



ALLES IS MOGELIJK

ROGIER Q. HINTZEN

ALLES IS MOGELIJK

Oplage 1250
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-90-779-0673-6

© Rogier Q. Hintzen, oratiereeks Erasmus MC
24 juni 2010

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

ALLES IS MOGELIJK

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Multiple Sclerose
en Neuroimmunologie van
het centrale zenuwstelsel aan
het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 24 juni 2010

door

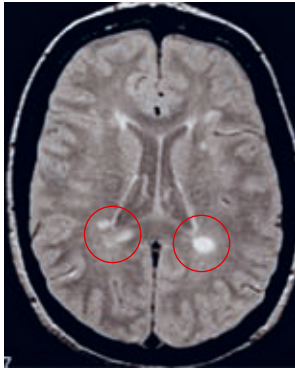
ROGIER Q. HINTZEN

*Meneer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

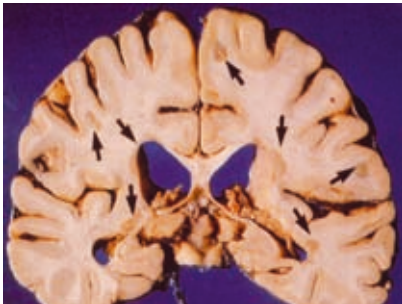
Inleiding

“**A**lle gezonde mensen lijken op elkaar. Alle mensen met MS echter leiden hun leven op een geheel eigen wijze.” Deze zin, naar Tolstoj’s Anna Karenina, probeert aan te geven hoeveel verschillende gedaanten de ziekte MS kent. Eigenlijk is alles mogelijk. Waarom is dat? Dat weten we slechts ten dele. Er bestaan weinig ziekten die meer of langduriger onzekerheid met zich meebrengen dan deze. En dat is frustrerend voor de patiënten en hun omgeving. En daar moet wat aan gedaan worden. Vandaar deze leerstoel die hoopt een klein steentje bij te dragen. De laatste jaren is er al heel erg veel vooruitgang geboekt. Er is alle reden tot enthousiasme. Maar toch. Om met een bekend Rijnmonds voetbalfilosoof te spreken, de nogal geleerde Willem van Hanegem : “het kan altijd beter”. Laten we dat eens verder gaan bekijken, te beginnen met de praktijk.

Mevrouw X, studente, kreeg in 1997 plots last van wazig zien met haar rechter oog. In twee dagen tijd viel het licht uit in het oog. Alles werd zwart. Er was pijn in dat oog, met name als ze opzij wilde kijken. Via de oogarts, die dacht aan een ontsteking van de oogzenuw, kwam zij bij de neuroloog terecht die een MRI scan liet maken. Deze liet een MRI scan maken. Men zag een tweetal plekjes in de witte stof van de hersenen (fig. 1 en fig. 2).



Figuur 1: Vlekjes zoals u ziet op deze MRI scan, de witte vlekjes binnen de rode ringen. Deze afwijkingen passen goed bij een diagnose MS.



Figuur 2: En zo ziet het er in het echt uit, in de hersenen van een overleden MS pt. Zie de zwarte pijlen.

Laboratoriumonderzoek van hersenvocht, verkregen na een lumbaalpunctie, toonde oligoklonale immuunglobuline banden. Haar neuroloog vertelde dat er een gerede kans was dat zich de komende jaren een nieuwe episode van uitval van een neurologische functie zou voordoen. En dat er dan sprake zou zijn van MS. Op haar vraag wanneer dat dan wel zou gebeuren, luidde het antwoord: misschien over 30 jaar pas, misschien over een paar weken, of eigenlijk misschien wel nooit. Alles kan eigenlijk. Vier maanden later kreeg zij inderdaad een hernieuwde uitval van het zien in hetzelfde oog, en de diagnose MS was daarmee een feit.

