit inzicht is nodig om de zorg die het best bij de cliënt past te kunnen regelen. Er is behoefte aan heldere informatie over het zorgaanbod. Daarnaast is men van mening dat de zorg versnipperd is. De verbinding tussen delen van zorg moet vaak door de cliënt zelf gemaakt worden.

De onbekendheid van de ziekte bij de zorgverleners is een probleem. Er wordt gesteld dat de neuroloog kinderen met ataxie van Friedreich in veel gevallen niet doorverwijst naar de revalidatiearts. Ten aanzien van de revalidatiezorg wordt een betere individuele begeleiding en ondersteuning en meer aandacht voor psychosociale aspecten gewenst. Verder noemt men een aantal praktische punten die van belang zijn voor de kwaliteit van leven van mensen met ataxie van Friedreich, bijvoorbeeld wijzen op de mogelijkheden van de computer en spraakherkenning; bij de advisering rond hulpmiddelen beter rekening houden met de progressie van de ziekte en de behoeften en mogelijkheden van het individu; bij oogproblemen adequate verwijzing naar gespecialiseerde centra voor visueel gehandicapten.

Ook de revalidatieartsen noemen de onbekendheid met het ziektebeeld als belangrijkste probleem bij de begeleiding en behandeling van mensen met ataxie van Friedreich. De verspreiding van het geringe aantal patiënten over de verschillende revalidatiecentra is hiervan een belangrijke oorzaak. Het opzetten van regionale expertisecentra zou een oplossing kunnen zijn. Daarnaast zou er een goed overzicht moeten zijn van de verschijnselen van het ziektebeeld, duidelijkheid over benodigde genetische diagnostiek (zowel voor arts als voor patiënt) en meer kennis over de prognose. Ook is er in het algemeen bij hulpverleners en instellingen weinig kennis over progressieve aandoeningen (onder meer in verband met het aanvragen van hulpmiddelen) en is het niet duidelijk wanneer en naar welke specialist de revalidatiearts moet verwijzen.

In hoofdstuk 6 geeft de werkgroep adviezen hoe op deze problemen ingespeeld kan worden.

## 1.5 Uitgangsvragen

Op basis van de probleemomschrijving en de gesignaleerde knelpunten zijn uitgangsvragen opgesteld. In de richtlijn is geprobeerd op basis van wetenschappelijke literatuur een antwoord op deze vragen te geven.

De uitgangsvragen zijn:

### 1. Diagnostiek/klinische kenmerken (somatiek)

- Wanneer is de diagnostiek voldoende om een revalidatieprogramma volgens deze richtlijn te kunnen starten?

- Welke diagnostiek moet gedaan worden om de diagnose zeker te kunnen stellen?
- In hoeverre is genetisch onderzoek nodig om de prognose te kunnen bepalen?

### 2. Prognostiek

- Welke complicaties/symptomen zijn er en wat is de incidentie van deze complicaties/symptomen?
- Wat is de oorzaak van de complicaties/symptomen?
- Wat is de invloed van de ernst van complicaties op de functionaliteit?
- Welke complicaties/symptomen zijn relevant voor het revalidatiebeleid?
- Wie behandelt de complicaties en wanneer draagt men de zorg over?
- In hoeverre ben je als revalidatiearts verantwoordelijk voor de coördinatie van het medisch beleid?

### 3. Interventies

- Welke medicamenteuze behandelingen zijn er?
- Hoe is de revalidatiebehandeling bij ataxie van Friedreich en welke zijn de complicaties?
- Waar en wanneer moet er verwezen worden naar andere specialisten: cardioloog, oogarts, orthopedisch chirurg, kinderarts/internist?
- Hebben gespecialiseerde centra een meerwaarde in de zorg aan mensen met ataxie van Friedreich?

### 4. Kwaliteit van leven

- Welke factoren zijn van invloed op participatie en kwaliteit van leven van patiënten met ataxie van Friedreich en hoe kunnen deze factoren beïnvloed worden?

## 1.6 Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep bestond uit zes revalidatieartsen uit de Kerngroep revalidatieartsen voor spierziekten van de Revalidatie Advies Centra van de VSN (bijlage 3), een neuroloog, een medewerker van het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, en een medewerker van de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN). Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding en achtergrond van de werkgroepleden. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

De betrokken revalidatieartsen hebben speciale belangstelling voor en ervaring met neuromusculaire aandoeningen. Er is een evenredige verdeling tussen revalidatieartsen die werkzaam zijn in de kinder- en volwassenrevalidatie. De Kerngroep is geaccrediteerd door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Revalidatie en Fysische geneeskunde (VRA). Door deze groep revalidatieartsen en de VSN zijn reeds eerder richtlijnen voor neuromusculaire aandoeningen ontwikkeld, te weten: Hereditaire Motore en Sensorische Neuropathie (HMSN), de ziekte van Duchenne en Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS) <sup>a</sup>.

## 1.7 Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende twee jaar (veertien vergaderingen) aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Er waren twee subwerkgroepen: klinische kenmerken/diagnostiek en interventie/kwaliteit van leven. Hoewel de afzonderlijke tekstgedeelten door subwerkgroepen zijn voorbereid, is de richtlijn nadrukkelijk geschreven uit naam van de gehele werkgroep. De werkgroepleden zochten systematisch naar relevante literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de richtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken.

De richtlijn werd in concept middels een schriftelijke commentaarvoorlegging voorgelegd aan ruim 400 zorgverleners die in de praktijk met deze richtlijn gaan werken of andere geïnteresseerden. Dit zijn onder meer alle in Nederland werkzame revalidatieartsen en 20 neurologen. De verkregen reacties werden gebruikt ter voorbereiding van de Invitational Conference op 30 oktober 2002. Daarnaast is de richtlijn tijdens een landelijke bijeenkomst voorgelegd aan betrokkenen bij ataxie van Friedreich (in totaal ongeveer zeventig leden van de VSN). Deze bijeenkomst is op 2 november 2002 gehouden.

De commentaren van de twee bijeenkomsten zijn in de definitieve richtlijn verwerkt.

### *Klankbordgroep*

Naast de werkgroep was er een klankbordgroep, bestaande uit een neuroloog, een revalidatiearts, de subsidiegever en drie leden van de VSN die zelf direct betrokken waren bij ataxie van Friedreich. De klankbordgroep kwam gedurende drie jaar (vier vergaderingen) bij elkaar. Bij deze vergaderingen waren ook medewerkers van de VSN en van het CBO aanwezig.

Het doel van de klankbordgroep was:

- het houden van toezicht op de uitvoering van het projectplan;
- het beoordelen van aanpassingen aan het projectplan, indien de omstandigheden daartoe naar het oordeel van de klankbordgroep, de opdrachtgever of de uitvoerende organisaties aanleiding gaven;
- het optreden als informatiebron voor de projectmedewerkers met betrekking tot de inhoudelijke en procesmatige kant van het project;
- het in contact brengen van de projectmedewerkers met personen en instanties die voor het project van belang zijn.

### *Adviseurs*

Omdat in de richtlijn veel specialistische aandachtsgebieden naar voren komen, is verschillende hulpverleners en (para)medici gevraagd als adviseur mee te werken aan de richtlijn. De meeste adviseurs werden afgevaardigd namens de betreffende beroepsverenigingen en een aantal van hen heeft op persoonlijke titel geadviseerd. De werkgroepleden hebben de adviseurs benaderd voor specifieke onderdelen van de richtlijn.

## 1.8 Methodiek van de wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Tussen juni 2001 en september 2002 werd gezocht in een aantal elektronische databases (Medline, Cochrane, Embase en Cinahl). Bij de selectie van literatuur voor de uitgangsvragen over de prognose is primair gekozen voor publicaties na 1996. In publicaties na 1996

---

a Meer informatie bij de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN), zie bijlage 1.

wordt uitgegaan van genetisch bevestigde ataxie van Friedreich (gouden standaard voor diagnose, zie ook paragraaf 2.1). Voor de beantwoording van de andere vragen werd ook oudere literatuur bestudeerd.

Er werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werd via buitenlandse patiëntenverenigingen gezocht naar bestaande richtlijnen aangaande ataxie van Friedreich. Deze richtlijnen zijn niet gevonden. Na systematische selectie door minimaal twee werkgroepleden werden de artikelen vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is onderstaande indeling gebruikt. Uiteindelijk bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje

‘wetenschappelijke onderbouwing’. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een ‘conclusie’. De meest belangrijke literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de ‘mate van bewijs’. Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje ‘overige overwegingen’. De ‘aanbeveling’ is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen. Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Tabel 1.1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)		
A1 Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;	B Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijk-	kend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek); C Niet-vergelijkend onderzoek; D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
A2 Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (geran-		
Voor artikelen betreffende: diagnostiek		
A1 Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;	A2 Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkappwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipiele, diagnostische	tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie; B Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd; C Niet-vergelijkend onderzoek; D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Niveau van bewijs van de conclusies		
1 Één systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;	2 Tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;	3 Één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C; 4 Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

## 1.9 Implementatie en indicatoren

De implementatie van de richtlijn vereist veel aandacht. Een richtlijn heeft pas effect als deze ook daadwerkelijk in de praktijk wordt gebruikt. Ervaring heeft geleerd dat men veel sneller geneigd is een richtlijn te gebruiken als men betrokken is geweest bij de ontwikkeling ervan. Daarom waren de Invitational Conference en de hieraan gekoppelde schriftelijke commentaaronde een heel belangrijk onderdeel van de implementatie. De richtlijn zal gratis worden toegestuurd aan de zorgverleners die deze in de praktijk moeten gebruiken. De richtlijn zal tevens breed bekend worden gemaakt, middels symposia en publicaties in voor de doelgroep interessante tijdschriften, zoals Revalidata.

De tweede implementatiemethodiek loopt via de leden van de VSN. Alle VSN-leden met ataxie van Friedreich krijgen de richtlijn op aanvraag, met het verzoek deze onder de aandacht van hun artsen te brengen. Tevens maakt de VSN het bestaan van de richtlijn breed bekend bij haar 8000 andere leden en zal aan de richtlijn aandacht worden besteed in de VSN bladen en op VSN-dagen. De ADCA-vereniging (Autosomaal Dominant - erfelijke Cerebellaire Ataxie - Vereniging Nederland) wordt

gevraagd hetzelfde te doen. Tot slot wordt de richtlijn ook via internet verspreid.

## 1.10 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op “evidence” gebaseerde inzichten en aanbevelingen aan zorgverleners om kwalitatief goede zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de “gemiddelde patiënt”, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan en is zelfs noodzakelijk als de situatie van de patiënt dat vereist. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, wordt wel geadviseerd dit te beargumenteren en documenteren.

## 1.11 Herziening richtlijn

Uiterlijk in 2008 bepalen de Kerngroep revalidatieartsen voor spierziekten en de VSN of de richtlijn nog actueel is. Zonedig wordt deze herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

## Hoofdstuk 2

### Ataxie van Friedreich



#### 2.1 Historische ontwikkelingen van de diagnostiek

##### *Diagnostiek op basis van klinische verschijnselen*

Na de eerste klinische beschrijving door Nicolaus Friedreich in 1863 berustte de diagnose ataxie van Friedreich op het voorkomen van een aantal klinische verschijnselen, de erfgang en de beginleeftijd van de verschijnselen in combinatie met pathologisch-anatomisch onderzoek. Het voorkomen van andere vormen van al of niet autosomaal recessief erfelijke ataxie zorgde voor het opstellen van strikte klinische criteria door Geoffroy, Harding en Filla met een relatief hoge specificiteit voor de diagnose ataxie van Friedreich.<sup>1;2;7</sup>

Geoffroy et al. onderscheidde primaire (obligate) criteria, secundaire criteria (aanwezig in meer dan 90% van de patiënten) en additionele criteria (aanwezig in minder dan 50% van de patiënten).

Primaire criteria zijn: een beginleeftijd jonger dan 20 jaar, progressieve loopataxie, dysarthrie, verlies van positie- en vibratiezin in de benen, (pyramidale) spierzwakte, areflexie in de benen. Secundaire criteria zijn: pathologische voetzoolreflexen, pes cavus, scoliose en cardiomyopathie.

Additionele criteria zijn: verminderde visus, nystagmus, paresthesieën, gehoorstoornis, tremor, vertigo, spasticiteit en pijn.

Harding formuleerde een aantal essentiële, additionele en andere criteria. Als essentiële criteria aanwezig bij 100% van de patiënten, noemde zij: beginleeftijd jonger dan 25 jaar en, binnen 5 jaar na het begin, aanwezigheid van progressieve loopataxie en extremitatataxie, afwezige kniepees- en achillespeesreflexen, pathologische voetzoolreflexen en verlaagde of afwezige sensibele actiepotaentialen bij normale motorische geleidingsnelheden.

Als additionele criteria, aanwezig bij meer dan 67% van de patiënten, noemt zij scoliose, pyramidale zwakte in de benen, afwezige reflexen in de armen, verminderde positie- en vibratiezin in de benen en ECG-afwijkingen. Als andere criteria, aanwezig bij minder dan 50% van de patiënten, noemt zij: nystagmus, opticus atrofie, gehoorverlies, distale atrofie, pes cavus en diabetes.

Filla et al. hanteerde als vereenvoudigde diagnostische criteria: een beginleeftijd jonger dan 20 jaar, progressieve ataxie en areflexie aan de benen, en tenminste één van de drie volgende criteria: dysarthrie, voetzoolreflex volgens Babinski en linker ventrikel hypertrofie.

##### *Genetische diagnostiek*

Na de ontdekking van het Friedreich's gen (FRDA gen) op chromosoom 9q en de mutatie, is ervoor gekozen, de genetische diagnose te beschouwen als definitie voor ataxie van Friedreich. Hierdoor is het klinische beeld van de ziekte van Friedreich uitgebreid en blijkt dat ongeveer een kwart van de mensen met ataxie van Friedreich een atypisch klinisch beeld vertoont, met een begin later dan 25 jaar, of met behouden (spierrek)reflexen. Aan de andere kant blijkt ook dat ongeveer 10% van de patiënten die voldoen aan de eerder opgestelde klinisch diagnostische criteria, volgens de genetische criteria niet de ziekte van Friedreich heeft. Er zijn aanwijzingen voor een tweede Friedreich gen op chromosoom 9p.<sup>4</sup> Voor de diagnose ataxie van Friedreich is de genetische diagnose dus thans de beredeneerde gouden standaard. Hoewel er een aantal ziektebeelden is, dat klinisch niet goed te onderscheiden is van ataxie van Friedreich en dat in principe voor hetzelfde revalidatietraject in aanmerking komt, is een genetische diagnose wel belangrijk voor een beoordeling van de prognose en de kans op complicaties. Bij de selectie van literatuur voor uitgangsvragen over de prognose is voor deze richtlijn daarom primair gekozen voor publicaties na 1996, waarin de diagnose ataxie van Friedreich genetisch is bevestigd. In deze recente literatuur zijn, in tegenstelling tot de oudere literatuur, mensen met een volgens de klinische criteria atypische vorm geïnccludeerd (ongeveer 25%). Deze groep kenmerkt zich door een gemiddeld later begin en een langzamer progressief beloop.

#### Aanbeveling 1

Voor de diagnose ataxie van Friedreich is de genetische diagnose de logische gouden standaard.

#### Aanbeveling 2

Bij onduidelijkheid over de diagnose van progressieve ataxie is het wenselijk om verder genetisch diagnostisch onderzoek te laten doen.

## 2.2 Genetica en pathofysiologie

In 1988 is het gen voor ataxie van Friedreich gelocaliseerd op de lange arm van chromosoom 9, en in 1996 zijn het gen zelf en de genmutatie gevonden.<sup>3;5</sup> Het gen wordt aangeduid met FRDA en de mutatie bestaat uit een verlengde GAA-trinucleotiderepeat in het eerste intron. Ongeveer 94% van patiënten met ataxie van Friedreich is homozygoot voor een verlengde GAA-repeat en 6% heeft een combinatie van een verlengde GAA-repeat en puntmutatie.<sup>6</sup> Met uitzondering van een bepaalde missense mutatie (G130V) is er voor de klinische verschijnselen geen verschil gevonden tussen patiënten met een homozygote GAA-repeat verlenging en patiënten met een enkele GAA-repeat verlenging en een puntmutatie. De grootte van de GAA-verlenging vertoont een omgekeerde correlatie met de beginleeftijd en de ernst van de ziekte, maar als gevolg van een grote spreiding is een individuele voorspelling niet goed mogelijk.<sup>7;8</sup>

Het FRDA gen bestaat uit zeven exons, waarvan meestal alleen de eerste vijf worden afgelezen. Het genproduct, frataxine genaamd, is een niet eerder bekend eiwit van 210 aminozuren. De plaats van expressie van het gen in de verschillende lichaamsweefsels komt overeen met de voornaamste plaatsen van pathologie.<sup>9</sup> De verlengde GAA-repeat verstoort de transcriptie van het gen en veroorzaakt zo een tekort aan frataxine.<sup>10</sup> Uit onderzoek met het frataxine homoloog in gist is gebleken dat frataxine zich bevindt op het binnenste mitochondriële membraan en dat het een rol speelt in het ijzermetabolisme van mitochondriën en in de vorming van F-S eiwitten.<sup>11;12</sup> Een tekort aan frataxine veroorzaakt een afgenomen activiteit van complex I, II en III van de ademhalingsketen en van mitochondrieel en cytosol gebonden aconitase, en veroorzaakt stapeling van ijzer in de mitochondriën.<sup>13;14</sup> Als gevolg van deze stapeling kan er weer een toegenomen oxidatieve stress ontstaan. Een ijzerstapeling is overigens ook al in de jaren 70 gevonden in hartspierweefsel van Friedreich patiënten.<sup>15</sup> Ataxie van Friedreich behoort als aandoening dus tot de mitochondriopathieën met een stoornis in het nucleaire DNA.

## 2.3 Incidentie en prevalentie van ataxie van Friedreich in Nederland

Nederlandse cijfers betreffende de incidentie en/of prevalentie zijn niet voorhanden, maar het is aannemelijk dat de incidentie in Nederland niet veel verschilt van die in de omringende Europese landen. In een Frans onderzoek werd een prevalentie gevonden van dragerschap van een GAA-verlenging van ongeveer 1 op de 90 mensen.<sup>16</sup> De kans op dragerschap bij beide ouders is dan 1 op de 8100. Een kwart van de kinderen van twee heterozygote ouders, dus 1 op de 32400 geboortes, zal daadwerkelijk homozygoot zijn voor ataxie van Friedreich en in de loop van het leven symptomen ontwikkelen. De helft van de kinderen van twee heterozygote ouders zal zelf ook weer heterozygoot, drager zijn.

