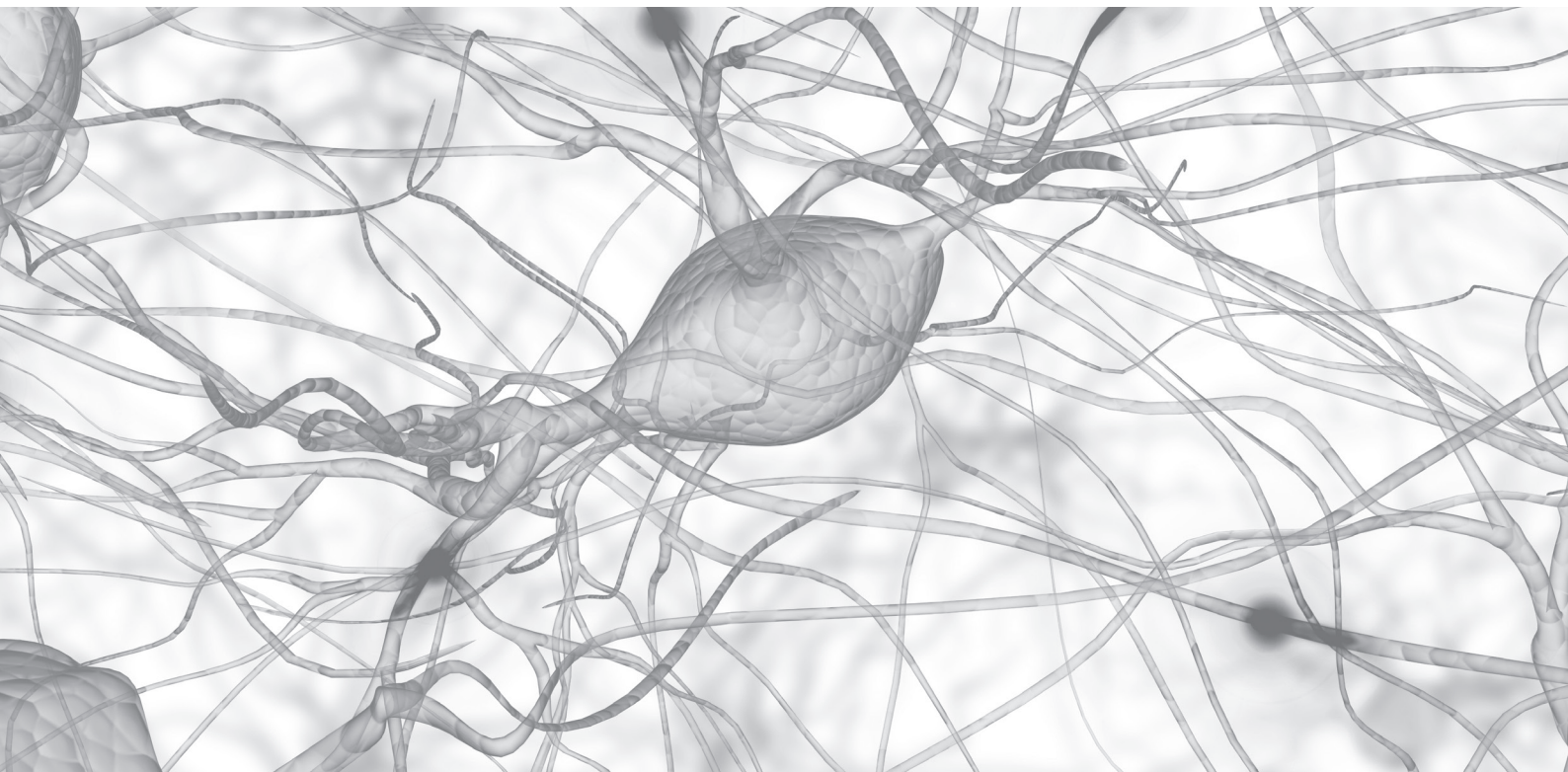


# Noordzeeziekte



**Movement disorders**

GRONINGEN

*Healthy Ageing: moving  
to the next generation*

## WAT IS NOORDZEEZIEKTE?

Noordzeeziekte is een ziekte waarbij mensen last hebben van:

- myoclonieën: onwillekeurige spierschokken;
- epileptische aanvallen;
- ataxie: evenwichtsproblemen en verminderde coördinatie in de armen en benen;
- dysarthrie: onduidelijk spreken.