Een patiënt als deze krijgt vanaf de eerste aanval een totale omwenteling in het leven. Iedere dag van het verdere bestaan kan er plots een aanval komen van neurologische uitval, bijvoorbeeld krachtsverlies, gevoelsverlies, plotse onhandigheid, of incontinentie. Los hiervan is de kans ongeveer 60% dat ze er weliswaar gezond uitziet, maar dagelijks last heeft van extreme vermoeidheid. Misschien zelfs trager denken. Ja, eigenlijk alles wat kan dysfunctioneren in het centraal zenuwstelsel, kan haar parten gaan spelen.

Dit kan op korte termijn. Maar ook op de langere termijn is de onzekerheid niet minder. Sommigen hebben de opeenvolgende 30 jaar niet meer dan af en toe wat tintels, anderen daarentegen zitten binnen drie jaar in de rolstoel. Alle opties staan open.



Figuur 3: En ook de menselijke wil heeft zijn invloed. Hier ziet u de foto van de heer R. die MS heeft. Hij is boer en een vechtersbaas die zijn combine niet kan missen. Hij liet speciale hulpstukken maken om er nog op te kunnen. Zo sloeg hij vorig jaar augustus non-stop aan het dorsen tot midden in de nacht, en vergat even zijn klachten.

Onze Patiënte X merkte op dat ze op haar 15^e twee maanden lang heel onhandig liep na een lichte knieblesure. Achteraf zou dit wel eens de eerste manifestatie van MS geweest kunnen zijn. In 2 tot 4% van de mensen begint MS op kinderleeftijd. Had het uitgemaakt als er toen al aanvullend onderzoek was gedaan en de diagnose gesteld? Puur praktisch gesproken waarschijnlijk niet. Hoewel sommigen met een dergelijk verhaal jarenlang in de psychische hoek gedrukt worden. Met alle therapiën en onbegrip vandien. Dat is natuurlijk wel erg als jaren later pas blijkt dat er wel degelijk een serieuze neurologische ziekte speelde. Mede hierom hebben we vanuit Rotterdam samen met de nederlandse kinderneurologen een landelijk samenwerkingsverband en expertisecentrum opgericht voor MS en andere ontstekingsziekten van hersenen en ruggenmerg, op de kinderleeftijd. Belangrijke rollen zijn er hier voor Coriene Catsman, Rinze Neuteboom en Immy Ketelslegers.



Figuur 4: Bijbehorende studie doopten we PROUDkids, van predicting the outcome of a demyelinating event (vormgeving: *Homemade by Patricia Brouwer & Anneke van Dijk*).

Wat maakt MS nu zo speciaal?

In tegenstelling tot heel veel andere nare aandoeningen in de neurologie, is MS een ziekte die vrijwel het hele leven lang meegetorst wordt. Het begint immers meestal na de pubertijd, en de levensverwachting is nauwelijks verminderd. Een acute hapering door MS kan dus gepaard gaan aan een scala van uitval van neurologische functies. Dat maakt onzeker. Daarbovenop sluipt er een snerpende onzekerheid op langere termijn; kom ik in een rolstoel? Zo ja, wanneer dan? Wordt ik heel moe, ook nog eens traag in het denken? Het MS van Damokles draag je dus pakweg 60 jaar met je mee. Dat je er voor de buitenstaander kerngezond uitziet helpt je ook niet verder, waar het gaat om begrip. Bijvoorbeeld thuis, op school, onder vrienden of op het werk. Verder is er veel onrust in de media; steeds weer een doorbraak, steeds weer een nieuwe therapie. Houdt mijn dokter me daar wel goed van op de hoogte?