Aannemend dat deze prevalentie ook voor Nederland geldt, betekent dit, dat er bij een geboortecijfer van 200.000 in Nederland per jaar 6 tot 7 kinderen met ataxie van Friedreich worden geboren.

Bij een incidentie van circa 1: 33.000 en een gemiddelde overleving van circa 60 jaar (zie verder) kan het aantal mensen met ataxie van Friedreich in Nederland met een bevolking van 16.000.000 worden geschat op ruim 360.

## 2.4 Risicofactoren

Ataxie van Friedreich is een recessief erfelijke aandoening, die per definitie alleen wordt veroorzaakt door een afwijking in het Friedreich-gen. Dit is meestal een homozygote GAA-repeatverlenging en soms een heterozygote GAA-repeatverlenging in combinatie met een puntmutatie in het Friedreich-gen. Er zijn geen factoren bekend die van invloed zijn op het ontstaan van een GAA-verlenging of puntmutatie.

Bij een prevalentie van dragerschap in de bevolking van circa 1:90, is bij een bekend dragerschap van een van de partners binnen een relatie de "blinde" kans op een nakomeling met ataxie van Friedreich 1 op 360.

## Aanbeveling 3

**Als dragerschap van een van de partners binnen een relatie bekend is, dient bij kinderwens de**



andere partner, evenals broers en zusters van mensen met ataxie van Friedreich, het advies te krijgen om zich voor erfelijkheidsvoorlichting tot een klinisch geneticus te wenden.

Ook (de ouders van) neven en nichten wordt het aanvragen van erfelijkheidsadvies door een klinisch geneticus geadviseerd. Over het gegeven advies en de eventuele verwijzing wordt door de revalidatiearts een aantekening gemaakt in de status van de patiënt.

## 2.5 Diagnostische centra

De klinische diagnostiek moet plaatsvinden in de neurologische polikliniek van een ziekenhuis

gespecialiseerd in de diagnostiek van ataxie van Friedreich. De klinisch genetische afdelingen van deze (veelal academische) ziekenhuizen verzorgen de genetische diagnostiek en de erfelijkheidsadviesring. De zeldzaamheid van de aandoening is een extra overweging om deze diagnostiek beperkt te houden tot enkele ziekenhuizen.

### *Achtergrond informatie*

Als er klinisch genetisch onderzoek is uitgevoerd, wordt met de patiënt afgesproken dat als er geen mutatie wordt gevonden, bij nieuwe relevante genontdekkingen opnieuw genetisch onderzoek op zijn materiaal wordt uitgevoerd.



## Hoofdstuk 3

# Symptomatologie, beloop en complicaties

### 3.1 Klinische beschrijving van de typen ataxie van Friedreich

Ataxie van Friedreich is genoemd naar de Heidelbergse internist Nikolaus Friedreich.<sup>17</sup> Hij heeft de klinische en pathologische verschijnselen van dit ziektebeeld in 1863 voor het eerst beschreven bij negen patiënten uit drie families, die op jong volwassen leeftijd een evenwichtstoornis kregen met spierzwakte en verminderd gevoel, in de meeste gevallen gecombineerd met een scoliose, holvoeten en hartafwijkingen. Tot de ontdekking van de genmutatie vormden de klinische en pathologische verschijnselen zoals door Friedreich beschreven de basis voor de diagnostische criteria. Bij ataxie van Friedreich is er in de eerste plaats sprake van een gebrekkige sensorische informatie en daarnaast bestaat er een cerebellaire stoornis. Neuropathologisch staat degeneratie van de primaire sensibele neuronen in de achterwortels en degeneratie van de achterstrengen van het ruggenmerg op de voorgrond. Secundair ontstaat hierdoor ook degeneratie van de neuronen in de hersenstam. Verder is er atrofie van de spinocerebellaire banen als gevolg van verlies van neuronen in de kolom van Clarke en atrofie van de corticospinale banen. In het cerebellum zijn de diepe kernen, zoals de nucleus dentatus ernstig aangedaan en in een later stadium is er een licht verlies van Purkinje cellen.

De neuropathologische bevindingen geven aan dat er bij ataxie van Friedreich in de eerste plaats sprake is van een gebrekkige sensorische informatie en daarnaast van een cerebellaire stoornis. De klinische verschijnselen bestaan uit een langzaam progressieve ataxie die zich meestal in of rond de puberteit manifesteert, met als eerste verschijnsel gewoonlijk loop- of gangataxie. Vooral bij een begin rond de puberteit kunnen scoliose en cardiomyopathie aan de gangataxie voorafgaan. Doorgaans ontstaan binnen vijf jaar na de eerste verschijnselen dysarthrie en ataxie van de handen. Na 5 tot 10 jaar vertoont het merendeel van de patiënten areflexie, verminderde vibratiezin, patho-

logische voetzoolreflexen, cardiomyopathie, scoliose en holvoeten. Een minderheid vertoont een nystagmus en in een latere fase van de ziekte kunnen diabetes mellitus, visus-, en gehoorvermindering ontstaan.<sup>1;2</sup> Bij beeldvormend onderzoek kan naast atrofie van het ruggenmerg soms ook atrofie van het cerebellum gevonden worden. Bij EMG-onderzoek wordt een ontbrekende sensibele potentiaal of een verlaagde sensibele geleidingsnelheid gevonden, terwijl de motorische geleidingsnelheden normaal zijn.

#### *Varianten*

Na de ontdekking van de genmutatie zijn twee klinisch atypische vormen herkend als varianten van ataxie van Friedreich: de laat beginnende Friedreich ataxia (LOFA, late onset Friedreich's ataxia) en ataxie van Friedreich met behouden reflexen (FARR, Friedreich's ataxia with retained reflexes).<sup>18-20</sup>

### 3.2 Ataxie

Ataxie betekent letterlijk 'wanorde' of 'verwarring'. In neurologische zin wordt ataxie gebruikt om een vermindering of verlies aan coördinatie aan te geven. Bij ataxie van Friedreich wordt de ataxie voor een deel door de cerebellaire stoornis en voor een deel door de sensibiliteitsstoornissen bepaald. Het cerebellum bereidt de snelheid en grootte van een beweging voor en zorgt voor het bijsturen van bewegingen die bezig zijn. In zogenaamde 'open' loopbewegingen (snelle, niet corrigeerbare, 'voorgeprogrammeerde' bewegingen) veroorzaakt ataxie daarom dysmetrische, niet goed afgestemde, te grote of te kleine bewegingen. In zogenaamde 'closed' loopbewegingen (teruggekoppelde, bijgestuurde bewegingen) geeft ataxie onzuiverheid in de vorm van oscillaties, schuddende bewegingen, zoals een intentietremor.

De dysmetrie bij de snelle, open loopbewegingen heeft bij ataxie van Friedreich vooral te maken met de cerebellaire stoornis en eventueel met spierzwakte. Het onbedoelde schudden en oscilleren bij langzame bewegingen en houdingen waarbij terugkoppeling een rol speelt, heeft tevens te maken met de sensibele stoornis. De ataxie is altijd sterker bij vermoeidheid en is minder uitgesproken wanneer de snelheid van bewegingen vertraagd is, bijvoorbeeld als gevolg van spasticiteit. Een vroege manifestatie van ataxie is verminderde

balans bij lopen en staan, met een onregelmatige paslengte en zijdelingse slinging, die gedeeltelijk kan worden gecompenseerd door een verbreding van het gangspoor en een verkleining van de pas. De rol van sensibele stoornissen bij loopataxie, zoals een verminderde proprioceptie, blijkt ook uit de moeite om in het donker te kunnen lopen, dat vaak als eerste verschijnsel aanwezig is, terwijl er overdag nog weinig ataxie is.

Ataxie van de oogbewegingen komt tot uiting in dysmetrische saccaden (meestal 'overshoot') en het snel gesaccadeerd worden van volgbewegingen, en kan verder tot uiting komen in saccadische intrusies en in een nystagmus. Bij het spreken veroorzaakt ataxie een verlies aan snelle zuivere tongbewegingen en een cerebellaire dysarthrie. Een vroeg verschijnsel van ataxie aan de handen is een slordig wordend handschrift.

Bij onderzoek van iemand met ataxie wordt dus gekeken naar de balans, de oogbewegingen, de spraak en tongbewegingen, en verder naar langzame en snelle enkelvoudige en repetitieve bewegingen van de extremiteiten.

### 3.3 Sensibiliteit

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Met name Harding heeft nauwkeurige informatie gegeven over het voorkomen, de aard en ernst van de sensibiliteitsstoornissen bij mensen met een klinische diagnose ataxie van Friedreich, volgens haar eigen criteria.<sup>2</sup> Meer globale informatie over het voorkomen van sensibiliteitsstoornissen bij mensen met genetisch vastgestelde ataxie van Friedreich is te vinden in latere publicaties.<sup>6;21-24</sup>

Niet in alle artikelen wordt duidelijk aangegeven of het gaat om anamnestiche gegevens of gegevens van het lichamelijke onderzoek. Slechts in één artikel is er semikwantitatieve en localisatorische informatie.<sup>2</sup> Een klein aantal artikelen geeft informatie over neurofysiologische onderzoeken. Deze onderzoeken, waarbij doorgaans met een verlaagde-, of afwezige sensibele zenuwactiepotentiaal (SNAP), een vertraagde sensibele zenuwgeleidingsnelheid, en een normale motorische zenuwgeleidingsnelheid zijn gevonden, wijst wijzen niet op een gemengde polyneuropathie als oorzaak voor de verminderde proprioceptie. De klinische sensibiliteitsstoornissen en neurofysiologische sensorische neuropathie kunnen goed verklaard worden vanuit primaire degeneratie van de ganglioncellen in de sensibele achterwortels.

Van de sensibiliteitsstoornissen staan een vermindering van de gewrichtspositiezin en een verminderde vibratiezin op de voorgrond en de afwijkingen zijn het eerst manifest aan de langste zenuwuitlopers, de benen.<sup>2</sup> Bij een kleine minderheid wordt naast een verminderde proprioceptie ook verminderde tast- en pijnzin gevonden, die eveneens aan de benen het meest uitgesproken zijn. Sensibiliteitsstoornissen ontstaan in het algemeen meestal eerder bij een relatief vroeg begin van de ataxie.

Van de mensen met ataxie van Friedreich die voldoen aan de klinische criteria, heeft na een ziekte-duur van ongeveer vijftien jaar ongeveer 90% sensibiliteitsstoornissen en na een ziekte-duur van 40 jaar worden bij 100% sensibiliteitsstoornissen gevonden.<sup>2;23</sup> In de groep met laat beginnende ataxie (LOFA) liggen deze percentages ongeveer een kwart lager.<sup>6;24</sup>

Bij neurofysiologische onderzoek worden zowel in de groep met een klinische als in de groep met een genetische diagnose ataxie van Friedreich na een ziekte-duur van 10-15 jaar bij bijna iedereen afwijkingen gevonden in de vorm van een verlaagde sensibele zenuwpotentialiaal en afwijkende SEP van de enkels.<sup>22</sup>

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Bij de coördinatiestoornis bij ataxie van Friedreich spelen een gestoorde proprioceptie en een cerebellaire stoornis en soms spierzwakte een rol. De sensorische stoornis kan neurofysiologisch worden onderzocht. Sensibele stoornissen ontstaan sneller bij een vroeg begin en komen voor bij iedereen met een lange ziekte-duur.

*C. Harding 1981, Durr 1996, Geschwind 1997, Schöls 1997, Delatycki 1999, Filla 2000*<sup>2;6;21-24</sup>

#### *Overige overwegingen*

In de klinische praktijk wordt geen onderscheid gemaakt tussen cerebellaire of sensibiliteitsgerelateerde ataxie. In de gevonden literatuur wordt dit ook niet specifiek onderscheiden.

### 3.4 Scoliose

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Scoliose wordt genoemd als een van de secundaire of additionele symptomen bij de ataxie van Friedreich.<sup>1;2</sup>

In diverse beschrijvende en retrospectieve onderzoeken wordt aandacht besteed aan de mate van voorkomen, progressie en aard van de scoliose. Na de introductie van de genetische diagnostiek is tevens aandacht besteed aan de relatie met de repeatlengte.

In een prospectief onderzoek ontwikkelde zich een scoliose bij 90% van de patiënten, en in een retrospectief onderzoek kwam scoliose voor bij 85%.<sup>25;26</sup> Onderzoeken bij mensen met genetisch bevestigde ataxie van Friedreich melden percentages van 60% en 84% bij een groep homozygoten en 61% en 75% bij een groep heterozygoten.<sup>6;22;27</sup> In een artikel, waarbij onderscheid werd gemaakt tussen twee groepen van patiënten met ataxie van Friedreich werd een positieve relatie met de repeatlengte gevonden, er was sprake van respectievelijk een lange en korte GAA-repeat bij een begin vóór en na de leeftijd van 24 jaar. In deze groepen kwam scoliose voor bij respectievelijk 92% en 25%.<sup>21</sup> Een positieve relatie tussen het voorkomen van scoliose en de repeatlengte werd eveneens gevonden in een onderzoek met mensen met een begin van de ataxie vóór het 10e levensjaar.<sup>22</sup> Het optreden van een scoliose vóór het manifest worden van de ataxie wordt gemeld in enkele retrospectieve onderzoeken van groepen genetisch bevestigde patiënten.<sup>6;27;28</sup>

#### Progressie van de scoliose

In een prospectief onderzoek met niet genetisch bevestigde patiënten, leken zich 2 groepen te onderscheiden: een groep waarbij er een snelle progressie was van de scoliose en een groep waarbij de scoliose “stationair” bleef.<sup>29</sup> In dit onderzoek werd ook een snelle toename van de scoliose na het ontstaan van rolstoelafhankelijkheid gemeld en bleek de scoliose bij vrouwen ernstiger te zijn dan bij mannen. Twee subgroepen (progressieve aandoening/ernstige scoliose en stabiele aandoening /minder ernstige scoliose) werden beschreven in een vergelijkend onderzoek naar types van scoliose bij diverse neuromusculaire aandoeningen en bij idiopathische scoliose. Deze twee subgroepen werden ook beschreven in een retrospectief onderzoek waarin mensen met ataxie van Friedreich met een vroeg begin en een progressieve scoliose en mensen met een laat begin en een “stationaire” scoliose werden onderscheiden.<sup>30;31</sup>

Een relatie tussen verlies van spierkracht en progressie van de scoliose werd niet gevonden, ook niet als er specifiek naar spierkrachtverlies van de

rompmusculatuur werd gekeken. De oorzaak van de ontwikkeling van een scoliose bij ataxie van Friedreich, moet mogelijk worden gezocht in een verstoring van het evenwicht in het sagittale vlak en de houdingsreflexen.<sup>30</sup>

#### Conclusie

**Niveau 3** Scoliose is een veelvoorkomend symptoom bij ataxie van Friedreich.

*C. Geoffroy, 1976*<sup>1</sup>

**Niveau 3** Er is een positieve correlatie tussen de repeatlengte en de scoliose.

*C. Durr 1996, Geschwind 1997, Schöls 1997*<sup>6;21;22</sup>

**Niveau 3** Soms is de scoliose het 1e symptoom van de ziekte.

*C. Durr 1996; Cossee 1999; Martin 1999*<sup>6;27;28</sup>

#### Overige overwegingen

Met name mensen met een lange GAA-repeatlengte (en dus een vroege manifestatie van de Friedreichse ataxie) hebben een grote kans om een scoliose te ontwikkelen.

De orthopeed adviseert controle op scoliose om de vier maanden in de groeispuurt en daarna om het half jaar tot het einde van de groei. Vervolgens kan met een jaarlijkse controle worden volstaan.

Voor het bepalen van het moment voor een scolioseoperatie is er geen reden om af te wijken van het beleid zoals dat op dit moment gebruikelijk is bij kinderen met een neuromusculaire aandoening. Bij snelle progressie en/of bij een hoek van Cobb van 25-30 graden wordt een scolioseoperatie overwogen (VSN samenwerkingsrichtlijn Duchenne 2002). Momenteel wordt de CBO-richtlijn ‘vroegtijdige neuromusculaire scoliose’ ontwikkeld, waarin gedetailleerde informatie over scoliose(operatie) te vinden zal zijn.

## Aanbeveling 4

**Gezien de hoge prevalentie van scoliose bij jonge mensen met ataxie van Friedreich en het grillig verloop ervan, dient er bij hen vanaf de manifestatie van de ziekte regelmatige controle op scoliose plaats te vinden (1 á 2 keer per jaar en in de groeispuurt vaker, afhankelijk van het klinisch beeld). Bij een scoliose dient er altijd naar een orthopeed met specifieke ervaring met neuromusculaire aandoeningen verwezen te worden (zie bijlage 4). Wat betreft de screening**

en vooronderzoeken dient aangesloten te worden bij de in ontwikkeling zijnde CBO richtlijn neuromusculaire scoliose (meer informatie bij het kwaliteitsinstituut CBO, zie bijlage 3).

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.2.

### 3.5 Voet- en handdeformiteiten

Als gevolg van spierzwakte kunnen zowel voet- als handdeformiteiten ontstaan. Er is alleen literatuur gevonden ten aanzien van voetdeformiteiten. Uit ervaring is bekend dat handdeformiteiten eveneens kunnen voorkomen bij mensen met ataxie van Friedreich; deze staan echter weinig op de voorgrond.

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

In het algemeen ontstaat vroeg in de ziekteontwikkeling een versterkte mediale boog van de voet met klauwtenen, een holvoet. Naarmate de afwijkingen op jongere leeftijd ontstaan is er meer interferentie met de groei en kunnen er grotere deformiteiten ontstaan, ook equinovarus voeten zijn beschreven.

In verschillende onderzoeken werden holvoeten vastgesteld bij 55% tot 77% van de mensen met ataxie van Friedreich.<sup>2;6;21</sup> In een groep LOFA en FARR kwamen holvoeten voor bij 25%.<sup>8</sup>

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Voetafwijkingen komen bij meer dan de helft van de patiënten met ataxie van Friedreich voor.

*C. Dürr 1996, Harding 1981, Montermini 1997*<sup>6;2;21</sup>

#### *Overige overwegingen*

De werkgroep is van mening dat men bij lichamenlijk onderzoek alert hoort te zijn ten aanzien van voetafwijkingen omdat dit functioneel van betekenis kan zijn, bijvoorbeeld bij transfers en autorijden.

## Aanbeveling 5

Gezien de functionele betekenis is het van belang alert te zijn op voetafwijkingen.

Bij 'progressieve' voetafwijkingen dient overleg met een orthopedisch chirurg (zie bijlage 4) plaats te vinden over de keuzes die gemaakt worden ten aanzien van de conservatieve dan wel operatieve behandeling.