## WAAROM HEET DEZE AANDOENING NOORDZEEZIEKTE?

De ziekte wordt zo genoemd omdat de patiënten allemaal ouders of voorouders hebben die afkomstig zijn uit landen rond de Noordzee. De medische term voor de ziekte is *North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy*:

- *progressive* geeft aan dat de klachten toenemen in de loop van de tijd;
- *myoclonus* is de medische naam voor de onwillekeurige spierschokken die de patiënten hebben;
- *epilepsy* is het Engelse woord voor epilepsie.

## WAT IS DE OORZAAK VAN NOORDZEEZIEKTE?

Noordzeeziekte wordt veroorzaakt door een afwijking in het erfelijk materiaal, het DNA. Op chromosoom 17 ligt de precieze plek van de afwijking, namelijk in het *GOSR2*-gen. Door een fout in dit gen wordt een bepaald eiwit niet goed aangemaakt, het zogeheten Golgi SNAP-receptorcomplex II-eiwit. Dit eiwit zorgt voor het vervoer van allerlei andere eiwitten in de cellen van het lichaam. Het is nog niet bekend hoe het tekort aan dit eiwit precies zorgt voor het ontstaan van de klachten.

## ERFELIJKHEID

Noordzeeziekte is een autosomaal recessieve ziekte. Dit betekent dat:

- De ziekte net zo vaak voorkomt bij mannen als bij vrouwen;

- Iemand pas klachten krijgt wanneer op beide chromosomen 17 een afwijking in het *GOSR2*-gen aanwezig is;
- De ouders van een patiënt de ziekte niet hebben, maar wel 'drager' zijn van de ziekte: zij hebben op één van hun chromosomen 17 de afwijking in het *GOSR2*-gen, op het andere chromosoom 17 zit de afwijking niet;
- Voor elk volgend kind van dezelfde ouders is de kans op Noordzeeziekte 25%;
- Als iemand met de Noordzeeziekte kinderen krijgt, dan hebben deze kinderen de ziekte meestal niet. De kinderen kunnen alleen de ziekte krijgen als de partner van de patiënt zelf ook de ziekte heeft, of drager is van de ziekte. De kans hierop is erg klein. Via de afdeling Erfelijkheidsadviesing (Klinische Genetica) kan dit worden onderzocht.

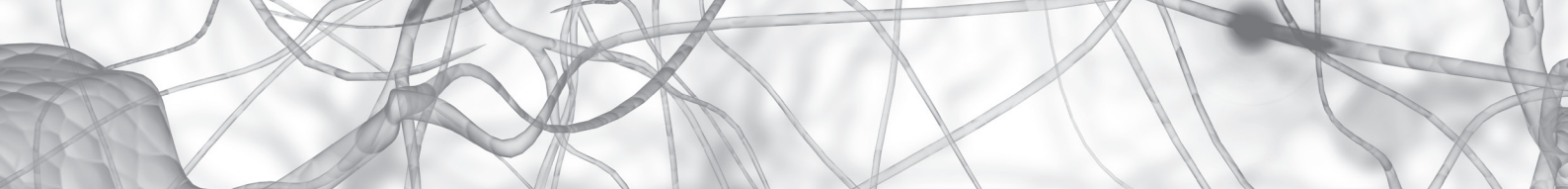
## HOE VAAK KOMT NOORDZEEZIEKTE VOOR?

In 2011 is het *GOSR2*-gen ontdekt. In 2013 werd de naam *North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy* voor het eerst gebruikt. De ziekte is waarschijnlijk erg zeldzaam, maar hoe zeldzaam precies, is onbekend. Eind 2016 waren er wereldwijd ongeveer 25 patiënten met deze ziekte bekend.