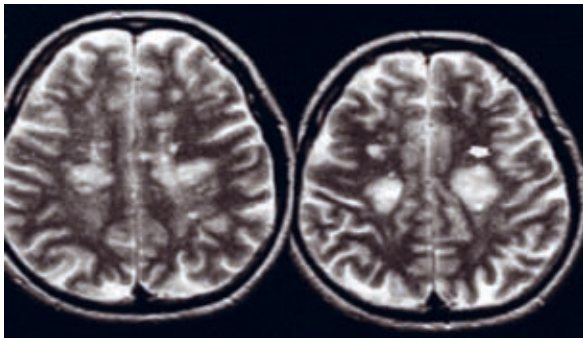
En vergeet niet de druk van buitenaf. Veel patiënten zijn blij als ik ze vertel dat een bepaalde ontwikkeling nog lang niet voorhanden is of simpelweg niet afdoende uitgewerkt. Of als ze gewoon kunnen stoppen met het belastende zelf injecteren van het medicijn, waar ze nogal eens griepig van worden.

Als u dit zo hoort, begrijpt u goed waarom deze patiënten een intensieve begeleiding verdienen. We prijzen ons gelukkig met de gespecialiseerde MS verpleegkundigen die hier zo'n essentiële rol in spelen. Bij ons in de gedaante van Josje Hilgers, Carolien van 't Hoff, en Yvonne deRijcke.

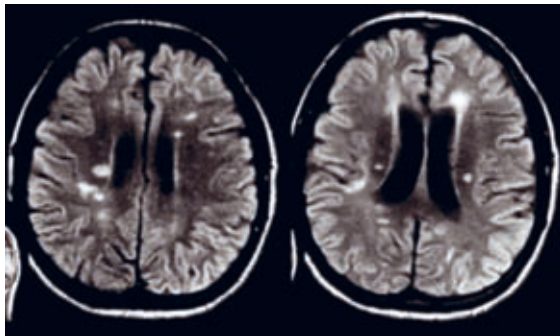
Mimicks van MS

Extra lastig is dat veel neurologische aandoeningen sprekend op MS lijken. Met zelfs vergelijkbare witte stof afwijkingen op een MRI scan. Maar het toch echt niet zijn. En ook anders behandeld moeten worden. Logisch dat deze mogelijkheid soms leidt tot twijfel bij een patiënt of zelfs neuroloog, en dat derhalve de diagnose vertraagd wordt. Dit betreft andere autoimmuunziekten zoals neuro-SLE, neuro-sarcoidose en neuro-Bechet. Maar maar ook infecties, zoals neuro-syfilis, en de uit de damesbladen fameuze ziekte van Lyme.

Deze uiterst complexe situatie betekent dat een patiënt soms maandenlang specialisten bezoekt en onderzoeken moet ondergaan voordat er eindelijk duidelijkheid is.



Neurosarcoidose



Neuro-Bechet

Figuur 5: Hier ziet u 2 voorbeelden van zogenaamde “MS mimicks”

Het punt is dus dat veel van de naar ons verwezen patiënten helemaal geen MS hebben, maar wel degelijk een vergelijkbare, soms zelfs agressiever aandoening. En onze ervaring de laatste jaren als landelijk tertiair referentiecentrum leert dat deze groep fors wordt onderbehandeld. Neurologen zijn nogal strenge wezens. Ze hebben een op zichzelf gezonde oerneiging om een therapie pas te starten als er een 100% diagnostische duidelijkheid is. Helaas leidt dat nogal eens tot situaties waarbij patiënten geleidelijk verslechteren door een niet precies begrepen vorm van ontsteking, zonder dat er therapeutische actie volgt. Ook daar is nog veel winst te behalen. Vandaar het 2e deel van de titel van deze leerstoel: “.. en neuroimmunologie van het centrale zenuwstelsel”. Gelukkig staan autoimmuunziekten als groep hoog op de prioriteitenlijst van het Erasmus MC en we koesteren dan ook de lokaal uitstekende samenwerking met de afdelingen Interne-Immunologie, Maag-darm-leverziekten en Reumatologie. Zo groeien we langzamerhand in de richting van een multidisciplinaire aanpak van deze immunologische “auto”-pech.