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.3.

### 3.6 Spasticiteit

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

In onderstaande onderzoeken wordt spasticiteit genoemd als een mogelijk symptoom bij ataxie van Friedreich. In een vergelijkend onderzoek is in een kleine groep genetisch niet bevestigde patiënten met ataxie van Friedreich een prevalentie gevonden van 18%.<sup>34</sup> Dezelfde auteurs meldden in een vergelijkend onderzoek van patiënten met een klassieke vorm van ataxie van Friedreich en LOFA-patiënten een percentage van 15%, respectievelijk 33%.<sup>18</sup>

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Klinisch relevante spasticiteit komt voor bij ongeveer een kwart tot een derde van de patiënten.

*C. Klockgether 1993*<sup>18</sup>

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.4.

### 3.7 Spierzwakte

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Spierzwakte is een vaak voorkomend symptoom van ataxie van Friedreich dat zich initieel met name in de bekkengordel en bovenbeenmusculatuur manifesteert. Deze wordt gevonden bij 56% tot 88% van de mensen met ataxie van Friedreich.<sup>2;6</sup> Er is een positieve correlatie tussen de afname van spierkracht en de lengte van de GAA-repeat.<sup>6;22</sup> Een prospectief onderzoek gaf aan dat met name de heupextensoren als eerste een verzwakking laten zien.<sup>33</sup>

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Spierzwakte komt frequent voor bij mensen met ataxie van Friedreich. Deze wordt aangetroffen bij 56 tot 88% van de mensen met ataxie van Friedreich. De spierzwakte begint meestal bij de heupextensoren.

*C. Dürr 1996, Cossee 1999, Beauchamps 1995*<sup>6;27;33</sup>

**Niveau 3** Er is een positieve relatie tussen de afname van spierkracht en de lengte van de GAA-repeat.

*C. Schöls 1997, Dürr 1996*<sup>22;6</sup>

### *Overige overwegingen*

In de literatuur wordt weinig specifieke informatie over spierzwakte bij ataxie van Friedreich gemeld.

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.5.

## 3.8 Visusstoornissen

De verminderde visus, die bij ataxie van Friedreich kan voorkomen, ontstaat door een aantasting van de oogzenuw. De beschadiging van de nervus opticus veroorzaakt een bleke verkleuring van de pupil, aanvankelijk alleen temporaal en later volledig. De functiestoornis van de n. opticus komt het eerst tot uiting in gestoorde visual evoked potentials (VEP). Een volgend stadium is een vermindering van het kleurenzien en tenslotte kan soms een vermindering van de visus zelf ontstaan. Wazig zien kan behalve door een beschadiging van de n. opticus, ook ontstaan door de gestoorde coördinatie van de ogen, bij dysmetrische saccaden of oscillerende oogbewegingen.

### *Wetenschappelijke Onderbouwing*

In een doorsnee populatie van mensen met ataxie van Friedreich werden gestoorde visual evoked potentials gevonden bij 34% en werd een gestoorde gezichtsscherpte gevonden bij 13%.<sup>6</sup>

Montermini et al. vonden in hun onderzoek bij 158 mensen met genetisch gediagnosticeerde ataxie van Friedreich een relatie tussen het voorkomen van visusproblemen en het klinische beeld.<sup>8</sup>

Bij personen met een klassieke vorm van ataxie van Friedreich werd bij 18% een opticus atrofie gevonden. Bij mensen met LOFA werd in het geheel geen opticusatrofie gevonden, en bij mensen met FARR werd opticusatrofie gevonden bij 67%. Net als andere auteurs vonden zij geen significante relatie met de repeatlengte.<sup>6</sup>

Schöls e.a. vonden bij klassieke ataxie van Friedreich (n=29) géén opticusatrofie en bij atypische ataxie van Friedreich (n=9) éénmaal opticusatrofie, waarbij geen onderscheid werd gevonden tussen LOFA en FARR.<sup>22</sup>

### *Conclusie*

**Niveau 3** Het voorkomen van visusstoornissen bij mensen met ataxie van Friedreich ligt rond de 10 á 20%.

C. Durr 1996<sup>6</sup>

**Niveau 4** Een verminderde visus komt als relatief late complicatie bij een minderheid van de mensen met ataxie van Friedreich voor. Het komt vaker voor bij mensen met een klassieke vorm, bij wie zich de ataxie van Friedreich dus op relatief jonge leeftijd heeft gemanifesteerd. Er is een positieve relatie met de ziekteduur. Op kinderleeftijd lijken visusproblemen als gevolg van ataxie van Friedreich een grote uitzondering te zijn.

### *Overige overwegingen.*

Er is weinig bekend over de visusproblematiek bij kinderen met ataxie van Friedreich. De werkgroep kent geen patiënten die op jonge leeftijd visusproblemen hebben.

## Aanbeveling 6

**In de spreekkamer moet systematisch worden gevraagd naar visusstoornissen (zoals wazig zien, slechte kleurherkenning en uiteindelijk verminderd zien). De patiënt dient te worden geïnformeerd over het voorkomen van visusstoornissen en dient, ook bij twijfel, te worden verwezen naar een gespecialiseerde oogarts (zie bijlage 4).**

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.6.

## 3.9 Gehoorstoornissen

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Bij patiënten met FRDA kan een verlies van spraakverstaan ontstaan door een stoornis in de verwerking van de auditieve signalen in de n.acousticus, de hersenstam en hogere centrale delen. In een vroege fase is deze stoornis niet goed met een spraak-, of toon audiogram aan te tonen. Hiervoor zijn speciale leeftijdsafhankelijke testen ontwikkeld. Neurofysiologisch blijken er veel vaker afwijkingen te bestaan als op basis van het klachtenpatroon wordt verwacht.<sup>35</sup>

Harding vond bij 9 van de 115 mensen met ataxie van Friedreich een perceptiedoofheid, die bij 3 matig tot ernstig was. Bij 10 was er een verminderde spraakdiscriminatie.<sup>2</sup>

Het is niet helemaal duidelijk of de gehoorstoornissen alleen worden veroorzaakt door een neuropathie, of dat er ook een stoornis is op hersenstamniveau. In een onderzoek bij kinderen met ataxie van Friedreich, werden op neurofysiologisch niveau

stoornissen in de hersenstam gevonden, maar het is onduidelijk of deze kinderen ook gehoorproblemen hadden.<sup>36</sup>

In een transversaal onderzoek van een grote groep mensen met ataxie van Friedreich werden gehoorstoornissen gevonden bij 13%; daarbij werd geen correlatie gevonden met lengte van de GAA-repeat, maar wel met de ziekte duur.<sup>6</sup> In een ander onderzoek, waarin verschillende typen van ataxie van Friedreich met elkaar werden vergeleken, werd voor de gehele groep hetzelfde percentage gevonden, maar bleken gehoorstoornissen niet voor te komen in de groep van LOFA en FARR, en wel gerelateerd te zijn met de lengte van de GAA-repeat verlenning.<sup>8</sup> Een correlatie tussen het voorkomen van gehoorvermindering en de lengte van de GAA-repeat is ook in een ander onderzoek gevonden. Gehoorstoornissen kwamen in dit onderzoek bij de helft van de mensen voor met een GAA-repeat van tenminste 500.<sup>22</sup>

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Gehoorstoornissen worden bij 13% tot 50% van de mensen met ataxie van Friedreich gevonden. Het is aannemelijk dat er voor gehoorstoornissen in de eerste plaats een relatie bestaat met de lengte van de ziekte duur. Minder duidelijke is de relatie met de lengte van de GAA-repeat.

*C. Durr 1996, Montermini 1997, Schöls 1997*<sup>6;8;22</sup>

**Niveau 4** Bij atypische (meestal laat beginnende) vormen van ataxie van Friedreich komen gehoorstoornissen minder vaak voor.

#### *Overige overwegingen*

De samenstellers van deze richtlijn kennen uit hun ervaring geen aan ataxie van Friedreich gerelateerde gehoorstoornissen bij kinderen. De literatuur meldt alleen afwijkende neurofysiologische bevindingen bij kinderen.

Zie voor 'expertise betreffende gehoorstoornissen bij ataxie van Friedreich' bijlage 4).

#### *Conclusie*

**Niveau 4** Er is geen duidelijkheid over het voorkomen van gehoorstoornissen bij kinderen met ataxie van Friedreich. Klinisch lijkt dit geen op de voorgrond staand probleem.

## Aanbeveling 7

Omdat gehoorstoornissen bij volwassenen met ataxie van Friedreich regelmatig voorkomen, en omdat de mogelijkheid van gehoorstoornissen bij kinderen met ataxie van Friedreich niet kan worden uitgesloten, is in beide gevallen alertheid van de behandelaar(s) geboden. In de spreekkamer moet er systematisch gevraagd worden naar gehoorproblemen, met name naar 'signaal-ruis-problemen' (bijvoorbeeld slecht horen in drukke ruimten). De patiënt dient ook bij twijfel te worden verwezen naar een audiologisch centrum met expertise op dit gebied (zie bijlage 4).

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.7.

### 3.10 Dysarthrie

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Dysarthrie hoort volgens de klassieke criteria van Geoffroy en Harding bij de primaire symptomen van de ataxie van Friedreich.<sup>1;2</sup>

Over de aard van de dysarthrie werd geschreven in een onderzoek betreffende een groep van klinisch gediagnosticeerde patiënten met ataxie van Friedreich.<sup>37</sup> Hierbij werd gekeken naar een drietal clusters van spraakkenmerken: articulatie, klankvorming en prosodie. Er bleken twee groepen onderscheiden te kunnen worden, waarbij de ene groep werd gekenmerkt door ernstige algemeen dysarthrische kenmerken met weinig afwijking in de klankvorming en de andere groep juist door een ernstige stoornis in de klankvorming. Bij de laatste groep was de verstaanbaarheid overigens weinig veranderd.

In een ander vergelijkend onderzoek is gekeken naar de prosodische kenmerken van de spraak bij klinisch gediagnosticeerde patiënten met ataxie van Friedreich. Er werd een afname gevonden in de snelheid van spreken en in de variaties in toonhoogten, maar deze veranderingen beïnvloedden niet de verstaanbaarheid.

In een vergelijkend retrospectief onderzoek tussen homo- en heterozygoten werden prevalenties van dysarthrie genoemd van 90% respectievelijk 58%.<sup>16</sup> In enkele andere, eveneens retrospectieve studies van genetisch bevestigde patiënten, werden percentages van 91% en 88% gerapporteerd.<sup>6;7</sup> In een kleine groep genetisch bevestigde patiënten met

een ziekte duur langer dan 10 jaar werd in 100% dysarthrie gevonden.<sup>21</sup> Dit werd ook gezien in een eveneens genetisch gediagnosticeerde groep na een ziekte duur van 5 jaar, gerekend vanaf de start van de loopproblemen. Een relatie met de repeatlengte werd eenmaal gemeld.<sup>22</sup>

#### Conclusie

**Niveau 3** Dysarthrie is een vaak voorkomend symptoom bij mensen met ataxie van Friedreich.

*C. Durr 1996, Filla 1996, Cossee 1997, Geschwind 1997, Schöls 1997*<sup>6;7;16;21;22</sup>

**Niveau 3** Er zijn aanwijzingen voor een positieve relatie tussen dysarthrie en ziekte duur bij mensen met ataxie van Friedreich. Een relatie met de lengte van de GAA-repeat is minder duidelijk.

*C. Schöls 1997*<sup>22</sup>

#### Overige overwegingen

Behalve door dysarthrie wordt de communicatie vaak bemoeilijkt door stoornissen in de handfunctie, de visus en het gehoor (zie ook de paragrafen 3.7 en 3.8). De communicatieproblematiek ligt dus niet alleen op het gebied van de spraak, maar ook op dat van de zintuiglijke waarneming.

## Aanbeveling 8

**Gezien de ernst en complexiteit van de communicatieproblemen, die niet alleen door de dysarthrie bepaald worden, is samenwerking met centra voor visueel gehandicapten en instanties op het gebied van communicatieondersteuning gewenst (zie bijlage 4).**

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.8.

### 3.11 Dysfagie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Bij diverse auteurs wordt melding gemaakt van dysfagie, in percentages van 20 tot 78%. Hierover worden echter geen nadere details gegeven.<sup>6;22;26</sup>

#### Conclusie

**Niveau 3** Dysfagie wordt genoemd als symptoom bij ataxie van Friedreich in zeer uiteenlopende percentages. Over aard en ernst worden

geen gegevens verstrekt.

*C. Durr 1996, Klockgether 1999, Schöls 1997*<sup>6;26;22</sup>

#### Overige overweging

Door enkele leden van de patiëntenvereniging (VSN) zijn slikklachten gemeld. Contact met een logopedist wordt door de patiënten als nuttig ervaren.

## Aanbeveling 9

**Naar aanleiding van incidentele klinische ervaringen met dysfagie, is bij klachten over verslikken logopedische evaluatie, advisering en instructie geïndiceerd.**

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.9.

### 3.12 Cardiomyopathie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Als cardiaal verschijnsel kan bij de ataxie van Friedreich een cardiomyopathie voorkomen. Deze begint vaak als een asymptomatische, concentrische of asymmetrische hypertrofie en gaat later over in een hypokinetische cardiomyopathie met spierceldegeneratie en fibrose, waardoor het hart minder bloed uitpomp.<sup>38</sup>

Omdat veel van de studies retrospectieve cohortstudies zijn, is een goede schatting van het ontstaan gedurende het gehele leven van mensen met ataxie van Friedreich niet goed mogelijk. Overigens is de spreiding van de beginleeftijd waarop een cardiomyopathie zich manifesteert groot.

Er werd één casuïstisch artikel gevonden waarin een ernstige cardiomyopathie het eerste symptoom was van ataxie van Friedreich.<sup>39</sup>

Bij een klinisch gediagnosticeerde groep personen met ataxie van Friedreich, zij het niet volgens de criteria van Harding of Geoffroy, was bij 50% van de overledenen een cardiomyopathie de doodsoorzaak en had 75% van de mensen gedurende het leven een cardiale dysfunctie.<sup>40</sup>

In een onderzoek bij mensen met genetisch bevestigde ataxie van Friedreich werd bij 70% van 196 homozygoten patiënten een cardiomyopathie gevonden.<sup>16</sup> Bij onderzoek naar het voorkomen bij de verschillende klinische typen van ataxie van Friedreich vond men cardiomyopathie bij klassieke ataxie van Friedreich in 82%, bij LOFA in 57% en bij



FARR in 67%, maar dit verschil was niet significant.<sup>8</sup> In een ander vergelijkend onderzoek bij groepen met verschillende repeatlengten, varieerde het percentage mensen met cardiomyopathie tussen 44% en 83%.<sup>6</sup> In dit onderzoek en een aantal andere onderzoeken werd er een positieve correlatie gevonden tussen het voorkomen van cardiomyopathie en de GAA-repeatlengte.<sup>7;22</sup> Ook de ernst van de linker ventrikelhypertrofie is gecorreleerd aan de GAA-repeat.<sup>41</sup>

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Cardiomyopathie is een veel voorkomende complicatie bij mensen met ataxie van Friedreich en komt voor bij circa 60-80% van het klassieke type en van het LOFA type.  
*C. Cossee 1997, Montermini 1997*<sup>16;8</sup>

**Niveau 3** Er zijn aanwijzingen dat de helft van de mensen met ataxie van Friedreich aan de gevolgen van cardiomyopathie overlijdt. Cardiomyopathie is daarmee een van de belangrijkste doodsoorzaken bij de klassieke ataxie van Friedreich.  
*C. Hewer 1968*<sup>40</sup>

**Niveau 3** Cardiomyopathie komt vaker voor bij mensen met ataxie van Friedreich en een relatief lange GAA-repeat en bij een begin op jonge leeftijd, en is dan ook doorgaans ernstiger.  
*C. Schöls 1997, Isnard 1997*<sup>22;41</sup>

#### *Overige overwegingen*

De GAA-repeatlengte geeft onvoldoende houvast om op basis hiervan een individuele voorspellende uitspraak te kunnen doen betreffende de cardiomyopathie.

## **Aanbeveling 10**

Bij mensen bij wie ataxie van Friedreich op jonge leeftijd is begonnen dient men bedacht te zijn op cardiomyopathie. Dit geldt eveneens als er sprake is van een snelle progressie. Patiënten met ataxie van Friedreich dienen bij vaststelling van de diagnose gescreend te worden op cardiale problematiek, daarbij is verwijzing naar een gespecialiseerd centrum met expertise op het gebied van cardiomyopathie geïndiceerd (bijlage 4, gespecialiseerde NMA centra VSN). Bij afwezigheid van cardiomyopathie is een herscreening na 3 tot 5 jaar wenselijk.

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.10.

## **3.13 Diabetes mellitus**

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Bij ataxie van Friedreich komt diabetes mellitus vaak voor als een late complicatie. De oorzaak van de diabetes is een afname van de insuline producerende cellen in de pancreas.

In verschillende publicaties is gekeken naar het voorkomen bij mensen met een klinische (typische) of genetische diagnose en is gekeken naar een relatie met de ziekteduur, beginleeftijd, de lengte van de GAA-repeats en het voorkomen samen met andere complicaties zoals cardiomyopathie. Het voorkomen van diabetes in de groep van mensen met ataxie van Friedreich die voldoen aan de klinische of genetische criteria varieert na een ziekteduur van vijftien jaar tussen 10% en 30%; driekwart van hen is afhankelijk van insuline.<sup>2;6</sup>

Diabetes komt vaker voor bij mensen die ook andere complicaties hebben, zoals verminderde visus of cardiomyopathie. Het lijkt ook vaker voor te komen binnen een gezin.<sup>2</sup> Het voorkomen is in de eerste plaats gecorreleerd met de ziekteduur.<sup>23</sup> Soms wordt een correlatie met de lengte van de kleinste GAA-repeat gevonden. Er is geen duidelijk verschil in het voorkomen van diabetes bij typische (vroeg) en atypische (laat) beginnende ataxie.<sup>6;7;22;24</sup>

### *Overige overweging*

De internist-endocrinoloog adviseert de huisarts eenmaal per jaar te screenen op diabetes mellitus (volgens NHG-standaard).

## **Aanbeveling 11**

Bij mensen met ataxie van Friedreich met een ziekteduur langer dan 5 jaar moet de behandelbaar alert zijn op het voorkomen van insulineafhankelijke diabetes. De revalidatiearts dient de huisarts erop attent te maken dat dit jaarlijks gescreend moet worden. Bij aanwezigheid van diabetes mellitus dient de revalidatiearts hierover geïnformeerd te worden. Overleg met een internist (-endocrinoloog) wordt dan aanbevolen.