## HOE WORDT DE DIAGNOSE GESTELD?

### *Klachten*

De diagnose Noordzeeziekte kan worden vermoed op basis van spierschokken, evenwichtsproblemen en epilepsie. Deze klachten beginnen op peuterleeftijd en nemen in de loop van de tijd toe. Bij jonge kinderen zijn de verschijnselen vaak moeilijk te herkennen en kunnen ze lijken op die van een spierziekte. In de loop van de tijd worden de symptomen duidelijker. Hierdoor, en omdat de ziekte heel erg zeldzaam is, kan het soms jaren duren voordat de ziekteverschijnselen worden herkend als Noordzeeziekte. Verder bestaan er ook andere ziektes met



epilepsie, spierschokken en evenwichtsproblemen, bijvoorbeeld de ziekte van Unverricht-Lundborg.

### Lichamelijk onderzoek

De kinderneuroloog of neuroloog zal in de spreekkamer een aantal testen doen. Zo zal worden gekeken naar de oogbewegingen, de spierschokken, de coördinatie in de armen (wijsproeven) en benen (knie-hak-proef), en de balans bij staan en lopen. De spierrekkingsreflexen die de neuroloog test met een reflexhamer, zoals de kniepeesreflex, zijn bij mensen met Noordzeeziekte meestal afwezig. Soms zal de neuroloog met toestemming van de patiënt een video-opname maken van het lichamelijke onderzoek, om zo de onwillekeurige bewegingen goed te kunnen bestuderen en deze samen met het team van artsen te bekijken.

### Bloedonderzoek en DNA-onderzoek

Bij algemeen bloedonderzoek zijn er geen bijzonderheden in de uitslagen, behalve dat de waarde van het spierenzym CK (creatinekinase) meestal licht verhoogd is. Bij testen van het erfelijk materiaal in het bloed (DNA-onderzoek) kan het foutje in het *GOSR2*-gen op de beide chromosomen 17 worden aangetoond. Hiermee kan de diagnose worden gesteld.

### MRI-scan van de hersenen

Op een MRI-scan van de hersenen wordt bij sommige patiënten gezien dat de kleine hersenen iets kleiner zijn dan gebruikelijk, terwijl bij andere patiënten de MRI-scan er normaal uitziet.

### Hersenfilmpje (EEG)

Op het EEG worden vrijwel altijd epileptische afwijkingen gezien: soms in alle hersengebieden, soms alleen in een deel van de hersenen. Deze epileptische afwijkingen op het EEG nemen vaak toe bij lichtflitsen.

### Spierzenuwonderzoek (EMG)

Bij patiënten met Noordzeeziekte blijkt bij EMG-onderzoek dat sommige zenuwen niet goed werken. Dit is de verklaring voor de afwezige spierrekkingsreflexen.

### Tremorregistratie en SEP-onderzoek

Bij een tremorregistratie worden er plakkers op de spieren geplakt om de schokken in de spieren te kunnen onderzoeken en te meten hoelang de schokken precies duren. Soms zal gelijktijdig een hersenfilmpje (EEG) worden gemaakt om te onderzoeken of de schokken worden veroorzaakt door kleine elektrische ontladingen in de hersenschors.

Verder wordt soms een SEP-onderzoek (SEP staat voor *sensory evoked potentials*) gedaan. Daarbij wordt een subtiel schokje ter plaatse van de pols gegeven en vervolgens gekeken hoe het signaal in de hersenen wordt verwerkt. Hiermee wordt getest of er een verhoogde gevoeligheid is van de hersenschors.

### Spierbiopt

Bij een deel van de mensen met Noordzeeziekte is in het verleden een spierbiopt gedaan, vanwege de verhoogde waarde van het spierenzym CK (creatinekinase) in het bloed en omdat de afwijking in het *GOSR2*-gen toen nog niet bekend was. Bij een spierbiopt wordt een klein stukje weefsel uit de spier genomen en onder de microscoop onderzocht. Bij patiënten met Noordzeeziekte werden in het spierbiopt geen bijzonderheden gezien. Om die reden is het niet nodig om een spierbiopt te verrichten. De verhoogde waarde van het CK leidt niet tot spierzwakte.