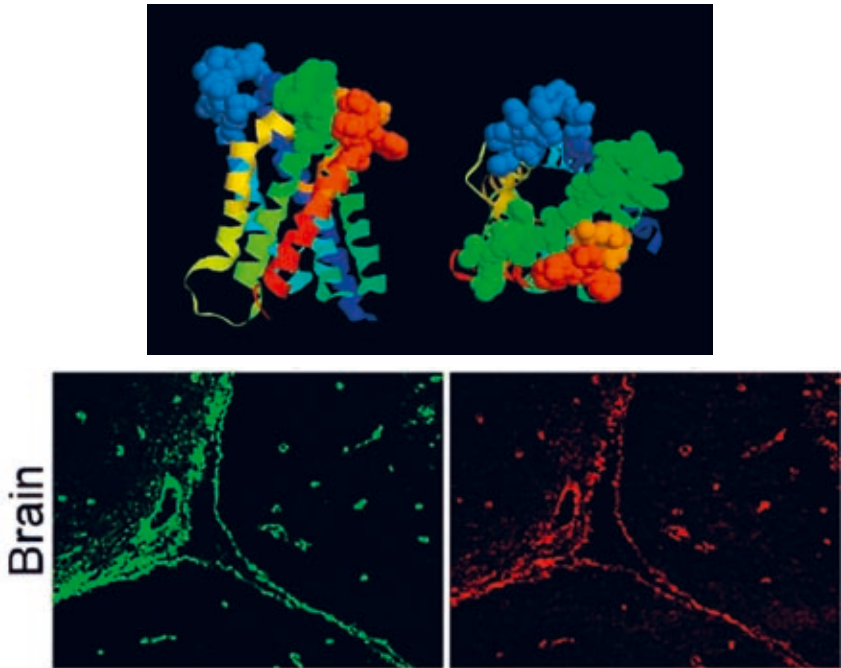
NMO

Alvorens dadelijk verder te gaan met het onderwerp multiple sclerose, wil ik u één voorbeeld noemen van een immunologische aandoening die sprekend op MS lijkt, maar het toch niet is. Het betreft een recente doorbraak in de neuroimmunologie, de ontmaskering van de oorzaak van neuromyelitis optica, ook wel NMO. Deze aandoening, al in 1894 beschreven door Eugène Devic in Parijs, betreft een bijzonder kwaadaardige ontsteking van oogzenuwen en ruggenmerg (Fig. 6).



Figuur 6: Op de foto ziet u een MRI scan van het gezwollen ontstoken ruggenmerg van een patiënt met NMO. Een dergelijke patiënt is verlamd aan armen en benen. Meestal is er ook sprake van een ontsteking in de oogzenuw(en).

Niet lang geleden leidde deze aandoening vrijwel altijd tot blindheid, totale verlamming en daaropvolgend de dood. Het werd van oudsher gezien als een zeldzame vorm van MS. Nu ineens kennen we de oorzaak. Het betreft een autoimmuun antistof reactie tegen aquaporine-4 moleculen (Fig. 7.), waarbij het niet het myeline is maar juist de steuncellen, de astrocyten, die primair aangevallen worden.



Figuur 7: Bovenpanel: het waterkanaal Aquaporine-4 dat op de membraan van cellen voorkomt. Onderpanel: de astrocytenuitlopers in hersenweefsel die werden aangekleurd door antistoffen uit het bloed van ptn met NMO.