ZIE VOOR INTERVENTIE PARAGRAAF 4.2.3 (AANBEVELING 19)

### 3.14 Sfincterstoornissen

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

In een vergelijkend onderzoek van klinisch gediagnosticeerde mensen met ataxie van Friedreich kwamen incontinentie of urge-incontinentie voor bij 32%.<sup>42</sup> In een groep van genetisch bevestigde patiënten met ataxie van Friedreich kwamen sfincterproblemen voor bij 23%.<sup>6</sup> In deze studie werd een positieve relatie gevonden tussen het optreden van sfincterstoornissen en de duur van de ziekte.

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Sfincterstoornissen en incontinentie komen voor bij ongeveer een kwart tot een derde van de ataxie van Friedreich patiënten. Daarbij bestaat een relatie met de ziekteduur. *C. Ben Hamida 1980, Durr 1996*<sup>42;6</sup>

### Aanbeveling 12

**Bij de anamnese dient aan de patiënt gevraagd te worden naar eventuele sfincterstoornissen.**

### Aanbeveling 13

**Bij sfincterstoornissen dient voorlichting en advisering ten aanzien van incontinentiebehandeling te worden gegeven.**

### 3.15 Relatie tussen symptomen en functionaliteit

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Voor het aangewezen worden op het gebruik van een rolstoel lijken ataxie en sensibiliteitsstoornissen het meest bepalend te zijn. Er is geen duidelijke relatie tussen het verlies van spierkracht en het aangewezen raken op gebruik van de rolstoel.<sup>33</sup> Na het ontstaan van rolstoelafhankelijkheid gaat de spierkracht sneller achteruit.

In een prospectief onderzoek van klinisch gediagnosticeerde patiënten met ataxie van Friedreich werd ook geen relatie gevonden tussen de spierkracht en het aangewezen zijn op gebruik van de rolstoel.<sup>30</sup>

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Ataxie en sensibiliteitsstoornissen lijken de belangrijkste oorzaken voor het aangewezen raken op gebruik van een rolstoel. Wanneer men eenmaal een rolstoel gebruikt neemt de spierkracht sneller af. *C. Beauchamp 1995, Labelle 1968*<sup>33;30</sup>

Tabel 3.1 Ataxie en sensibiliteitsstoornissen

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klin. diagn. criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte duur	Symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Harding, 1981	C	beschrijvend	115	criteria Harding + neuropathie/ sensibiliteitsstoornissen	nee	11	14	vibratie, positie, pijn & tast semikwantitatief, arm/been	klinisch	typische AvF, volgens Harding criteria
Harding, 1984	C	beschrijvend	115	criteria Harding	nee	11	14	vibratie, positie, pijn & tast semikwantitatief, arm/been	klinisch	idem, met correlatie ziekteduur
Dürr, 1996	C	beschrijvend, vergelijkend crosssectional multicentre	68/140	criteria Harding + neuropathie/ sensibiliteitsstoornissen	ja	13/22	17/14	verminderde vibratiezin	klinisch, EMG	vergelijking korte & lange GAA-repeat
Schöls, 1997	C	beschrijvend	38	criteria Harding	ja	-	-	<i>propriocepsis en vitale sensibiliteit, niet kwantitatief, geen localisatie</i>	klinisch, neurofysio-logisch, sep	wat betreft de kliniek geen aantallen, neurofysiologisch onderzoek bij klein aantal
Geshwind, 1997	C	vergelijkend klinisch en genetisch	17+11	criteria Harding + neuropathie/ sensibiliteitsstoornissen	ja	7/24	9 /18	<i>axonale neuropathie en verminderde propriocepsis. Komt voor bij 100%</i>	-	vergelijking typische Friedreich's en FARR/ LOFA
Delatycki, 1999	C	beschrijvend, vergelijkend met lengte GAA-repeat	83 42/45 propriocept. stoorn.	criteria Harding	ja	10	17	<i>propriocepsis, niet nader omschreven</i>	multicentre	vergelijkend onderzoek van typische en atypische Friedreich met lengte GAA-repeats
Filla, 2000	C	beschrijvend, vergelijkend	88	criteria Harding + neuropathie/ sensibiliteitsstoornissen	ja	15	-	vibratiezin, geen localisatie, niet kwantitatief	klinisch	vergelijkend onderzoek van typische en atypische AvF

EMG = Elektromyogram

GAA = stukje DNA dat zich telkens herhaald

FARR = Friedreich's Ataxia with Retained Reflexes

LOFA = Late Onset Friedreich's ataxia

Tabel 3.2 Scoliose

Auteur, jaartal symptomen	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klin. diagn. criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Voorkomen van symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Labelle, 1986	C	beschrijvend retrospectief	56	volgens criteria Geoffroy	nee	2 tot 17	5 tot 31 jaar	100%	klinisch röntgen	2 groepen stationair/ progressief, vroege start snel progressief
Durr, 1996	C	beschrijvend	140	-	ja	2 tot 51	gemiddeld 15 jaar	44%	klinisch en genetisch	onderzoek relatie (korte) repeat lengten 7x scoliose voor ataxie
Geschwind, 1997	C	beschrijvend	18	-	ja	7 tot 24	9 tot 18 jaar	92% / 25%	klinisch en genetisch	vergelijking typische en a-typische
Schöls, 1997	C	beschrijvend	38	volgens criteria Harding	ja	12 jaar	gemiddeld 20 jaar	70% resp. 25%	klinisch en genetisch kortste repeatlengte	onderzoek relatie symptomen met
Cossee, 1999	C	beschrijvend, retrospectief	196 homozygoot, 25 heterozygoot	-	ja	homozygoot 15 jaar en heterozygoot 9,6 jaar	15 jaar, 10,8 jaar	61% resp 75%	-	multicentre meerdere onderzoekers 1x voor de ataxie
Martin, 1999	C	beschrijvend	14	-	ja	3 tot 14	10 tot 35 jaar	80%	-	onderzoek relatie symptoom ernst kortste repeat 2x voor de ataxie

Tabel 3.3 Voetproblemen

Auteur, jaartal van bewijs	Mate	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klin. diagn. criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Harding, 1981	C	beschrijvend	115	-	nee	11	14	holvoet	eigen populatie	Klassieke AvF
Durr, 1996	C	beschrijvend, vergelijkend, cross-sectional	140/187	autosomaal vs recessief ataxieën	ja	2/33	5/27	holvoet	eigen populatie	vergelijk kortere versus langere repeat.
Geschwind, 1997	C	vergelijkend klinisch + genetisch	17/11	klassieke AvF, LOFA	ja	7/24	9/18	holvoet	eigen populatie	vergelijkend , typisch versus atypische AvF en repeat lengte

LOFA = Late Onset Friedreich's ataxia

Tabel 3.4 Spasticiteit

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Voorkomen van symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Klockgether, 1993	C	beschrijvend	16 waarvan 3 LOFA	volgens criteria Harding	partieel locatie chromosoom 9	13,3 en gemiddeld 30 bij LOFA	15 jaar en 29,3 jaar bij LOFA	15%, 33% bij LOFA	spasticiteit niet beschreven	LOFA zeer kleine groep

LOFA = Late Onset Friedreich's ataxia

Tabel 3.5 Spierzwakte

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Voorkomen van symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Labelle, 1986	C	retrospectief beschrijvend	56	criteria Geoffroy	nee	2 tot 17	5 tot 31	100%	klinisch	29 patiënten stand. onderzoek spierkracht, uitval niet ernstig, met name de benen
Durr, 1996	C	beschrijvend	140	-	ja	2 tot 51 gemiddeld	15 jaar	48%	-	onderzoek naar relatie symptoom met kortste repeatlengten
Cossee, 1999	C	beschrijvend	25 heterozygoot, 196 homozygoot	ja	9,6 heterozygoot, 15 homozygoot	10,8 heterozygoot, 15 homozygoot	-	-	-	-
Beauchamp, 1995	-	beschrijvend	33	criterium van Geoffroy	nee	8,4	-	100%	spiertesten	zeer langzaam progressief armen/romp benen meer m.n heupextensoren
Schöls, 1997	C	beschrijvend	38	criterium van Harding	ja	12 jaar gemiddeld > 500, 19 jaar gemiddeld < 500	20 jaar etc.	20% < 500, 87% > 500	-	alleen dorsaalflexie voeten gemeten

Tabel 3.6 Visusstoornissen

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Durr, 1996	C	beschrijvend, vergelijkend crosssectional	140/187	autosomaal recessieve ataxiën	ja	10/22	17/14	verminderde "visual acuity"	klinisch eigen populatie	-
Montermini, 1997	C	beschrijvend multicentre	subgroepen AvF, 10/4/8/6	volgens criteria, Harding, Etnisch, Palau, Michele	ja	11/14/37/16	16/22/16/6	optic atrophy	-	-
Schöls, 1997	C	beschrijvend	102/38+ controlegroep	ideopathische ataxie versus AvF	ja	-	-	verminderde "visual acuity"	eigen populatie	-

Tabel 3.7 Gehoorstoornissen

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Harding, 1981	C	beschrijvend	115	klinisch	nee	11	14	'hearing loss'	eigen populatie	-
Durr, 1996	C	beschrijvend recessief	140/187 ataxiën	autosomaal	ja	10/22	17/14	'hearing loss'	eigen populatie	vergelijk kortere en langere repeat
Montermini, 1997	C	beschrijvend	10/44/8/6	criteria van Palau, Harding, Etnisch, Michele	ja	11/14/37/16	16/22/16/6	'hearing loss'	multicentre	vergelijkend onderzoek typisch en atypische AvF vergelijk repeatlengte
Schöls, 1997	C	beschrijvend	38/102 versus AvF	idiopathische ataxie	ja	-	-	'hearing loss'	eigen populatie,	vergelijkend onderzoek typisch en atypische AvF, vergelijk repeatlengte
Feenstra, 2002	C	literatuur onderzoek	84	AvF	-	-	-	abnormaal BAEP	literatuuronderzoek	naast literatuuronderzoek ook eigen onderzoek bij AvF met gehoor problemen

BAEP = Brainstem Auditory Evoked PotentialsL

Tabel 3.8

## Dysarthrie

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-leeftijd	Voorkomen duur symptomen	Onderzoek van	Opmerkingen kenmerk
Durr, 1996	C	beschrijvend	140	klinische kenmerken	ja	2 tot 51 jaar	15 jaar	65%	klinisch	er is een relatie met de duur van de ziekte
Filla, 2000	C	beschrijvend, vergelijkend	88	diverse criteria	ja	-	-	88%	klinisch genetisch EMG, ECG etc.	een onderzoek naar sensitiviteit en specificiteit van criteria per groep van 142 ataxiepatiënten
Cossee, 1999	C	beschrijvend multicentre	25 heterozygoot, 196 homozygoot	klinische kenmerken	ja	gemiddeld 9.6 heterozygoot, 15 homozygoot	10.8 heterozygoot, 15 homozygoot	58% hetero, 90% homozygoot	-	-
Geschwind, 1997	C	beschrijvend	18	klinische kenmerken	ja	7 tot 24 jaar	9 tot 18 jaar	100%	klinisch genetisch	-
Schöls, 1997	C	beschrijvend	38	criteria van Harding	ja	gemiddeld 12 jaar > 500, gemiddeld 19 jaar < 500	20 jaar gemiddeld	100%	-	negatieve relatie met kortste repeatlengte

EMG = Elektromyogram ECG = ElectrocardiogramL

Tabel 3.9

## Dysfagie

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Voorkomen van symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Durr, 1996	C	beschrijvend	140	klinische kenmerken	ja	2 tot 15	15 jaar	20%	-	-
Martin, 1999	C	beschrijvend	14	klassieke kenmerken	ja	3 tot 14	10 tot 35	35%	-	-
Schöls, 1997	C	beschrijvend	38	criteria van Harding	ja	12 jaar gemiddeld > 500, 19 jaar gemiddeld < 500	20 jaar etc.	74 %, 78 %	-	-

EMG = Elektromyogram ECG = Electrocardiogram

Tabel 3.10 Cardiomyopathie

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Symptomen	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Durr, 1996	C	beschrijvend	140/187	autosomaal recessief ataxieën	ja	10/22	17/14	CM op echo	eigen populatie	vergeleken symptomen bij verschillende repeatlengte 75 echo getest
Montermini, 1997	C	beschrijvend, multicentre	100/44/8/6	criteria Harding Etnisch Palau Michele	ja	11/14/37/16	16/22/16/6	klinische symptomen en/of ECG en/of echo	-	114 echo + ecg getest
Schöls, 1997	C	beschrijvend	38/102	idiopatische ataxie versus AvF	ja	-	-	CM op ecg	eigen populatie	ook gerelateerd aan repeatlengte
Filla, 1996	C	beschrijvend	72/75	Filla	ja	-	-	CM op echo	eigen populatie	56 echo getest
Hewer, 1968	C	beschrijvend	82	'klinische classificatie criteria'	nee	-	-	overlijden aan CM	eigen populatie + ziekte registratie	beschrijft verschillende cardiale manifestaties
Isnard, 1997	C	beschrijvend	4	criteria Harding	ja	13	15	CM op echo	eigen populatie	-
Casazza, 1996	C	beschrijvend	66	criteria Geofroy	ja	-	-	CM op echo	eigen populatie	studie gericht op beloop CM
Leonard, 2001	C	beschrijvend	case study	-	ja	2	nvt	CM	-	peuter met CM transplantatielater AvF

CM = cardiomyopathie



Tabel 3.11 Diabetes mellitus

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin	Ziekteleeftijd	Symptomen duur	Onderzoek kenmerk	Opmerkingen
Harding, 1981	C	beschrijvend, crosssectional	115/115	allen bekenden, regio Londen	nee	11	14	Diabetes, onderscheid in wel-, en niet insulineafhankelijke	klinisch	typische AvF, volgens Harding criteria correlatie ziekteduur
Dürr, 1996	C	Multicentre, beschrijvend, vergelijkend crosssectional	68/140	idiopatische AR/ spor. ataxie	ja	12/22	13/17	Diabetes geen onderscheid type	diabetes	vergelijking korte/lange GAA-repeat
Filla, 1996	C	beschrijvend, vergelijkend crosssectional	63/72	klinische criteria Filla	ja	-	-	Diabetes volgens duidelijk criterium	klinisch	geen informatie over beginleeftijd of ziekteduur correlatie GAA-repeat
Geshwind, 1997	C	vergelijkend klinisch en genetisch	17+11	klinische criteria	ja	7/24	9 /18	<i>Diabetes, niet nader omschreven</i>	-	vergelijking typische Friedreich's en FARR/ LOFA
Montermini, 1997	C	Multicentre, vergelijkend, typisch/atypisch	100+44+8+6	bekend in klinisch genetisch centrum	ja	11 (ty)14 (Arc)? LOFA? FARR	1622	<i>Diabetes, niet nader omschreven</i>	-	vergelijking tussen verschillende klinische typen,
Delatycki, 1999	C	Multicentre, beschrijvend, vergelijkend met lengte GAA-repeat	834/50 diabetes	Klinische criteria Harding AvF	ja	5	31	<i>Diabetes niet nader omschreven</i>	-	vergelijkend onderzoek van typische en atypische Friedreich met lengte GAA-repeats
Schöls, 1997	C	beschrijvend	6-2/38	idiopatische AR/ spor. ataxie	ja	-	-	<i>Diabetes, niet nader omschreven</i>	-	vergelijking typische en atypische Friedreich's
Filla, 2000	C	beschrijvend, vergelijkend crosssectional	/88 10% diabetes	idiopatische AR/ spor. ataxie, klinische criteria Filla	ja	15	-	vibratiezin, geen localisatie, niet kwantitatief	klinisch	vergelijkend onderzoek van typische en atypische Friedreich's ataxie

CAA = stukje DNA dat zich telkens herhaald AR = autosomaal recessief

FARR = Friedreich's Ataxia with Retained Reflexes


LOFA = Late Onset Friedreich's ataxia

Tabel 3.12 Sfinctestoornissen

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Symptomen kenmerk	Onderzoek	Opmerkingen
Durr, 1996	C	beschrijvend	140	klinisch	ja	2 tot 15	15 jaar	23%	-	duur ziekte relatie positief
Ben-Hamida, 1980 kenmerken	C	beschrijvend 10,5 jaar	109	klinische	nee	gemiddeld	-	32%	klinisch, bij beperkt aantal manometrie	betreft Tunesische bekende populatie
Schöls, 1997	C	beschrijvend	38	klinische kenmerken Harding	ja	12 jaar > 500, gemiddeld 19 jaar < 50	gemiddeld 20 jaar	9%, 8%	-	-

Tabel 3.13 Relatiesymptomen en functionaliteit

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Symptomen kenmerk	Onderzoek	Opmerkingen
Beauchamp, 1995	C	beschrijvend prospectief	33	criteria van Geoffroy	nee	8,4	-	bij bescheiden spierkrachtverlies reeds verlies loopfunctie	handmatig spiertesten	waarschijnlijk overlap groep Labelle
Labelle, 1986	C	beschrijvend prospectief	56	criteria van Geoffroy	nee	2 tot 17	5 tot 31 al ernstig	reeds bij 30% spierkrachtverlies verlies loopfunctie	-	-



## Hoofdstuk 4

### Interventies

#### 4.1 Causale medicamenteuze behandeling

##### *Wetenschappelijke onderbouwing*

In de afgelopen jaren zijn er verschillende veronderstellingen geweest over de mechanismen en de gevolgen van neurodegeneratie bij ataxie van Friedreich. Op basis van deze theorieën zijn in patiëntgebonden onderzoek diverse medicamenten gebruikt. Van sommige medicijnen die in het verleden onderzocht zijn, wordt volgens de huidige inzichten betreffende de pathogenese van ataxie van Friedreich een effect niet waarschijnlijk geacht. Het patiëntgebonden onderzoek naar amantidine, gammavinyloboterzuur (gaba) en lecithine bij patiënten met ataxie van Friedreich leverde geen verbetering op.<sup>43-45</sup> In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde multicentre studie bij 26 patiënten met niet genetisch bevestigde ataxie van Friedreich werd op een aantal coördinatietesten wel een significante verbetering gevonden van de serotonine-metabooliet l-5-hydroxytryptophan (5HT), maar deze verbetering was niet klinisch relevant.<sup>46</sup> Op grond van de huidige inzichten over de pathogenese van ataxie van Friedreich behoren de volgende theoretische therapeutische interventies tot de toekomstmogelijkheden: herstellen van het gen defect, verminderen van de mitochondriële ijzerstapeling en verminderen van de oxidatieve stress. Op dit moment wordt vooral onderzoek verricht naar het effect van anti-oxidanten, zoals het middel idebenone. In twee patiëntgebonden studies werden verbeteringen gevonden op het niveau van celmetabolisme, maar was er geen significant effect op klinische parameters.<sup>47;48</sup> Ten aanzien van het effect van anti-oxidant idebenone op cardiomyopathie bij patiënten met ataxie van Friedreich werden gunstiger resultaten gevonden. Twee studies melden een significante verbetering van de hypertrofische cardiomyopathie op echografische parameters.<sup>49;50</sup> Een andere studie kon geen gunstig effect van idebenone op het celmetabolisme aantonen.<sup>57</sup> Naast een mogelijke oorzakelijke behandeling met

idebenone (zie boven) is uiteraard de cardiologische behandeling van een decompensatio cordis noodzakelijk.