## WAT ZIJN DE GEVOLGEN?

### Variatie

De ernst van de symptomen bij mensen met Noordzeeziekte is per persoon verschillend. Hoe snel de klachten in de loop van de tijd toenemen verschilt

ook van persoon tot persoon.

### *Ontwikkeling*

Als baby zijn kinderen met Noordzeeziekte vaak wat slapper in hun spieren dan andere kinderen (verlaagde spierspanning). De meeste kinderen met deze aandoening hebben een licht vertraagde motorische ontwikkeling: ze gaan iets later zitten, staan en lopen dan hun leeftijdsgenoten.

### *Evenwichtsstoornis en spierschokken*

De eerste klachten van Noordzeeziekte ontstaan vaak op peuterleeftijd, meestal tijdens of na een ziekte met koorts. Er ontstaan dan problemen met het evenwicht, waarbij het lopen minder stabiel is en kinderen makkelijk struikelen en vaak vallen. Naarmate het kind ouder wordt, ontstaan er meer onwillekeurige spierschokken (myoclonieën) op verschillende plaatsen in het lichaam, waardoor het lichaam schokt en wiebelt en de handen trillen wanneer ze bijvoorbeeld iets willen pakken. De spierschokken komen eerst alleen als kinderen in beweging komen, maar later treden de schokken ook in rust op. De spierschokken worden erger bij spanning, stress, lichtflitsen, geluiden en warmte. Door de schokken gaan dagelijkse handelingen moeizaam, zoals eten, aankleden en tandenpoetsen. In de loop van de jaren gaat ook het lopen steeds moeilijker. Dit komt door de spierschokken en door evenwichtsproblemen. Soms zakken kinderen plotseling door de benen, een zogeheten negatieve myoclonus. Vanaf de puberteit hebben de meeste kinderen met Noordzeeziekte voor langere afstanden een rolstoel nodig, en later worden ze volledig rolstoelafhankelijk.

### *Epilepsie*

Epileptische aanvallen beginnen meestal op kleuterleeftijd maar kunnen ook later beginnen. Er kunnen verschillende soorten epileptische aanvallen optreden:

aanvallen met bewustzijnsverlies, verstijving en daarna schokken over het hele lichaam (gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen);

aanvallen waarbij kinderen kortdurend voor zich uitstaren (absences);

aanvallen waarbij kinderen plots helemaal slap worden en op de grond vallen. Na korte tijd staan ze weer op en gaan verder met waar ze mee bezig waren (atone aanvallen).

### *Overige verschijnselen*

Vanaf de tienerjaren zijn mensen met Noordzeeziekte moeilijker te verstaan omdat het spreken onduidelijker wordt. Ook kauwen en slikken wordt in de loop der jaren lastiger.

Veel kinderen met Noordzeeziekte ontwikkelen in de puberteit een verkromping van de rug, wat ook wel scoliose wordt genoemd. Soms zijn er daarnaast nog andere afwijkingen aan het skelet, zoals holvoeten (pes cavus), of tenen of vingers die aan elkaar vastzitten (syndactylie). Bij een deel van de kinderen met Noordzeeziekte begint de puberteit later dan gebruikelijk.

### *Normale intelligentie*

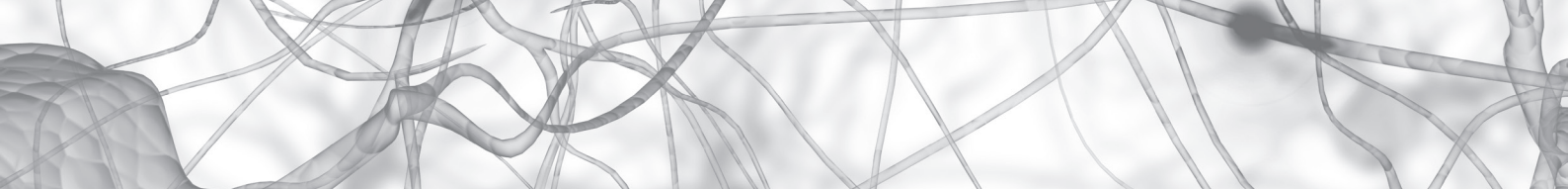
Mensen met Noordzeeziekte hebben een normale intelligentie. Op volwassen leeftijd kunnen er wel lichte geheugenproblemen ontstaan.