Wat leren we hier nu van? Dat inderdaad MS-achtige aandoeningen verklaard kunnen worden door een immuunreactie tegen 1 bepaald lichaamseigen eiwit. En deze target van de immuunaanval hoeft niet eens in het myeline te zitten, maar nota bene in het steunweefsel eromheen. Bovendien hebben we geleerd dat dit soort aandoeningen goed behandeld kunnen worden door blokkade van B lymfocyten die deze autoantistoffen produceren. Bijvoorbeeld met het door de Biotech industrie geproduceerde Rituximab. Het is wel wat schrijnend dat we deze effectieve behandeling niet aan onze patiënten mogen geven van de zorgverzekeraars. Het middel is namelijk nogal kostbaar. In ieder geval zijn we heel blij dat we samen met mijn oude Amsterdamse collega's binnen Sanquin (de oude bloedbank) een betrouwbare bloedtest voor deze ziekte hebben kunnen opzetten. Als spin-off creëerden we een landelijk expertisecentrum, met Dörthe Hamann en onze Immy Ketelslegers als belangrijke trekkers.

Maar waarom krijgt iemand nou MS?

Eén van de gebieden waarin de laatste jaren spectaculaire winst geboekt werd is de Genetische Epidemiologie. Inmiddels zijn naast het aloude HLA molecuul, nu wel zo'n twintig andere genen geïdentificeerd die het risico op MS verhogen.

Dit werd mogelijk gemaakt door de internationale samenwerking tussen MS centra en de snelle technologische ontwikkelingen op het gebied van DNA chips.



Figuur 8: Met behulp van bijvoorbeeld Illumina en Affymetrix DNA chips kun je in 1 dag zo'n miljoen genetische varianten tegelijk bekijken (Single nucleotide polymorphisms oftewel SNP's).

De meeste van deze nieuwe risico genen hebben gemeen dat ze op één of andere manier de activiteit van immuuncellen beïnvloeden; IL2R, IL7R, CD6, CD58, CLEC16---nee, vreest niet; hier houd ik op met moleculen... Fascinerend genoeg blijken ze voor een groot deel tevens betrokken bij allerlei autoimmuunziekten, zoals reuma, suikerziekte, SLE, en psoriasis. We zaten er al die jaren dus niet eens zo gek naast toen we als immunologen beargumenteerden dat MS een immuunziekte was, net als de hierboven genoemde aandoeningen. Alleen het doelwit orgaan van de schade verschilt eigenlijk.

Maar op het gebied van genetica is nog veel te doen. En laten we eerlijk zijn: de nieuw verkregen informatie heeft, zoals verwacht, geen enkel nut in de diagnosestelling of voor prognose. De motivatie voor ons om hier aan te werken is louter om de ziekte beter te begrijpen. Wat betekenen die genetische varianten nu voor de functie van het immuunsysteem in het algemeen? Dat gaat onderzoeker Karim Kreft helpen

ontrafelen. Zijn er ook MS risico genen met een functie in het centraal zenuwstelsel? Hoe zit het met families waarin vaker MS voorkomt, de zogenaamde multiplex MS families, waarvan we er in Nederland nu zo'n 200 geïdentificeerd hebben? Zijn daar wellicht hele specifieke zeldzame varianten van genen operationeel, met misschien wel een heel sterk risico effect? Het is de nieuwe mogelijkheid ons hele genoom te sequencen waarvan we in ons familieonderzoek veel verwachten.

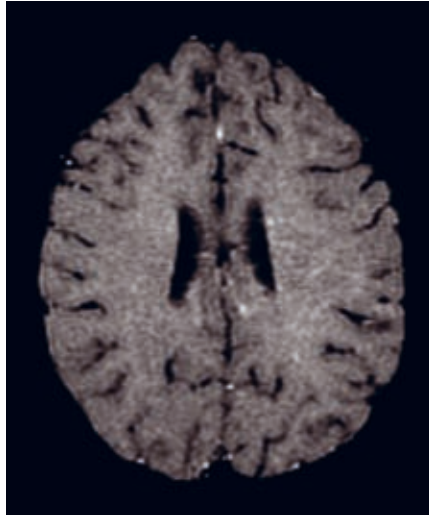
Maar laten we niet vergeten dat omgevingsfactoren misschien nog wel een belangrijker rol spelen. Volgens sommigen wel driekwart van het hele verhaal. Het is ernstig hier te moeten meedelen dat MS echt toeneemt in de wereld. En niet louter omdat dokters de diagnose beter kunnen stellen. Wetenschappelijk van groot belang is de constatering dat de toename volledig bij vrouwen ligt, en dat in gebieden waar de genen de laatste 50 jaar echt niet drastisch zijn veranderd. Heeft het iets te maken met veranderingen in het leven van de vrouw? U mag zelf gaan piekeren of dat nou ligt aan serieuze kandidaatfactoren als roken, pilgebruik, de leeftijd waarop men het Pfeiffer virus oploopt, weekmakers, dioxines, televisie kijken of sexueel gedrag. We weten het niet precies.