##### *Conclusie*

**Niveau 2** Van amantidine is de werkzaamheid niet aangetoond.

*B. Botez 1996*<sup>43</sup>

**Niveau 3** Van gammavinyloboterzuur (gaba) is de werkzaamheid niet aangetoond.

*C. Bonnet 1986*<sup>44</sup>

**Niveau 3** Van lecithine is de werkzaamheid niet aangetoond.

*C. Melancon 1982*<sup>45</sup>

**Niveau 3** Van l-5-hydroxytryptophan (5HT) werd geen klinisch relevant effect aangetoond.

*C. Trouillas 1995*<sup>46</sup>

**Niveau 3** Bij idebenone werden verbeteringen gevonden op het niveau van celmetabolisme, maar was er geen significant effect op klinische parameters. Op grond van open onderzoek zijn er aanwijzingen dat idebenone een gunstig effect heeft bij hypertrofische cardiomyopathie (zie paragraaf 4.2.10).

*C. Lodi 2001, Hausse 2002*<sup>49;47;50</sup>

##### *Overige overwegingen*

Voor cardiomyopathie in het algemeen is een behandelstrategie voorhanden.

Idebenone is in de Europese Unie verkrijgbaar, maar nog niet goedgekeurd als medicijn voor ataxie van Friedreich. De cardiologisch adviseur van de werkgroep staat niet onwelwillend tegenover het voorschrijven van idebenone, met name wanneer hypertrofische cardiomyopathie is vastgesteld. Omdat het middel niet geregistreerd is in Nederland, worden de kosten (circa € 15 per dag) niet door iedere verzekeraar vergoed.

## Aanbeveling 14

**Er worden op grond van huidige onderzoeken geen specifieke medicijnen aanbevolen bij mensen met ataxie van Friedreich. Bij hypertrofische cardiomyopathie kan de cardioloog idebenone voorschrijven, hoewel het de sterke voorkeur verdient om dit in een onderzoekssetting te geven (zie paragraaf 4.2.10).**

## Aanbeveling 15

Gezien de vele ontwikkelingen en medische trials ten aanzien van idebenone willen we u adviseren u op de hoogte te stellen van de huidige stand van zaken; dit kan bijvoorbeeld via de VSN.

### 4.2 Behandelopties per symptoom en complicatie

Gezien het ontbreken van mogelijkheden tot curatie zijn therapeutische mogelijkheden beperkt tot het verminderen van stoornissen en beperkingen en het bevorderen van een optimale maatschappelijke participatie. Deels betreft het medisch specialistische behandelingen die buiten de revalidatiegeneeskunde vallen; dit vereist een heldere verwijzingstructuur. Deels betreft het ook specifiek revalidatiegeneeskundige maatregelen op stoornisniveau. Daarnaast zijn er maatregelen gericht op het compenseren van beperkingen en het bevorderen van de participatie.

Uit de literatuur zijn beperkt gegevens voorhanden t.a.v. de effectiviteit van dit soort maatregelen en behandeling. Meestal hebben deze dan ook een beperkte bewijskracht.

Per item wordt voor zover relevant verwezen naar de deelspecialistische behandeling. Indien literatuur gevonden werd specifiek over behandelmogelijkheden van het symptoom bij ataxie van Friedreich wordt hieraan gerefereerd. Indien geen gegevens voorhanden zijn, wordt een “expert opinie” gegeven, gebaseerd op de mening van de werkgroepleden en/of adviseurs. Deze opinie is getoetst op de Invitational conference en heeft dus een bewijskracht niveau 4 (zie paragraaf 1.8).

#### 4.2.1 Ataxie en intentietremor

##### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Er zijn twee studies van oudere datum betreffende het effect van het verzwaren van extremiteiten ter vermindering van de intentietremor.<sup>51,52</sup> Deze studies zijn methodologisch matig van opzet. Bij een groep van 58 patiënten werd meer verbetering gescoord bij degenen met een matige tremor. Als nadelig effect werd toename van vermoeidheid beschreven, met name als er ook sprake was van spierzwakte. Bij 14 patiënten, van wie 5 met ataxie

van Friedreich, werden daarnaast loodbandjes om enkels, bovenbenen en middel gebruikt. Bij 11 van de 14 was sprake van verbetering van de loopfunctie (niet nader omschreven).

##### *Conclusie*

**Niveau 3** Op het positief effect van het appliceren van gewichten aan de extremiteiten op intentietremor lijkt het gewicht zelf bij verminderde spierkracht afbreuk te doen. Op het looppatroon is mogelijk een positief effect waar te nemen.

*C. Hwer1972, Morgan1975<sup>51;52</sup>*

##### *Overige overwegingen*

De werkgroep heeft de indruk dat bovengenoemde gewichtapplicaties weinig tot geen effect hebben.

## Aanbeveling 16

**Toepassing van gewichtapplicaties aan extremiteiten ter vermindering van intentietremor en ataxie lijkt niet zinvol. Uit klinische praktijk blijkt dat verzwaring van de rollator wel te proberen is.**

##### *Overige overwegingen*

Hoewel niet formeel geëvalueerd, worden paramedische coördinatie-, en balanstellingen gericht op atactische loopfunctie en arm-handcoördinatie vrij algemeen toegepast, en worden compensatiemechanismen en het gebruik van loophulpmiddelen getraind.

## Aanbeveling 17

**Voor het opstellen van een oefenprogramma of training dient eerst een individuele probleem-analyse gemaakt te worden, waarbij rekening wordt gehouden met functionele doelen, ook voor de ( nabije) toekomst.**

## Aanbeveling 18

**Op basis van de analyse kan gesteld worden dat in de ambulante fase coördinatie- en balanstelling vaak zinvol zijn. Over de intensiteit en duur van coördinatie- en balansoefeningen is weinig bekend. In bepaalde stadia van de ziekte is gebruik van loophulpmiddelen nuttig.**

## Aanbeveling 19

Bij mensen met ataxie van Friedreich die tevens diabetes mellitus ontwikkelen, blijkt uit ervaring dat er vaak problemen optreden met het hantieren van insulinepen en insulinepomp. Er dient regelmatig te worden gecontroleerd of deze hulpmiddelen adequaat worden gebruikt.

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.2 EN 3.3

### 4.2.2 Scoliose

Een tijdige beleidsbepaling in samenspraak met of door de orthopedisch chirurg is noodzakelijk (zie hoofdstuk 3).

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Er zijn 3 studies gevonden betreffende scoliosebehandeling bij ataxie van Friedreich. In deze retrospectieve en methodologisch zwakke studies wordt progressie van de scoliose gevonden bij conservatieve behandeling middels korset. Er wordt gepleit voor vroege operatieve stabilisatie.<sup>25;53;54</sup>

Er is overigens wel een brede klinische ervaring met scoliosebehandeling bij ataxie van Friedreich.

#### *Conclusie*

**Niveau 3** Operatieve correctie bij progressieve scoliose bij patiënten met ataxie van Friedreich lijkt de voorkeur te hebben boven een bracebehandeling. Het juiste tijdstip van operatieve correctie, het lange termijneffect en het voorkomen van complicaties is wetenschappelijk onvoldoende onderzocht.

*C. Cady 1984; Daher 1985; Stricker 1996*<sup>25;53;54</sup>

**Niveau 3** Een scoliose bij klassieke ataxie van Friedreich, die is ontstaan tijdens de groei, eindigt niet als de groei stopt. Bracing en andere conservatieve maatregelen lijken geen effect te hebben.

*C. Cady 1984; Daher 1985; Stricker 1996*<sup>25;53;54</sup>

**Niveau 4** Analoot aan de samenwerkingsrichtlijn Duchenne<sup>b</sup> lijkt er een operatie-indica-

tie te bestaan bij een hoek van Cobb groter dan 25-30 graden.

#### *Overige overwegingen*

Mensen met ataxie van Friedreich hebben zowel positieve als negatieve ervaringen met scolioseoperaties. Een richtlijn betreffende scoliosebeleid bij neuromusculaire aandoeningen wordt momenteel ontwikkeld door een multidisciplinaire werkgroep, onder begeleiding van het CBO<sup>c</sup>.

## Aanbeveling 20

Een orthopedisch chirurg met specifieke ervaring met neuromusculaire aandoeningen (zie bijlage 4) dient in een vroege fase van de ontwikkeling van een scoliose bij mensen met ataxie van Friedreich beleid vast te stellen. Gestreefd wordt naar een vroegtijdige operatieve benadering van een ontwikkelende scoliose.

Momenteel wordt de CBO richtlijn neuromusculaire scoliose ontwikkeld; de werkgroep adviseert deze te raadplegen<sup>c</sup>.

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.4

### 4.2.3 Voetdeformiteiten

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Er is geen literatuur beschikbaar over de behandeling van voetdeformiteiten bij ataxie van Friedreich.

#### *Overige overwegingen*

In de praktijk kunnen voetdeformiteiten sterk interfereren met het functionele niveau van de patiënt. Operaties kunnen, mits deze goed geïndiceerd en getimed zijn, het functionele niveau verbeteren.

Een tijdig overleg met, dan wel verwijzing naar een orthopedisch chirurg voor het beleid ten aanzien van bestaande voetafwijkingen, is noodzakelijk. Gebruik van orthopedisch schoeisel lijkt een adequate manier om een betere voetbelasting en/of balans te krijgen. Het gebruik van enkel-voertorthe-

b Samenwerkingsrichtlijn voor de multidisciplinaire zorg aan mensen met Duchenne spierdystrofie 2002, Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn

c Meer informatie bij het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, zie bijlage 3.

sen bij “tenenlopers” is dubieus; veelal wordt de balans hierdoor extra verstoord.

Over de preventieve werking van (nacht)orthesen en hoog orthopedisch schoeisel is niets bekend.

Het is aannemelijk dat een operatieve correctie noodzakelijk is als de voetvorm of voetstand ondanks gebruik van orthopedisch schoeisel, het functioneren (bijvoorbeeld bij het maken van transfers) negatief beïnvloeden.

Fysiotherapeutische contractuurbestrijding bij voetdeformiteiten wordt veelvuldig toegepast. De waarde hiervan is waarschijnlijk beperkt; dit is echter nooit onderzocht.

## Aanbeveling 21

**Om een optimale afstemming van conservatieve en operatieve behandeling te bereiken, dient het beleid rond de voetproblematiek in een vroege fase tussen de betrokken medische disciplines, orthopedisch chirurg en revalidatiearts, besproken te worden. Orthopedisch schoeisel lijkt een adequate manier om een betere voetbelasting en stabiliteit te krijgen.**

## Aanbeveling 22

**Operatieve correctie is noodzakelijk indien de voetvorm of voetstand, ondanks verstrekking van adequaat schoeisel, interfereert met het functioneren van de patiënt.**

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.5

### 4.2.4 Spasticiteit

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Spasticiteit is een beperkt voorkomend verschijnsel, maar het kan wel hinderlijke vormen aannemen (zie paragraaf 3.6). Over specifieke behandeling van spasticiteit bij ataxie van Friedreich (zoals bijvoorbeeld met botuline toxine) werd in de literatuur niets gevonden.

#### *Overige overwegingen*

Spasticiteit kan voorkomen in combinatie met spierzwakte (zie paragraaf 4.2.5). Veel medicijnen die gericht zijn op reductie van spasmen hebben krachtsvermindering als mogelijke bijwerking. Er zijn in de werkgroep geen klinische ervaringen met botuline toxine bij deze groep patiënten.

#### *Conclusie*

**Niveau 4** De behandeling van spasticiteit met spasmolytica kan interfereren met de spierzwakte.

## Aanbeveling 23

**Bij een patiënt met ataxie van Friedreich die spasticiteit ontwikkelt kan, indien deze hinder geeft bij het dagelijks functioneren, een mediceamenteuze behandeling met spasmolytica gegeven worden. Deze behandeling dient nauwkeurig te worden beoordeeld op enerzijds de vermindering van spasticiteit en anderzijds het ontstaan van spierzwakte.**

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.6

### 4.2.5 Spierzwakte

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Spierzwakte draagt in belangrijke mate bij aan het verminderd functioneren (ambulantieproblemen worden bijvoorbeeld in het begin mede bepaald door proximale spierzwakte).<sup>33</sup> Het effect van (spierversterkende) oefeningen is niet in de literatuur beschreven.

#### *Conclusie*

**Niveau 4** Over het effect van spierversterkende oefeningen op de spierzwakte bij ataxie van Friedreich is onvoldoende bekend.

## Aanbeveling 24

**Spierversterkende oefeningen op stoornisniveau dienen alleen te worden voorgeschreven als er aanwijzingen zijn voor meer inactiviteitsatrofie dan er, gezien de ernst van het neurologisch beeld, verwacht mag worden. Daarnaast is het van belang dat men functioneel traint.**

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.7

### 4.2.6 Visusstoornissen

#### *Overwegingen*

De diagnostiek en behandeling betreffende visusstoornissen worden nagenoeg geheel buiten de

revalidatiecentra/afdelingen verricht. Met name de verwijzingsmogelijkheden dienen helder te zijn.

## Aanbeveling 25

**Bij beginnende klachten over de visus is verwijzing naar een oogarts met expertise op het gebied van neurologische visusstoornissen gewenst.**

**Bij manifeste problematiek is begeleiding door en samenwerking met een gespecialiseerde oogarts of een gespecialiseerd centrum met expertise op het gebied van neurologische visusproblematiek gewenst (zie bijlage 4).**

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.8

### 4.2.7 Gehoorstoornissen

De diagnostiek en behandeling betreffende gehoorstoornissen worden nagenoeg geheel buiten de revalidatieinstellingen verricht. Met name de verwijzingsmogelijkheden dienen helder te zijn.

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Uit de literatuur is niet duidelijk op te maken op welk moment onderzoek naar gehoorstoornissen nodig is. Op jonge leeftijd is er klinisch zelden behoefte aan gehoorsonderzoek, maar mogelijk is er een onderdiagnostiek ten aanzien van het kunnen verstaan van spraak (zie paragraaf 3.9).

#### *Overige overwegingen*

Er is geen duidelijkheid over de noodzaak op jonge leeftijd te screenen op gehoorstoornissen.

## Aanbeveling 26

**Bij gehoorsklachten dient verwezen te worden naar een audiologisch centrum, bij voorkeur met expertise op het gebied van neurologische gehoorproblematiek. Expertise is gewenst, op het gebied van de diagnostiek, maar ook ten aanzien van de specifieke audiologische revalidatie bij slecht verstaan van spraak.**

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.9

### 4.2.8 Dysarthrie

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Over de behandeling van dysarthrie bij ataxie van Friedreich zijn geen wetenschappelijke onderzoeken bekend.

Wel is uit de literatuur bekend dat er verschillende typen van dysarthrie bij ataxie van Friedreich voorkomen, met een verschillende mate van spraakverstaanbaarheid.<sup>37</sup> (zie paragraaf 3.10)

#### *Overige overwegingen*

Uit ervaring in de logopedische praktijk lijkt verbetering van de spraak met een betere verstaanbaarheid bij een cerebellaire dysarthrie slechts beperkt mogelijk. Elementen als articulatie, spreektempo en coördinatie van ademhaling en spraak zijn daarbij van belang.

In situaties waarin de spraak dusdanig slecht te verstaan is dat de communicatie er structureel door wordt beïnvloed, kan gebruik van een communicatieapparaat met display of met spraakuitvoer van nut zijn. Beperkte handfunctie kan met bediening van deze apparatuur interfereren.

#### *Conclusie*

**Niveau 4** De verstaanbaarheid van iemand met ataxie van Friedreich en dysarthrie is tot op zekere hoogte te verbeteren door een logopedische training.

**Niveau 4** Indien de verstaanbaarheid onvoldoende is kan, afhankelijk van de overige mogelijkheden die de betreffende persoon heeft, gebruik gemaakt worden van een communicatiehulpmiddel.

## Aanbeveling 27

**Periodiek dient een logopedische evaluatie plaats te vinden ten aanzien van de wenselijkheid van training en advisering rond spraakproblematiek. Een eventueel hieruit voortvloeiende logopedische behandeling is geïndiceerd als de betreffende persoon steeds moeilijker te verstaan is. Hiermee kan het vermogen om te communiceren zo goed mogelijk intact worden gehouden.**

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.10

## 4.2.9 Dysfagie

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Er is geen literatuur gevonden over de behandeling van dysfagie bij mensen met ataxie van Friedreich.

### *Overige overweging*

In het contact met de patiëntenvereniging (Vereniging Spierziekten Nederland) zijn enkele klinische ervaringen bekend. Behandeling door een logopedist wordt door de patiënten als nuttig ervaren.

## Aanbeveling 28

**Op grond van incidentele klinische ervaringen met dysfagie kunnen we bij slikproblemen behandeling door de logopedist aanbevelen.**

ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.11

## 4.2.10 Cardiomyopathie

Voor cardiomyopathie in het algemeen is een behandelstrategie voorhanden. Deze kan worden toegepast door elke cardioloog.

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Voor wat betreft effecten op cardiomyopathie staat de ontwikkeling gericht op oorzakelijke behandeling met idebenone, een antioxidant, in de belangstelling (zie paragraaf 4.1).

### *Conclusie*

**Niveau 4** De cardiologische behandeling bij cardiomyopathie richt zich tevens op primaire preventie door naast de reguliere behandeling een optimale bloeddrukregulatie na te streven.

### *Overige overwegingen*

In het algemeen worden aan mensen met cardiomyopathie cardiologische adviezen gegeven gericht op medicatie en het inspanningsniveau. Slechts een beperkt aantal cardiologen heeft kennis van de specifieke behandelingsaspecten ten aanzien van de cardiomyopathie die voorkomt bij ataxie van Friedreich.