### *Toename van klachten bij koorts*

Bij een ziekte met koorts, zoals een oorontsteking of flinke verkoudheid, nemen de symptomen van Noordzeeziekte meestal fors toe. Vaak verbeteren de klachten weer als de koorts verdwijnt, maar soms kan dit weken tot maanden duren. Bovendien is het herstel niet altijd tot op het niveau van voor de koorts.

## **WAT BETEKENT HET HEBBEN VAN NOORDZEEZIEKTE VOOR DE TOEKOMST?**

De klachten van Noordzeeziekte nemen in de loop



van de tijd langzaam toe, waardoor er geleidelijk steeds meer problemen ontstaan. Op kinderleeftijd nemen de klachten vaak in een hoger tempo toe dan op volwassen leeftijd, wanneer er minder snel nieuwe problemen bijkomen.

Over de gemiddelde levensverwachting van mensen met Noordzeeziekte is nog niet veel bekend, omdat de ziekte heel erg zeldzaam is. Wel is bekend dat sommige patiënten op jonge leeftijd kwamen te overlijden door een ernstige longontsteking of door een langdurige epileptische aanval die niet onder controle te krijgen was. Deze overlijdens gebeurden voordat de genetische oorzaak van de aandoening bekend was.

## HOE IS NOORDZEEZIEKTE TE BEHANDELEN?

Er is nog geen behandeling waarmee mensen met Noordzeeziekte kunnen worden genezen. De behandeling van patiënten met Noordzeeziekte heeft daarom als doel de klachten te verminderen en de gevolgen van de ziekte zo dragelijk mogelijk te maken. Hieronder volgen de verschillende behandelingsmogelijkheden.

### *Medicijnen tegen epilepsie en spierschokken*

Het doel van de behandeling met medicijnen is om de epileptische aanvallen en spierschokken te verminderen. Veelgebruikte medicijnen zijn levetiracetam (Keppra), valproaat (Depakine) en clonazepam (Rivotril). Voor welk medicijn wordt gekozen is per persoon verschillend. Dit hangt af van welk effect het medicijn heeft en of er bijwerkingen zijn. Vaak wordt een combinatie van medicijnen gebruikt. Bij Noordzeeziekte zijn de spierschokken en epilepsie vaak hardnekkig en het lukt vaak niet om deze klachten onder controle te krijgen.

### *Medicijnen om koorts te onderdrukken bij ziekte*

Patiënten worden geadviseerd om bij ziekte medicijnen te gebruiken die de koorts kunnen

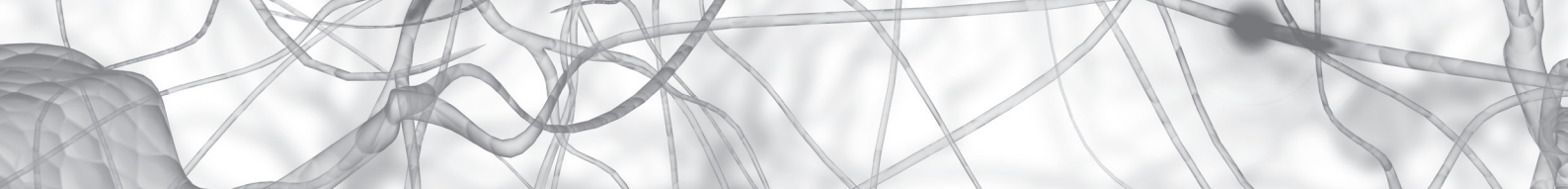
onderdrukken, zoals paracetamol. Verder is het belangrijk om bij koorts niet te lang te wachten met het raadplegen van de huisarts, kinderarts of (kinder)neuroloog, om na te gaan of een infectie ook nog op een andere manier behandeld moet worden, bijvoorbeeld met antibiotica.