Veel verwacht ik van modern epidemiologisch onderzoek waarbij de interactie wordt onderzocht tussen omgevingsfactoren en bepaalde risicogenen, inclusief de epigenetische effecten. Het valt verder te verwachten dat sommige invloeden veel sterker zijn bij individuen met een bepaalde genetische achtergrond. Denk aan bijvoorbeeld de verschillende effecten van zonlicht op het ontstaan van huidkanker bij blanke Australiërs versus donkere Afrikanen.

Het frequenter voorkomen van MS bij de vrouw staat nog los van het feit dat o.a. Ilse Hoppenbrouwers in een genetisch geïsoleerde populatie waarnaam dat het MS risico veel vaker door de moeder dan door de vader wordt doorgegeven. Dit punt, samen met een significante seizoensinvloed, oftewel meer MS bij personen die geboren werden in de maand mei, suggereert iets. Namelijk dat er al in de baarmoeder risico's gevormd worden. Een veelgenoemde kandidaat factor hierbij vormt blootstelling aan zonlicht en het gehalte aan vitamine D bij de moeder. Beiden zouden remmend werken op het ontstaan van MS. Dat vitamine D echt een rol speelt bij MS ben ik nu wel van overtuigd, sinds we in het onderzoek van Tessel Runia samen met Wim Hop recent aantoonde dat laag vitamine D het risico op de activiteit van de ziekte verhoogt. Interessant is ook dat vitamine D de activiteit van het MS risico gen HLA DR2 beïnvloedt, een voorbeeld van gen-omgeving interactie. Dit motiveerde ons tot opzet van een trial samen met collega's van de oogheelkunde en het oogziekenhuis naar het effect van hoge dosis vitamine D op het beloop na een oogzenuwontsteking, een eerste aanval van mogelijke MS.

Hoe ontstaat de schade bij MS?

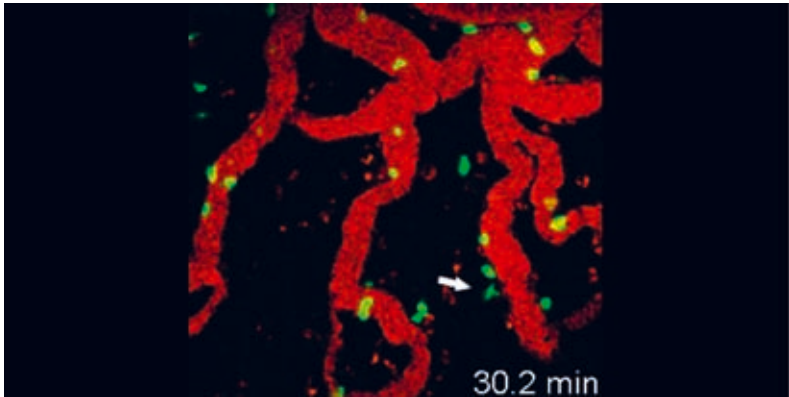
Typisch bij MS is het optreden van aanvallen van ontsteking in hersenen en of ruggenmerg. Het weefsel is geïnfiltriseerd met immuuncellen, waarbij de T- en B lymfocyten als boze dirigenen optreden.