## Aanbeveling 29

**Een vroege cardiologische screening en behandeling in een centrum met expertise op dit gebied, is wenselijk (zie paragraaf 3.12). De verwijzingsmogelijkheden dienen helder te zijn.**

## Aanbeveling 30

**Bij manifeste cardiomyopathie dient er tijdens het sporten geen maximale inspanning geleverd te worden. Mensen met ataxie van Friedreich en een manifeste cardiomyopathie dienen gewezen te worden op de risico's van maximale inspanning (competitieve sport).**

ZIE VOOR MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VOOR CARDIOMYOPATHIE PARAGRAAF 4.1. ZIE VOOR DIAGNOSTIEK PARAGRAAF 3.12

## 4.2.11 Lichamelijke conditie

### *Overige overwegingen*

Slechts één casestudie gaat in op conditietraining bij ataxie van Friedreich. Hierin wordt duurtraining beschreven met behulp van fietsergometrie, en daarmee wordt een verbetering gevonden van conditie op cardiopulmonale parameters.<sup>55</sup> Algemene conclusies zijn hieraan niet te verbinden. Voor een ieder is het goed met inachtneming van fysieke beperkingen te streven naar een optimale lichamelijke conditie.

## Aanbeveling 31

**Ter optimalisering van de fysieke conditie lijkt een conditiebevorderend oefenprogramma met de geëigende methoden ook voor patiënten met ataxie van Friedreich wenselijk. Wel dient met een eventuele cardiomyopathie rekening te worden gehouden (zie ook aanbeveling 30).**

## 4.2.12 Gewrichtsmobiliteit

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Behalve de voetdeformiteiten wordt gewrichtsmobiliteit in de literatuur niet of nauwelijks genoemd. Met name aan de onderste extremiteiten wordt echter geregeld contractuurvorming gevonden, vooral bij rolstoelgebruikers.



### *Conclusie*

**Niveau 4** Bij het sterk verminderd gebruik van de ledematen is er kans op afname van de gewrichtsmobiliteit.

### *Overige overwegingen*

Enkele mensen met ataxie van Friedreich die overwegend in de rolstoel zitten, melden het prettig te vinden regelmatig te kunnen staan (vertikaliseren) met behulp van een sta-tafel of rolstoel met sta-mechanisme. Behandelaars veronderstellen dat vertikaliseren een positief effect heeft op verschillende lichaamsfuncties.

## **Aanbeveling 32**

**Bij overwegend sedentair leven en zeker bij rolstoelafhankelijkheid lijkt het zinvol oefentherapeutische maatregelen te nemen gericht op die gewrichtsmobiliteit. Gezien de neurologische uitval is dit nodig om optimaal functioneren te bevorderen en de verzorging te vergemakkelijken. Ook het gebruik van apparatuur ter vertikalisering is te overwegen.**

### **4.2.13 Beperkingen en participatie problemen, psycho-emotionele problematiek**

Beperkingen en problemen rond maatschappelijke participatie en psycho-emotionele ontwikkeling zijn niet specifiek voor mensen met ataxie van Friedreich.

Er kunnen parallellen getrokken worden met de benadering van andere patiëntengroepen. In het algemeen hebben revalidatieteams op dit terrein veel expertise. Het betreft o.a. de volgende aandachtsgebieden:

### *Activiteiten*

- zelfstandigheid in ADL, bijvoorbeeld: hulpmiddelen, adaptaties, compensatie door fysieke hulp.
- zelfstandig verplaatsen, bijvoorbeeld: rolstoelen, buitenvervoersvoorziening, taxikosten vergoeding.
- armfunctie, bijvoorbeeld: computer, omgevingsbesturing, robotarm.
- communicatie, bijvoorbeeld: computer met spraakuitvoer, spraakherkenning.

### *Maatschappelijke participatie*

- aangaan en behouden van relaties en gezinsvorming; seksualiteit en lichaamsbeleving.
- scholing: toegankelijke school, rugzakfinanciering.
- vrijetijdsinvulling: aangepast sporten, vrijwilligerswerk, activiteitencentrum.
- arbeidsmogelijkheden: arbeidsplek aanpassing (wet REA), omscholing.
- wonen/huisaanpassingen: fokuswoning.

### *Psycho-emotionele ontwikkeling*

- ontwikkeling copingstijl, bijvoorbeeld: psychologische begeleiding, lotgenotencontact.
- ouder-kindrelatie, bijvoorbeeld orthopedagogische begeleiding en advies.

## **Aanbeveling 33**

**Beperkingen en problemen rond maatschappelijke participatie en psycho-emotionele ontwikkeling zijn niet specifiek voor mensen met ataxie van Friedreich. Er kunnen parallellen getrokken worden met de benadering van andere patiëntengroepen.**

Tabel 4.1 Causale medicamenteuze behandelingen

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Diagnose genetisch bevestigd	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow up)	Resultaat	Opmerkingen
Schöls, 2001	B	cross-over	9	ja	mobiel	Idebenone 6 wk	3wk washout 360mg/dag,	celmetabolisme, ataxia rating scale, hand motor performance scale	geen cardiale parameters,	-
Lodi, 2001	C	pre/post meting	10	ja	-	Q10 400mg/dd en vit E 2, 100 IU/dd, 6 mnd	geen (gezonden)	celmetabolisme, cardiale parameters, ataxia rating scale (ARS)	allen veranderingen op cellulair nivo, achteruitgang op ARS	-
Hausse, 2002	C	prospective, open trial	38	ja	cardiale hypertrophie	Idebenone 5mg/kg/dag 6 maanden	geen	Cardiac ultrasound indices	significante vermindering van de linker kamer hypertrofie in helft van de patiënten- populatie	-
Schulz, 2000	C	pre/post meting	8	ja	mobiel	Idebenone, 8 weken	geen 5mg/kg/dag,	celmetabolisme	significante verandering celmetabolisme	-
Botez, 1996	B	RCT	27	nee (criteria van Harding)	alleen cerebal- laire (CT-scan)	Amantadine	placebo	vragenlijsten armataxie RT (reactietijd) MT (bewegingstijd)	geen relevant effect	-
Filla, 1993	B	cross over	12	bij 9vd 12	(start <20 jr)	Amantadine, eenmalig 100 mg (evaluatie na 90 min)	geen	Video van ataxie	geen effect	-
Peterson, 1988	C	cross over	-	-	-	Amantadine	-	-	-	-
Bonnet, 1986	B	cross over	9	nee	-	Gamma-vinyl Gaba, 4g/dd, 4 mnd	-	Ataxie, disability scale, taptest, schrijven loopsnel- heid, stabalans	geen effect (wel bijwerkingen)	-

Vervolg tabel 4.1 Causale medicamenteuze behandelingen

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Diagnose genetisch bevestigd	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow up)	Resultaat	Opmerkingen
Melancon, 1982	B	cross over	22	nee	-	Oral lecithin, 6 mnd 0,2 g/kg licht gewicht,	-	contracturen, spierkracht, ataxie, functionele test, vragenlijst	geen effect	-
Pentland, 1981	B	cross over	12	nee	-	Lecithin, 25 gr in chocolade (hoeveel dd?), 2x 1 mnd	-	Dysarthrie, ataxie	Geen effect	-
Trouillas, 1995	B	RCT	26 (5 uitval)	nee	kunnen staan	levorotatory form of 5-hydroxytrypt- ophan (600-900 mg dd), 6 mnd	-	Ataxie (bij bewegingen en staand)	m.n. winst in dynamische bewegingen (VTNP, KHP)	-
Casazza, 1986	B	open	13 (4 uitval)	nee	Cor : LV hypertrofie op ECHO	Verapamil, 7 mg/kg, gem 24 mnd	vergelijkbaar	Echo-grafische parameters	geen effect	-

ARS = ataxie rating scale LV = left ventricular RCT = randomized control trial

Tabel 4.2 Scoliose

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Diagnose genetisch bevestigd	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow up)	Resultaat	Opmerkingen
Stricker, 1996	C	retrospectief	5	nee	zitbalans achteruit progressie scoliose	symptomatisch, posterior instrumentation and fusion	ja, Cobb angle vermindering	4 punts schaal 1=poor 4= excellent	goed	complicatus bij 2 van de 5
Cady, 1984	B	retrospectief	oorspr. 42, later 38 met scoliose	nee	diagnose AvF scoliose	symptomatisch, scoliosebehandeling	1.5 - 3.6 jr.	graad van de curve ++ in relatie tot leeftijd	positief advies voor operatie	-
Daher, 1985	B	retrospectief	19	nee	AvF scoliose	symptomatisch, optreden scoliose	max. 64 mnd	hoeken/leeftijd	-	-

Tabel 4.3 Symptomen en complicaties

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studiotype	Populatie (incl. steekproef)	Diagnose genetisch bevestigd	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow up)	Resultaat	Opmerkingen
Hewer, 1972	C	pre-post	8 AvF (+ andere diagnoses: totaal 50)	nee	patiënten met intentie tremor en ataxie	verzwaren van armen door loden pols bandjes, gewicht individueel bepaald op klinische gronden	geen	beoordeling handschrift, sim-ple maze test, 4 punts tremor schaal, accelerometer, vragenlijst	18 vd 50 (5 van de 8 met AvF) verbetering volgens vragenlijst	-
Morgan, 1975	C	pre-post	14 waarvan 5 met AvF	nee	ataxie, moderate or severe gait problems (lopen met hulp, 3 rolstoelafhankelijk)	verzwaren van benen door loden bandjes, gewicht individueel bepaald op klinische gronden	geen	verbetering loopfunctie	11 some improvement, waarvan 6 good	Zelfde auteurs-groep en zelfde patiëntenpopu-latie als Hewer '72
Gillen, 2000	C	case report, wel hypothesevormend	1, geen AvF maar MS	n	ataxie en intense tremor	omgevingsaanpassing, aanpassing taak, strategie, stabiliserende orthese	-	beschrijving ADL zelfstandigheid	ja	-
Fillyaw	C	case report	1 AvF	n	fiets ergometer trainingsprogramma met oplopende belasting 27 maal in 9 weken	geen	EKG, RR, peak VO2, peak ventilation, peak tidal volume, maximum workload	ja, verbetering van de cardiorespiratoire parameters en van workload	-	-

## Hoofdstuk 5

### Kwaliteit van leven



#### 5.1 Factoren van invloed op kwaliteit van leven

##### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Er is geen literatuur gevonden over de factoren die van invloed zijn op de kwaliteit van leven bij mensen met ataxie van Friedreich. Wel is er een studie gevonden betreffende de beperkingen en kwaliteit van leven in hereditaire ataxieën, waarin 50 patiënten met ataxie van Friedreich en 101 patiënten met andere typen van hereditaire ataxie zijn geïnccludeerd en ondervraagd door middel van een vragenlijst.<sup>56</sup> De response was 79,5%. De studie is methodologisch niet goed opgezet: zo ontbreekt de definitie van kwaliteit van leven in deze studie en zijn ongevalideerde beperkingenscalen gebruikt. In de genoemde studie is geen relatie gevonden tussen beperkingen (lopen, kleden, persoonlijke verzorging, eten en spreken) en kwaliteit van leven.

##### *Conclusie*

**Niveau 3** Op basis van de beschikbare literatuur kan geen uitspraak gedaan worden over factoren die van invloed zijn op kwaliteit van leven bij patiënten met ataxie van Friedreich. C. D'Ambrosio 1987.<sup>56</sup>

##### *Overige overwegingen*

Er is geen duidelijke omschrijving van het begrip kwaliteit van leven bij patiënten met ataxie van Friedreich. De werkgroep formuleert als definitie voor kwaliteit van leven: een toestand van optimaal fysiek, mentaal en sociaal welbevinden (bron ICDH II).

De werkgroep verwacht dat de diversiteit van beperkingen zoals verminderde communicatiemogelijkheden en ADL-afhankelijkheid en de afgenomen levensverwachting een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven van mensen met ataxie van Friedreich.

De werkgroep is van mening dat een optimale symptomatische zorg de kwaliteit van leven kan verbeteren. Te denken valt aan adviezen voor een betere communicatie en zithouding, door adequate therapeutische interventies. Bekendheid van het ziektebeeld onder medische professionals is één van de voorwaarden voor een optimale medische zorg. Gezien de geringe incidentie en prevalentie mag bekendheid van het ziektebeeld echter niet bij iedere revalidatiearts verondersteld worden.

Naast de zorg voor symptomatische verbetering, is aandacht voor de maatschappelijke en psychosociale facetten van belang. Ataxie van Friedreich leidt tot ernstige invaliditeit met vergaande gevolgen voor het sociale en maatschappelijke leven. Er kan na het stellen van de diagnose sprake zijn van verbijstering, wanhoop en verzet. Met name jonge patiënten zullen het bericht dat er sprake is van een niet behandelbare progressieve aandoening niet snel accepteren. Sommigen zullen door deze diagnose in een toestand van wanhoop en neerslachtigheid komen. De vrees voor toenemende beperkingen en afhankelijkheid kan tot depressiviteit leiden. Het bestaande toekomstbeeld is na het stellen van de diagnose totaal veranderd. Ook tijdens het verloop van de ziekte moeten patiënten fysiek steeds meer inleveren met als gevolg toenemende beperkingen in het niveau van functies. Dit vraagt veel van de patiënt, maar ook van de ouders, partner/mantelzorger, gezin en familie.

Niet alleen in de beginfase, maar ook tijdens het verloop van de ziekte, zal er veel aandacht moeten zijn voor de maatschappelijke en psychosociale gevolgen van de aandoening, om na een fase van ontkenning en van verdriet te komen tot een adaptatie aan de onvermijdelijke situatie. Begeleiding door maatschappelijk werk, orthopedagoog en/of psycholoog is geïndiceerd. Aandachtspunten van de begeleiding zijn o.a. het verwerken van de diagnose, het leren omgaan met het veranderde toekomstbeeld, opvoedingsondersteuning, onderwijsbegeleiding, mentale begeleiding bij steeds voortschrijdende achteruitgang en het niet meer kunnen doen van bepaalde activiteiten, ondersteunen van direct betrokkene en familie van patiënt, zoeken naar zinvolle tijdsbesteding etc.

## Aanbeveling 34

Om de kwaliteit van leven van mensen met ataxie van Friedreich te verbeteren adviseert de werkgroep de symptomatische zorg te optimaliseren. Dit kan bereikt worden door begeleiding in centra met specifieke ervaring en expertise op het gebied van ataxie van Friedreich (zie bijlage 4).

## Aanbeveling 35

Naast de symptomatische zorg is aandacht voor de maatschappelijke en psychosociale facetten van belang. Verwijzing naar maatschappelijk werker, psycholoog of orthopedagoog met specifieke ervaring en expertise op het gebied van ataxie van Friedreich is geïndiceerd (zie bijlage 4).

### 5.2 Beïnvloeding van factoren die van invloed zijn op de kwaliteit van leven

De vraag welke factoren van invloed zijn op de kwaliteit van leven is vanuit de literatuur niet te beantwoorden. In het bovengenoemde artikel zijn geen factoren gevonden die van invloed kunnen zijn op participatie en kwaliteit van leven. Zoals bij

alle chronische aandoeningen en ziekten, ligt het voor de hand dat acceptatie van de realiteit, het verwerken van het verdriet over verlies van mogelijkheden en goede persoonlijke relaties hierin een primaire rol spelen.

Zoals reeds aangegeven, zijn volgens de werkgroep ADL-afhankelijkheid, verminderde communicatiemogelijkheden en de vaak verkorte levensverwachting factoren die van invloed kunnen zijn op kwaliteit van leven. Het doel van de revalidatiebehandeling is het verminderen van beperkingen, waardoor patiënten de activiteiten die zij willen en moeten doen zolang mogelijk kunnen volhouden. Het in stand houden van de kwaliteit van leven is het belangrijkste doel. De werkgroep is van mening dat de complexiteit van het medische beeld, de erfelijkheid en de progressie van de stoornissen, de symptomatische behandeling van mensen met ataxie van Friedreich verbijzonderen en daarom specifieke aandacht van het revalidatieteam vragen bij het opzetten en uitvoeren van het behandelplan.

Naast de reeds bestaande revalidatiebehandelingen, die ook een verscheidenheid onderling laten zien, is er in de literatuur geen duidelijk advies te vinden voor een bepaalde therapie/behandeling.

Tabel 5.1 Kwaliteit van leven

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Studietype	Populatie (incl. steekproef)	Klinische diagnose criteria	Diagnose genetisch bevestigd	Begin leeftijd	Ziekte-duur	Symptomen kenmerk	Onderzoek	Opmerkingen
D'Ambrosio, 1987	C	-	50 AVF, 101 overige ataxieën	-	nee	0-60	-	-	vragenlijst	ongevalideerde beperkingen schalen



## Hoofdstuk 6

### Organisatie zorgstructuur

Ataxie van Friedreich is een zeer zeldzame aandoening. Er is sprake van zeer complexe problematiek, door de combinatie van erfelijkheidsaspecten en medische gevolgen die velerlei organen en structuren betreffen. Er is erg weinig onderzoek dat houvast geeft voor de behandeling.

#### *Advies*

Om de symptomatische zorg te optimaliseren lijkt het de werkgroep zinvol om kennis te ontwikkelen en bundelen, waarbij gedacht kan worden aan enkele expertisecentra, verspreid over Nederland. Bij zo'n centrum zouden de volgende specialisten betrokken kunnen zijn: neuroloog, oogarts, cardioloog, orthopedisch chirurg, klinisch geneticus en een revalidatiearts met behandelteam (die eventueel advies kan uitbrengen aan de perifeer werkende revalidatiearts).

De revalidatiearts en het team dat in de omgeving van de patiënt werkt, kunnen specifieke vragen en problemen voorleggen aan zo'n expertisecentrum.

Naast de symptomatische zorg zou er ook aandacht moeten zijn voor de maatschappelijke en psychosociale facetten. Middels nauw contact tussen huisarts, (locale) revalidatiearts met team, thuiszorg en verpleeghuisarts moeten deze aspecten aan bod komen.

Het aantal mensen met ataxie van Friedreich in Nederland wordt geschat op circa 360. Er zouden 5-10 revalidatieadviescentra gevormd kunnen worden, die als expertisecentrum voor deze groep gaan

functioneren en een samenwerkingsstructuur met bovenstaande disciplines gaan vormen. Behalve met de medische en paramedische disciplines wordt ook samenwerking geadviseerd met instellingen als het revalidatiecentrum voor visueel gehandicapten (VISIO), audiologen en bijvoorbeeld bedrijven voor spraakherkenningapparatuur en gehoorinstrumenten (zie paragraaf 3.8 en paragraaf 3.9).