### *Begeleiding, ondersteuning en advies over hulpmiddelen*

- Fysiotherapie: begeleiding en oefeningen om beter om te gaan met de evenwichtsproblemen en spierschokken die het dagelijks leven beïnvloeden.
- Ergotherapie: advies over hulpmiddelen en dagelijkse handelingen, zoals tandenpoetsen, aankleden, eten en drinken.
- Logopedie: advies over en oefeningen bij spraakproblemen en problemen met slikken of kauwen.
- Revalidatie: behandeling door een revalidatiearts heeft als doel om de gevolgen van de aandoening zo klein mogelijk te laten zijn. De revalidatiearts speelt een belangrijke rol bij het coördineren van de verschillende behandelingen en geeft advies over hulpmiddelen, zoals een rollator of hulpmiddelen op school.
- Een maatschappelijk werker of psycholoog kan patiënten met Noordzeeziekte en hun familieleden steun bieden bij het omgaan met de ziekte.

### *Experimentele behandelingen*

- Ketogeen dieet: als de medicijnen tegen epilepsie niet genoeg helpen, dan kan worden gezocht naar andere behandelmogelijkheden voor epilepsie, zoals een ketogeen dieet. Dit is een dieet met weinig koolhydraten en veel vetten. Het is nog niet zeker hoe effectief dit dieet is bij mensen met Noordzeeziekte en of alle patiënten hier baat bij kunnen hebben.
- Diepe-hersenstimulatie (DBS): dit is een soort pacemaker-behandeling van de hersenen.



Hierbij worden met een operatie twee elektrodes in de hersenen geplaatst, die verbonden zijn met een klein kastje onder de huid. Met dit systeem wordt een klein gebiedje in de hersenen elektrisch gestimuleerd met als doel de spierschokken tegen te gaan.

In Zuid-Afrika zijn drie mensen met Noordzeeziekte behandeld met diepe-hersenstimulatie. Bij één van hen leidde deze behandeling tot een duidelijke verbetering: minder spierschokken, verbetering van het lopen en verdwijnen van epileptische aanvallen. Bij de andere twee was er ook verbetering, maar minder duidelijk: er was een lichte afname van de spierschokken en de epileptische aanvallen traden minder vaak op. Bij één van hen trad er een complicatie op en moest het diepe-hersenstimulatiesysteem worden verwijderd vanwege een infectie.

Al met al is nog niet zeker hoe effectief diepe-hersenstimulatie is bij patiënten met Noordzeeziekte. Daarnaast is het onbekend welk doelgebied in de hersenen hiervoor het meest geschikt is. Kortom, de behandeling is nog experimenteel.

## WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

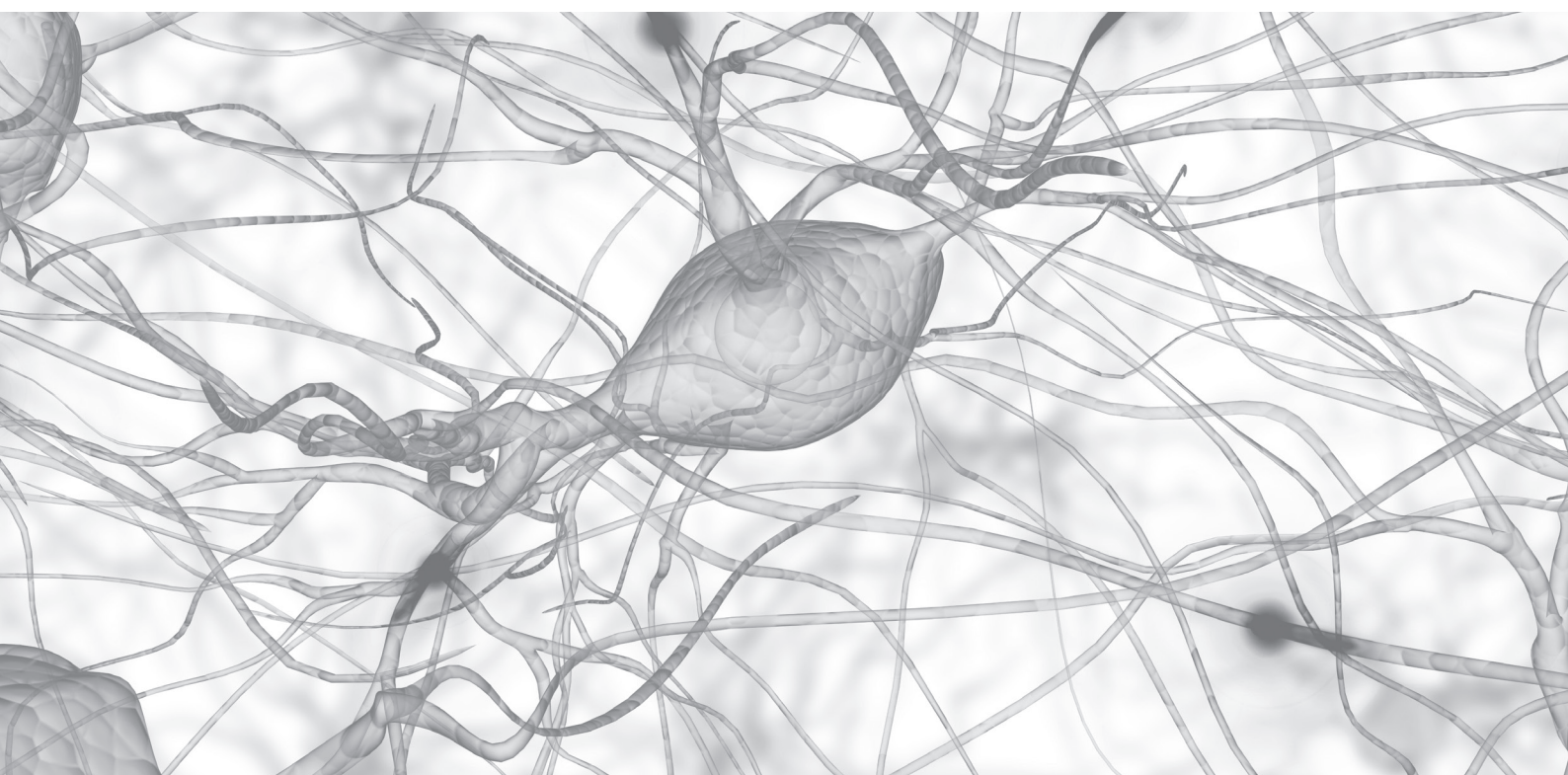
Binnen het expertisecentrum Bewegingsstoornissen van het Universitair Medisch Centrum Groningen wordt wetenschappelijk onderzoek verricht naar Noordzeeziekte. Daarbij gaat het om zowel klinisch onderzoek naar het verbeteren

van de bestaande behandeling, alsmede basaal wetenschappelijk onderzoek naar het onderliggende ziektemechanisme. Het onderzoek wordt uitgevoerd in samenwerking met de Stichting Noordzeeziekte ([www.noordzeeziekte.nl](http://www.noordzeeziekte.nl)), een stichting die het wetenschappelijk onderzoek naar de Noordzeeziekte ondersteunt.

## SAMENVATTING

- Noordzeeziekte is een zeldzame erfelijke ziekte waarbij mensen last hebben van spierschokken, epilepsie en evenwichtsproblemen.
- De ziekte wordt Noordzeeziekte genoemd omdat de patiënten allemaal ouders of voorouders hebben die afkomstig zijn uit landen rond de Noordzee.
- De klachten van Noordzeeziekte nemen toe in de loop van de tijd.
- Er is nog geen behandeling waarmee de ziekte kan worden genezen.
- De beschikbare behandelingen bestaan uit medicijnen en uit fysiotherapie en logopedie.

[www.movementdisordersgroningen.com](http://www.movementdisordersgroningen.com)



[www.movementdisordersgroningen.com](http://www.movementdisordersgroningen.com)