De werkgroep zal in overleg met de Vereniging Spierziekten Nederland pogen een project te initiëren waarin een plan voor dergelijke ataxie van Friedreich expertisecentra zal worden uitgewerkt. Als taken voor deze centra en randvoorwaarden waar aan voldaan moet worden, kan gedacht worden aan:

1. het structureel opzetten van multidisciplinaire, aan academische ziekenhuizen gelieerde netwerken voor de zorgverlening aan mensen met ataxie van Friedreich;
2. opstarten van een onderling netwerk van expertisecentra die een gezamenlijke prospectieve studie opzetten over de diverse stoornissen in relatie tot het functioneren van mensen met ataxie van Friedreich;
3. het functioneren als kennisnetwerk door middel van onderlinge uitwisseling van expertise en scholing met collegae buiten het kennisnetwerk;
4. het verrichten van (gezamenlijk) wetenschappelijk onderzoek naar revalidatiegeneeskundige aspecten van ataxie van Friedreich (zie hoofdstuk aanbevelingen onderzoek);
5. het gezamenlijk formuleren en meten van indicatoren voor de verbeteringen in het zorgproces (zie paragraaf indicatoren);
6. kennis genereren rond en ervaring krijgen met specifieke hulpmiddelen voor mensen met ataxie van Friedreich.



## Hoofdstuk 7

### Indicatoren

---



De werkgroep ziet deze richtlijn als een startpunt voor de verbetering van de zorg voor mensen met ataxie van Friedreich. De aanbevelingen moeten in praktijk worden gebracht en leiden tot concrete verbeteringen in de verleende zorg. Deze verbeteringen kunnen in kaart gebracht worden door middel van continue evaluatie aan de hand van concrete meetpunten, indicatoren genoemd. Naar aanleiding van hoofdstuk 6 zal geprobeerd worden vanuit de revalidatieadviescentra een beperkt aantal expertisecentra te vormen. Deze centra met hun samenwerkingsverbanden worden vervolgens bekend gemaakt binnen VRA en relevante andere organisaties. De centra zullen deze

richtlijn in de praktijk brengen en waar nodig aanpassen. De centra kunnen de resultaten van de invoering van de richtlijn en eventuele aanpassingen daarop, in kaart brengen door een aantal indicatoren gezamenlijk te meten en jaarlijks te evalueren. Als mogelijke indicatoren kunnen worden genoemd:

- percentage Nederlandse revalidatieartsen dat gebruik maakt van de richtlijn;
- percentage patiënten dat binnen de expertisecentra begeleid wordt en/of bekend is met of bij de expertisecentra;
- mate van tevredenheid van de patiënt over de ontvangen behandeling en begeleiding;
- kwaliteit van leven van mensen met ataxie van Friedreich;
- een aantal concrete effectmaten, zoals moment waarop men aangewezen is op gebruik van een rolstoel, gemiddelde leeftijd bij overlijden aan cardiale complicaties, aantal scolioseoperaties in een vroeg stadium (moment in overleg met orthopeed te bepalen).

## Hoofdstuk 8

### Onderzoeksvragen

---



Uit het voorgaande blijkt dat in de wetenschappelijke literatuur weinig antwoorden zijn te vinden op de gestelde uitgangsvragen. De werkgroep is van mening dat een aantal onderzoeksvragen op het gebied van de revalidatiegeneeskundige behandeling van ataxie van Friedreich nadere studie vereist. Daarnaast zijn er vragen die ander onderzoek dan het revalidatiegeneeskundig onderzoek betreffen.

Bij de patiëntenbijeenkomst en de Invitational Conference voor zorgverleners zijn de onderzoeksvragen ter discussie gesteld en verder uitgewerkt.

1. Hoe functioneren mensen met ataxie van Friedreich in relatie tot diverse stoornissen. Bijvoorbeeld: wat zijn mogelijke relaties tussen de symptomen en functionaliteit bij mensen met ataxie van Friedreich? Het betreft een longitudinale, prospectieve studie.
2. Welke (revalidatiegeneeskundige) interventies zijn effectief bij mensen met ataxie van Friedreich, bijvoorbeeld:
  - wat is het effect van (spierversterkend) oefenen?
  - wat is het effect op het functioneren van het appliceren van gewichten aan de extremiteiten op enerzijds arm-hand functie, anderzijds loopfunctie?
  - op welk moment moet een scolioseoperatie overwogen worden en wat zijn de effecten ervan op korte en lange termijn?
  - wat is het effect op het functioneren van medicatie gericht op spasmevermindering?
3. Welke (beïnvloedbare) factoren op stoornisniveau bepalen de kwaliteit van leven van mensen met ataxie van Friedreich.
4. Wat is het effect van idebenone (gegeven in een vroeg stadium), niet alleen op (preventie van) cardiomyopathie en ataxie, maar ook op functionaliteit en kwaliteit van leven?
5. Wat bepaalt de discrepantie tussen de oto-neurofysiologische bevindingen en het klinische beeld ten aanzien van gehoorstoornissen bij ataxie van Friedreich?



## **Bijlage 1 Vereniging Spierziekten Nederland**

De Vereniging Spierziekten Nederland komt op voor de belangen van haar leden: mensen met een neuromusculaire ziekte en hun directe verwanten. Het gaat de VSN om een betere kwaliteit van de zorg. Effectief wetenschappelijk onderzoek. Lotgenotencontact. Goede voorlichting en informatie, ook voor artsen en professionele hulpverleners.

De VSN zet zich in voor verbetering van de zorg voor mensen met een spierziekte. Dit doet ze samen met diegenen die de zorg bieden. De VSN heeft een nauwe relatie opgebouwd met hulpverleners binnen de universitaire neurologische centra, de revalidatieadviescentra, de centra voor thuisbeademing en vele andere instellingen. Ook is er een intensieve werkrelatie met veel onderzoekers, werkzaam op het gebied van de neuromusculaire aandoeningen.

Allerhande informatie over spierziekten is te vinden op de uitgebreide internet website ([www.vsn.nl](http://www.vsn.nl)) en in de diverse publicaties van de VSN. Zowel mensen met een spierziekte als hulpverleners kunnen op werkdagen voor informatie terecht bij de spierziekteninformatielijn van de VSN. (Buitengewone) leden kunnen op internet gebruik maken van het David van der Woude documentatiecentrum. Dit documentatiecentrum bevat on-line veel spierziekte specifieke artikelen.

Het lidmaatschap van de VSN staat open voor mensen met een neuromusculaire ziekte, hun partners, kinderen en andere familieleden. Hulpverleners en andere geïnteresseerden kunnen buitengewoon lid worden.

**Lt.Gen. van Heutszlaan 6, 3743 JN Baarn  
Tel. (035) 5480480 Fax (035) 5480499  
Spierziekteninformatielijn (0900) 5480480  
E-mail: [vsn@vsn.nl](mailto:vsn@vsn.nl)  
VSN op Internet: <http://www.vsn.nl>**

## **Bijlage 2 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO**

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO is ruim 20 jaar actief op het gebied van kwaliteit in de patiëntenzorg. Daarbij staat het zorgproces, maar bovenal de patiënt centraal. Het CBO ondersteunt en begeleidt professionals en zorginstellingen bij het daadwerkelijk verbeteren van de kwaliteit van de zorg, onder meer middels de ontwikkeling en invoering van evidence based richtlijnen.

Het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidsorganisatie CBO is gevestigd in het kantorengedouw "Piet van Dommelenhuis".

**bezoekadres  
Churchilllaan 11  
3527 GV UTRECHT  
E-mail [cbo@cbo.nl](mailto:cbo@cbo.nl)  
Internet [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)**

### Bijlage 3 Revalidatieadviescentra voor spierziekten (RAC)

Revalidatieadviescentra voor spierziekten hebben specifieke expertise en ervaring op het gebied van de revalidatiezorg aan mensen met een spierziekten of zijn bereid zich dat eigen te maken.

Een revalidatieadviescentrum voor spierziekten richt zich op de zorg aan kinderen/jongeren met een spierziekte en/of op de zorg aan volwassenen met een spierziekte. Revalidatieadviescentra voor spierziekten zijn door de VSN erkende revalidatie-instellingen.

Elke RAC heeft een (of meer) revalidatieartsen die als vertegenwoordiger optreden namens het RAC. Deze revalidatieartsen zijn direct betrokken bij de zorg aan mensen met een spierziekten in hun RAC en bereid zich in te zetten voor verbetering van de zorg aan mensen met een spierziekte. In sommige RAC's wordt tevens gewerkt met een vast hulpverlenerteam voor spierziekten. De betreffende revalidatieartsen en soms ook de teamleden hebben (of ontwikkelen) specifieke kennis en ervaring met spierziekten. Anno 2003 zijn er verspreid over Nederland 28 RAC's die vertegenwoordigd worden door 50 revalidatieartsen. Adressen van deze RAC's zijn via de VSN-Infolijn op te vragen (tel.: 0900-5480480)

Elke Nederlandse revalidatie-instelling die op jaarbasis minimaal 10 volwassenen of 10 kinderen of jongeren met een spierziekte begeleidt kan de status van RAC aanvragen bij de VSN. Honorering van dit verzoek geschiedt op basis van het door de kerngroep revalidatieartsen voor spierziekten opgestelde kwaliteitsbeleid.

### Bijlage 4 Specifieke expertisecentra

#### *Diagnostiek*

**Diagnostische centra** van de academische ziekenhuizen in Nederland (zie hiervoor de VSN-wegwijzer op de VSN-website [www.vsn.nl](http://www.vsn.nl) of via de VSN-Infolijn op werkdagen tussen 10.00 en 16.00 uur op telefoonnummer 0900-5480480).

De feitelijke **DNA-diagnostiek** voor de ataxie van Friedreich wordt voor heel Nederland in het Klinisch Genetisch Centrum van Nijmegen en het Klinisch Genetisch Centrum van Rotterdam verricht. Dit laboratoriumonderzoek kan worden aangevraagd door een klinisch geneticus, kinderarts of (kinder)neuroloog.

#### *Visusproblemen*

**Het TOVG (Technisch Onderzoekscentrum Visueel Gehandicapten)** is een samenwerkingsverband tussen Visio en Sensis. Dit zijn instellingen voor mensen met een Visuele beperking. Het TOVG profileert zich als kenniscentrum op het gebied van computer hulpmiddelen voor mensen met een visuele beperking. De belangrijkste producten waarvan we de ontwikkeling volgen zijn vergrotingssoftware, spraaksoftware, brailleleesregels en schermuitleessoftware.

Amersfoortsestraatweg 180, 1272 RR Huizen  
Telefoon 035-698 57 82, E-mail [tovg@visio.nu](mailto:tovg@visio.nu)  
Internet [www.tovg.nl](http://www.tovg.nl)

**Stichting VISIO** te Amsterdam, Goes, Haren (Gr), Heerhugowaard, Huizen, Leeuwarden, Leiden en Rotterdam. Dé partner in zorg, onderwijs en revalidatie voor slechtziende en blinde mensen. Visio ondersteunt slechtziende en blinde mensen bij het verwezenlijken van hun wens tot zelfstandig leven, leren, wonen en werken. Zorg, onderwijs en revalidatie zijn gericht op het bereiken van een zo optimaal mogelijke participatie in de maatschappij op een manier die voor de slechtziende of blinde persoon wenselijk is. Niet alleen mensen met een visuele beperking, maar ook personen en instanties die te maken hebben met mensen met een visuele of meervoudige beperking kunnen bij Visio terecht. Voor volledig adressenoverzicht zie de website. Visio Loo Erf, Landelijke Stichting Slechtzienden en Blinden en Visio, Landelijke Stichting Onderwijs Slechtzienden en Blinden.

Bestuursbureau  
Amersfoortsestraatweg 180, 1272 RR Huizen  
Telefoon (035) 698 57 11, E-mail [info@visio.nu](mailto:info@visio.nu)  
Internet [www.visioloerf.nl](http://www.visioloerf.nl)

Sensis is de organisatie voor zorg, onderwijs en diensten aan slechtziende en blinde mensen in Zuid-Nederland. Zowel kinderen als volwassenen kunnen hier terecht voor: onderzoek, onderwijs, advies, revalidatie, behandeling, begeleiding, informatie en voorlichting. Het doel is mensen in staat te stellen optimaal deel te nemen aan het maatschappelijk leven. Sensis biedt ook consult en advies aan organisaties die te maken hebben met slechtziende en blinde mensen. Sensis is ontstaan uit fusie van Theofaan, De Blauwe Kamer en Convergo. Sensis omvat: regionale centra voor ambulante dienstverlening in Breda, Eindhoven, Nijmegen, Rotterdam en Sittard, onderwijsinstellingen in Grave, Breda en Rotterdam, woon- en dagcentra in Breda en Grave. De raad van bestuur en de ondersteunende diensten zijn gevestigd in Grave.

St. Elisabethstraat 4  
Postbus 54, 5360 AB Grave  
Telefoon 0486-47 10 03, E-mail [info@sensis.nl](mailto:info@sensis.nl)  
Internet [www.sensis.nl](http://www.sensis.nl)

**Bartiméus Zeist** (visueel gehandicapten),  
Utrechtseweg 84, 3702 AD ZEIST, Postbus 1003,  
3700 BA ZEIST, tel: (+ 031) 030 - 698 22 11 Voor  
overige adressen zie de website.

Bartiméus biedt onderwijs, zorg en dienstverlening aan mensen die slechtziend of blind zijn. Dit betekent dat iedereen die slecht of niet ziet bij Bartiméus terecht kan. De ondersteuning aan mensen met een visuele én verstandelijke beperking neemt bij Bartiméus een belangrijke plaats in. Daarnaast bundelt Bartiméus kennis en jarenlange ervaring zodat ook anderen hiervan gebruik kunnen maken.

Utrechtseweg 84, 3702 AD ZEIST  
Postbus 1003, 3700 BA ZEIST  
Telefoon: (+ 031) 030-698 22 11  
E-mail [info@bartimeus.nl](mailto:info@bartimeus.nl)  
Internet [www.bartimeus.nl](http://www.bartimeus.nl)

### *Scoliose*

WKZ Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMC Utrecht  
Afdeling orthopedie  
Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht  
Telefoon: 030 - 2504000  
Zie voor meer centra CBO-richtlijn 'neuromusculaire scoliose' of vraag de VSN infolijn (0900 5480480).

### *Voetstoornissen*

**Sint Maartenskliniek**  
Hengstdal 3, 6522 JV Nijmegen  
Telefoon (+31) 024 365 99 11  
De heer dr. J.W.K. Louwerens (orthopedisch chirurg)

### *Gehoorproblemen*

**Erasmus Medisch Centrum**  
Audiologisch centrum  
de heer J. Feenstra, audioloog, kamer D040  
Postbus 2040, 3000 CA ROTTERDAM

### *Diversen*

**Gespecialiseerde NMA-centra (VSN)**  
De VSN heeft een wegwijzer waarin opgenomen zijn adressen voor diagnostiek, erfelijkheidsvoorlichting, cardiologie en revalidatie. De adressen in dit overzicht betreffen medische deskundigen, die zich toegelegd hebben op spierziekten en daarin een jarenlange ervaring hebben. Bovendien heeft de Vereniging Spierziekten Nederland frequent contact met hen en worden procedures, ontwikkelingen en eventuele problemen regelmatig besproken. De in spierziekten gespecialiseerde artsen en paramedici kunnen geraadpleegd worden door patiënten, artsen, specialisten en paramedici. De adressen zijn in te zien op de VSN-website: [www.vsn.nl](http://www.vsn.nl) of op te vragen via de VSN-infolijn op werkdagen tussen 10.00 en 16.00 uur op telefoonnummer 0900-5480480);

**Kompagne**, levert hulpmiddelen op het gebied van ondersteunde communicatie, aanpassingen van computers, omgevingsbesturing en spraakherkenning.

Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht  
Telefoon: (+31) 030 287 05 64  
E-mail [info@rdgkompagne.nl](mailto:info@rdgkompagne.nl)  
Internet [www.rdgkompagne.nl](http://www.rdgkompagne.nl)

## Bijlage 5 Verklarende woordenlijst

achterstrengen	Zenuwvezelbundels die achter in het ruggenmerg lopen
achterwortels	De achterste wortel van een ruggenmergzenuw
aconitase	eiwit in de mitochondriën dat een rol speelt in de ademhalingsketen
actiepotentialen	het elektrisch effect van activiteit in een spier of zenuw
amantidine	een medicijn dat in het verleden werd gegeven aan mensen met ataxie van Friedreich, maar niet werkzaam bleek te zijn
ambulantieproblemen	Problemen samenhangend met het verplaatsen/lopen
anamnese	de voorgeschiedenis van een ziekte, zoals die uit mededelingen van een patiënt of van anderen is te construeren
anti-oxidant	Stof die oxidatie tegen gaat
areflexie	Het ontbreken van reflexen
ataxie	Letterlijk: ongeordendheid; coördinatiestoornis van de spieren, berustend op een aandoening in de hersenen of het ruggenmerg; vermindering of verlies aan coördinatie
atrofie	Het slinken of geslonken zijn van weefsels of organen, met of zonder degeneratie
atypische vorm	Niet typische/klassieke vorm van ataxie van Friedreich
autosomaal recessief	Erfgang die niet geslachtsgebonden is en waarbij twee afwijkende genen nodig zijn voor het krijgen van een aandoening
botuline toxine	Medicijn dat in spieren ingespoten wordt om de spierkracht te verminderen, b.v. bij spasticiteit
cardiomyopathie	Hartspierziekte
cardiopulmonale parameters	Een (arbitraire) maatstaf of kenmerk met betrekking tot het hart en de longen
casuïstische onderzoeken	Onderzoeken met betrekking tot een afzonderlijk ziektegeval
celmetabolisme	Stofwisseling in de cel
cerebellaire stoornis	Stoornis van de kleine hersenen
cerebellum	Kleine hersenen
chromosoom	Staafvormige structuur in de celkern, waarin het genetisch materiaal zich bevindt
cohortstudies	Longitudinaal prospectief onderzoek waarbij personen met bepaalde eigenschappen gedurende een bepaalde periode worden gevolgd en na verloop van tijd onderling worden vergeleken
compensatie techniek	Opheffen van een probleem, bijv. effect van ataxie compenseren door zwaar bestek te gebruiken
complicaties	Een bijkomstig verschijnsel bij een bestaande ziekte
concentrische hypertrofie	Verdikking van de wand van een hol orgaan met vaak verkleining van het lumen (holte van een buis of hol orgaan)
contractuurvorming	Blijvende samentrekking van een spier
copingstijl	Manier van omgaan met
correlatie	Samenhang tussen twee kwantitatieve (getalsmatige) kenmerken in een populatie
corticospinale banen	Zenuwbanen van de hersenschors naar het ruggenmerg
curatie	Genezing
cytosol	Vloeistof van de cellen
decompensatie	Ontoereikende compensatie van een functiestoornis, door het falen van compenserende autonome mechanismen
degeneratie	Afsterven, bijvoorbeeld van weefselcellen

diabetes mellitus	Suikerziekte
diagnostiek	Het stellen van een diagnose, het vaststellen van de aard van een toestand/aandoening
distale atrofie	Het slinken of geslonken zijn van spieren in de uiteinden van de ledematen
DNA	Desoxynucleïnezuur, de drager van de genetische informatie?
dysarthrie	Spraakstoornis
dysfagie	Slikstoornis
dysmetrie	Onzuivere of te grote bewegingen
dysmetrische saccaden	Onzuivere sprongbewegingen van de ogen
exonen	Delen van een gen die worden afgelezen
fibrose	Woekering van bindweefsel
frataxine	Eiwit dat gemaakt wordt door aflezen van het FRDA gen
GAA-trinucleotide	Combinatie van drie kernzuren van het DNA
gammavinyloboterzuur (gaba)	Overdrachtstof in het centrale zenuwstelsel die de prikkelbaarheid van zenuwcellen verlaagt
gangataxie	Onzekere, slingerende gang (loop)
ganglion cellen	Zenuwcellen in een zenuwknoop (= een buiten het centraal zenuwstelsel gelegen groep zenuwcellen)
genmutatie	Sprongsgewijze verandering van erfelijke eigenschappen
gewrichtspositiezin	Het waarnemen van de stand van gewrichten
hersenstam	Verbinding tussen het ruggenmerg en de hersenen
heterozygote	Met ongelijke erfelijke eigenschappen (verschillende genen)
heup extensoren	Spieren het heupgewricht strekken
homozygoot	Met gelijke erfelijke eigenschappen (identieke genen)
hypertensie	Verhoogde bloeddruk
hypertrofie	Volumevermeerdering van weefsels of organen zonder vermeerdering van het aantal cellen
hypokinetische cardiomyopathie	Ziekte van de hartspier leidend tot abnormaal verlaagde beweeglijkheid
Idebenone	middel/stof waarnaar op dit moment onderzoek wordt gedaan bij ataxie van Friedreich
idiopathische scoliose	Scoliose met een onbekende oorzaak
incidentie	Percentage nieuwe gevallen met een ziekte of verschijnsel, zich voordoen in een populatie gedurende een bepaalde periode
incontinentie	Niet in staat de urine of ontlasting op te houden
insuline	Een hormoon dat het bloedsuikergehalte doet dalen
intentietremor	Trilling of schudden die ontstaat in het laatste deel van een gerichte beweging
interventie	Behandeling (of neutrale term voor elke vorm van benadering, aanpak, verzorging, therapie)
ketenbewegingen	Samenhangende bewegingen van ledematen en romp
kolom van Clarke	Deel van het ruggenmerg
lecithine	Voedingsmiddel dat van belang is voor de vorming van een bepaalde overdrachtstof in de hersenen
logopedie	Bestudering en behandeling van spraakgebreken, spraaktherapie
membraan	Omhullend vlies, dunne weefsellaag
missense mutatie	Verandering van erfelijke eigenschappen door vervanging van een enkel aminozuur
mitochondriën	De 'energie-centrale' van de lichaamscellen
mitochondriopathieën	Ziekten a.g.v. een stoornis in de mitochondriën



multicentre studie	Wetenschappelijk onderzoek dat tegelijk op verschillende plaatsen wordt verricht
nervus acusticus	Zenuw van het evenwichts- en het gehoororgaan
neurofysiologisch	Betreffende het functioneren van het zenuwstelsel
neuronen	Zenuwcellen
neuropathologisch	Ziekteleer van het zenuwstelsel
nucleaire DNA	DNA in de celkern (DNA = genetisch materiaal)
nucleus dentatus	Celkern behorend bij de kleine hersenen
nystagmus	Schokkende en ritmische bewegingen van het oog
opticus atrofie	Schrimpeling van de oogzenuw (n. opticus)
orthopedisch	Leer van het bewegingsapparaat
oscillaties	Heen en weer gaande bewegingen
oscillerende oogbewegingen	Trillende onwillekeurige bewegingen van de ogen
oxidatieve stress	Overmatige aanwezigheid van oxiderende stoffen
paresthesiën	Prikkelingen; overgevoeligheid
pathogenese	Ontstaanswijze van een ziektebeeld
pathologie	Ziekteleer
pathologische voetzoolreflex	Voetzool huidreflex die abnormaal verloopt t.g.v. een ziektebeeld
perceptie doofheid	Binnenoor doofheid
placebo	'Geneesmiddel' zonder werkzaam bestanddeel
polyneuropathie	Aandoening van de zenuwen
prevalentie	Frequentie van voorkomen van een ziekte in een groep of bevolking
primaire sensibele neuron	Zenuwcellen in de achterwortels die gevoel doorgeven
prognose	Te verwachten verloop van een ziekte
proprioceps	Het gevoel van de stand van de extremiteiten
prosodie	Spraakvoordracht
prospectief onderzoek	Onderzoek naar het beloop van een ziekte in de toekomst
Purkinje cellen	Cellen in de schors van de kleine hersenen
reductie van cardiale output	Verminderde pompkracht van het hart
repeatlengte	Aantal kopieën van een bepaalde herhaling van stukjes DNA
retrospectieve onderzoeken	Terugkijkend onderzoek
saccaden	Sprongsgewijze oogbewegingen
sagittale vlak	Zijdelings vlak
scoliose	Verkromming van de rug
sensomotorische	Koppeling tussen gevoel/waarneming en motoriek
sensorische informatie	De door zintuigen ontvangen prikkels
serotonine	Overdrachtsstof in de hersenen
sfincterstoornissen	Stoornis van een sluitspier
spasmolytica	Medicijnen die een spasticiteit opheffen of verminderen
spasticiteit	Spierkramp (spasme) t.g.v. zenuwbaanbeschadiging
spastische paraplegie	Spastische verlamming de beide benen
spiercel degeneratie	Teloorgang van de spiercel
spinocerebellaire banen	Zenuwbanen van ruggenmerg naar kleine hersenen
stationaire scoliose	Scoliose die niet verslechtert
symptomatologie	Leer van de symptomen
urge-incontinentie	Urineverlies bij aandrang
ventrikel hypertrofie	Toegenomen spierwanddikte van de hartkamer
verminderde vibratiezin	Afgenomen gevoel voor trillen
vertigo	Draaiduizeligheid
vertikaliseren	In verticale (recht op staande) positie brengen
visual evoked potentials (VEP)	Hersenschors potentiaal door stimuleren van het oog
zenuwactiepotentiaal (SNAP)	Het elektrisch effect van actie in een zenuw

## Bijlage 6 Afkortingslijst

ADCA	Autosomaal Dominant-erfelijke Cerebellaire Ataxie
ADL	Algemeen Dagelijkse Levensverrichting
ALS	Amyotrofische Laterale Sclerose
AvF	Ataxie van Friedreich
BAEP	Brainstem Auditory Evoked Potentials
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
DNA	Desoxyribonucleinezuur
ECG	Elektrocardiogram
EMG	Elektromyogram
FARR	Friedreich's Ataxia with Retained Reflexes
FRDA gen	Friedreich's gen
GAA-repeat	stukje DNA dat zich telkens herhaald
HMSN	Hereditaire Motore en Sensorische Neuropathie
LOFA	Late Onset Friedreich's ataxia
NMA	Neuromusculaire aandoeningen (synoniem voor spier- en zenuwziekten)
RAC	Revalidatie AdviesCentrum voor Spierziekten
SEP	Somato-sensory Evoked Potentials
SNAP	een verlaagde-, of afwezige sensibele zenuwactiepotentiaal
VEP	Visual Evoked Potentials
VRA	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Revalidatie en Fysische geneeskunde
VSN	Vereniging Spierziekten Nederland
WREA	arbeidsplek aanpassing

## Bijlage 7 Websites

### **Vereniging Spierziekten Nederland (VSN):**

[www.vsn.nl/hulpverleners](http://www.vsn.nl/hulpverleners)

Protocollen, artikelen en richtlijnen over de diagnostiek en behandeling van spierziekten.

### **Autosomaal Dominant-erfelijk Cerebellaire Atrofie – Vereniging Nederland (ADCA)**

[www.ataxie.nl](http://www.ataxie.nl)

Een patiëntenvereniging met informatie over diverse vormen van ataxie.

### **Euro-ataxia, European Federation of Hereditary Ataxias**

[www.euro-ataxia.org](http://www.euro-ataxia.org)

Europese federatie van patiëntenverenigingen voor erfelijke vormen van ataxie.

### **National Ataxia Foundation**

[www.ataxia.org](http://www.ataxia.org)

Op deze pagina's staan ook veel verwijzingen naar andere interessante plaatsen op internet.

### **Australische patiëntenvereniging voor spierziekten (MDA)**

[www.mda.org.au/specific/mdafa.html](http://www.mda.org.au/specific/mdafa.html)


Hier vindt u een overzichtelijk factsheet over ataxie van Friedreich.

## Literatuur

- (1) Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976; 3:4-86.
- (2) Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981; 104(3):589-620.
- (3) Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA-triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271:1423-1427.
- (4) Christodoulou K, Deymeer F, Serdaroglu P, Ozdemir C, Poda M, Georgiou DM et al. Mapping of the second Friedreich's ataxia (FRDA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. *Neurogenetics* 2001; 3(3):127-132.
- (5) Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 1988; 334(6179):248-250.
- (6) Durr A, Cossee M, Agio Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *New Engl J Med* 1996; 335(16):1169-1175.
- (7) Filla A, De Michele G, Calvacanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996; 59:554-560.
- (8) Montermini L, Richter A, Morgan K, Justice CM, Julien D, Castellotti B et al. Phenotypic variability in Friedreich's ataxia- role of the associated GAA-triplet repeat expansion. *Ann Neurol* 1997; 41:675-682.
- (9) Koutnikova H, Campuzano V, Foury F, Dolle P, Cazzalini O, Koenig M. Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin. *Nat Genet* 1997; 16(4):345-351.
- (10) Bidichandani SI, Ashizawa T, Patel PI. Atypical Friedreich ataxia caused by compound heterozygosity for a novel missense mutation and the GAA-triplet-repeat expansion [letter]. *Am J Hum Genet* 1997; 60(5):1251-1256.
- (11) Babcock M, de Silva D, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L et al. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science* 1997; 276(5319):1709-1712.
- (12) Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, Cova L, Hindelang C, Jiralerspong S et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet* 1997; 6(11):1771-1780.
- (13) Wilson RB, Roof DM. Respiratory deficiency due to loss of mitochondrial DNA in yeast lacking the frataxin homologue. *Nat Genet* 1997; 16(4):352-357.
- (14) Rotig A, de Lonlay P, Chretien D, Foury F, Koenig M, Sidi D et al. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat Genet* 1997; 17(2):215-217.
- (15) Sanchez-Casis G, Cote M, Barbeau A. Pathology of the heart in Friedreich's ataxia: review of the literature and report of one case. *Can J Neurol Sci* 1976; 3(4):349-354.
- (16) Cossee M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(14 ):7452-7457.
- (17) Friedreich N. Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstrange. *Virchows Arch path Anat Physiol* 1863; 26:391-491.
- (18) Klockgether T, Chamberlain S, Wüllner U, Fetter M, Dittmann H, Petersen D et al. Late-onset Friedreich's ataxia. Molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993; 50(8):803-806.

- (19) De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, Di Maio L, Pianese L, Castaldo I et al. Late onset Friedreich's disease: clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(8):977-979.
- (20) Palau F, De Michele G, Vilchez JJ, Pandolfo M, Monros E, Coccozza S et al. Early-onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendon reflexes maps to the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9q. *Ann Neurol* 1995; 37(3):359-362.
- (21) Geschwind DH, Perlman S, Grody WW, Telatar M, Montermini L, Pandolfo M et al. Friedreich's ataxia GAA-repeat expansion in patients with recessive or sporadic ataxia. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 49(4):1004-1009.
- (22) Schöls L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT, Epplen C. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997; 120(12):2131-2140.
- (23) Delatycki MB, Paris DBBP, Gardner RM, Nicholson GA, Nassif N, Storey E et al. Clinical and genetic study of friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999; 87(2):168-174.
- (24) Filla A, De Michele G, Coppola G, Federico A, Vita G, Toscano A et al. Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. *Mov Disord* 2000; 15(6):1255-1258.
- (25) Cady RB, Bobechko WP. Incidence, natural history, and treatment of scoliosis in Friedreich's ataxia. *J Pediatr Orthop* 1984; 4(6):673-676.
- (26) Klockgether T, Zühlke C, Schulz JB, Bürk K, Fetter M, Dittmann H et al. Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes: molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 46:118-121.
- (27) Cossee M, Durr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P et al. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol* 1999; 45(2):200-206.
- (28) Martin J, Martin L, Lofgren A, D'Hooghe M, Storm K, Balemans W et al. Classical Friedreich's ataxia and its genotype. *Eur Neurol* 1999; 42(2):109-115.
- (29) Allard P, Dansereau J, Duhaime M, Geoffroy G. Scoliosis assessment in Friedreich's ataxia by means of intrinsic parameters. *Can J Neurol Sci* 1984; 11(4 Suppl):582-587.
- (30) Labelle H, Tohme S, Duhaime M, Allard P. Natural history of scoliosis in Friedreich's ataxia. *J Bone Jt Surg ser A* 1986; 68(4):564-572.
- (31) Hart DA, McDonald CM. Spinal deformity in neuromuscular disease: Natural history and management. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1998; 9(1):213-232.
- (32) Cossée M, Dürr A, Campuzano V, Pandolfo M, Agid Y, Mandel JL et al. Evolution of the Friedreich ataxia trinucleotide repeat expansion and correlation with clinical spectrum. *Am J Hum Genet* 1996.
- (33) Beauchamp M, Labelle HB, Duhaime M, Joncas J. Natural history of muscle weakness in Friedreich's Ataxia and its relation to loss of ambulation. *Clin Orthop* 1995;(311):270-275.
- (34) Klockgether T, Petersen D, Grodd W, Dichgans J. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. Clinical, electrophysiological and MRI observations in comparison with Friedreich's ataxia. *Brain* 1991; 114(Pt 4):1559-1573.
- (35) Feenstra J, Teeuw R, Verschuure J. Hearing assessment in Friedreich's ataxia. *Euro-ataxia Newsletter* [11], 9-10. 2002. Ref Type: Generic
- (36) Jabbari B, Schwartz DM, MacNeil DM, Coker SB. Early abnormalities of brainstem auditory evoked potentials in Friedreich's ataxia: evidence of primary brainstem dysfunction. *Neurology* 1983; 33(8):1071-1074.
- (37) Joannette Y, Dudley JG. Dysarthric symptomatology of Friedreich's ataxia. *Brain Lang* 1980; 10(1):39-50.
- (38) Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77(10):895-898.
- (39) Leonard H, Forsyth R. Friedreich's ataxia presenting after cardiac transplantation. *Arch Dis Child* 2001; 84(2):167-168.
- (40) Hewer RL. Study of fatal cases of Friedreich's ataxia. *BMJ* 1968; 3(619):649-652.
- (41) Isnard R, Kalotka H, Durr A, Cossee M, Schmitt M, Pousset F et al. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA-trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation* 1997; 95(9):2247-2249.

- (42) Ben Hamida M, Madani S, Zmerli S, Chami I, Annabi A, Jamoussi M et al. [Hereditary degenerative spinocerebellar diseases in Tunisia with manometric studies in bladder disorders (author's transl)] Les heredodegenerescences spino-cerebelleuses en Tunisie, avec etude cystomanometrique des troubles sphincteriens. 204 cas de maladies de Friedreich, de Pierre marie et de Strumpell-Lorrain. *Rev Neurol (Paris)* 1980; 136(8-9):495-508.
- (43) Botez MI, Botez-Marquard T, Elie R, Pedraza OL, Goyette K, Lalonde R. Amantadine hydrochloride treatment in heredodegenerative ataxias: a double blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(3):259-264.
- (44) Bonnet AM, Esteguy M, Tell G, Schechter PJ, Hardenberg J, Agid Y. A controlled study of oral vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in patients with cerebellar ataxia. *Can J Neurol Sci* 1986; 13(4):331-333.
- (45) Melancon SB, Vanasse M, Geoffroy G, Barabe L, Proulx A, Fontaine G et al. Oral lecithin and linoleic acid in Friedreich's ataxia: II. Clinical results. *Can J Neurol Sci* 1982; 9(2):155-164.
- (46) Trouillas P, Serratrice G, Laplane D, Rascol A, Augustin P, Barroche G et al. Levorotatory form of 5-hydroxytryptophan in Friedreich's ataxia. Results of a double-blind drug-placebo cooperative study. *Arch Neurol* 1995; 52(5):456-460.
- (47) Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, Taylor DJ, Crilley JG, Bradley JL et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 2001; 49(5):590-596.
- (48) Schulz JB, Dehmer T, Schöls L, Mende H, Hardt C, Vorgerd M et al. Oxidative stress in patients with Friedreich ataxia. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 55(11):1719-1721.
- (50) Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Munnich A, Rotig A et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002; 87(4):346-349.
- (51) Hewer RL, Cooper R, Morgan MH. An investigation into the value of treating intention tremor by weighting the affected limb. *Brain* 1972; 95(3):579-590.
- (52) Morgan MH. Ataxia and weights. *Physiotherapy* 1975; 61(11):332-334.
- (53) Daher YH, Lonstein JE, Winter RB, Bradford DS. Spinal deformities in patients with Friedreich ataxia: a review of 19 patients. *J Pediatr Orthop* 1985; 5(5):553-557.
- (54) Stricker U, Moser H, Aebi M. Predominantly posterior instrumentation and fusion in neuromuscular and neurogenic scoliosis in children and adolescents. *Eur Spine J* 1996; 5(2):101-106.
- (55) Fillyaw MJ, Ades PA. Endurance exercise training in Friedreich ataxia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70(10):786-788.
- (56) D'Ambrosio R, Leone M, Rosso MG, Mittino D, Brignolio F. Disability and quality of life in hereditary ataxias: a self-administered postal questionnaire. *Int Disabil Stud* 1987; 9(1):10-14.
- (57) Schöls L, Vorgerd M, Schillings M, Skipka G, Zange J. Idebenone in patients with Friedreich ataxia. *Neurosci. Lett.* 2001; 306:169-172



Vereniging Spierziekten Nederland  
Lt. gen. van Heutszlaan 6  
3743 JN Baarn  
[www.vsn.nl](http://www.vsn.nl)