Figuur 9: Hier zit u een film van 36 maandelijkse MRI scans na toediening van contrast; u ziet een random proces van ontstekingshaarden door de witte stof van het hele brein. (weergegeven is eerste foto van het getoond filmpje). Bron: Dr. Frank, NIH, Bethesda, USA.

Deze ontstekingshaarden leiden veelal tot uitval van een functie, bijvoorbeeld van arm, been of oog. Die uitval is een gevolg van beschadiging van het isolatiemateriaal rond de zenuwen in het centraal zenuwstelsel, het myeline.

Bedenk goed dat deze immuuncellen onder normale omstandigheden in een gezond lichaam continu bezig zijn om het te verdedigen tegen infecties zoals virussen.



Figuur 10: Hier ziet u een film gemaakt in een in een levende muis, een Duits technisch hoogstandje, de surveillerende cellen die ook bij gezonde mensen het zenuwstelsel binnentreden om te snuffelen naar onraad. Eerst ziet u in detail de cel door de bloedvatwand het brein binnentreden, daarna een overzichtsoptname. (weergegeven is eerste foto van het getoonde filmpje).

Maar bij een autoimmuunziekte zijn ze in opstand gekomen tegen lichaamseigen weefsel. En als je weet hoe efficiënt een bacterie of virus wordt opgeruimd, met een cascade aan verdedigende aanvalsbewegingen, dan vraag je je eigenlijk af waarom er niet vaker auto-immuniteit ontstaat. Dat is 1 van de dingen die de immunoloog bezighoudt: defensie versus foute revolutie

Literatuur en wetenschap liggen soms dichtbij elkaar. Eerst ziet u de tekst van MS patiënte en schrijfster Karin Spaik.

Een klassieke vraag die mensen kwelt bij chronische ziekten is: waarom ik? Eerlijk gezegd kwam die vraag nooit bij me op. Voor zover ik daar al over nadacht was dat eerder in omgekeerde zin: waarom ik niet?

(Karin Spaik, schrijfsteren MS patient in "Vallende Vrouw", 1993)

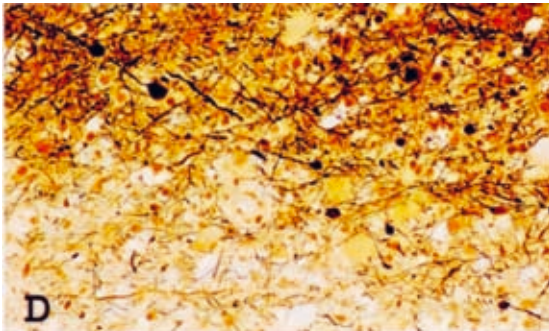
En dan; één van de top immunologen in de wereld, Diane Mathis, met een treffende gelijkenis opgeschreven door een wetenschapper.

...onderzoekers zouden zich eens wat minder moeten afvragen hoe autoimmunitet opgewekt wordt, maar veeleer waarom het eigenlijk niet veel vaker plaatsvindt...

(Diane Mathis, Nature Immunology 1999)

De ontstekingsaanvallen zijn soms ten dele de kop in te drukken door behandeling met een prednison infuus. In feite zijn ze het aangrijpingspunt van alle tot nog toe ontwikkelde bij MS effectieve immuunmodulerende therapieën, zoals interferon beta, copaxone, en tysabri.

Tot zover de triomf van de immunologie. Wat blijkt er gelukkig veel mogelijk. Maar de triomf wordt al snel afgewisseld door twijfel. MS voldoet niet aan de criteria voor autoimmunitet zoals die werden opgesteld door Witebsky. Zo is er geen bewezen target molecuul voor de autoimmunitet, geen duidelijk auto-antigen. Niettemin, de immunologische aanvallen kunnen aanleiding geven tot blijvende neurologische uitval als er hierbij ook verlies optreedt van de zenuwvezels zelf.

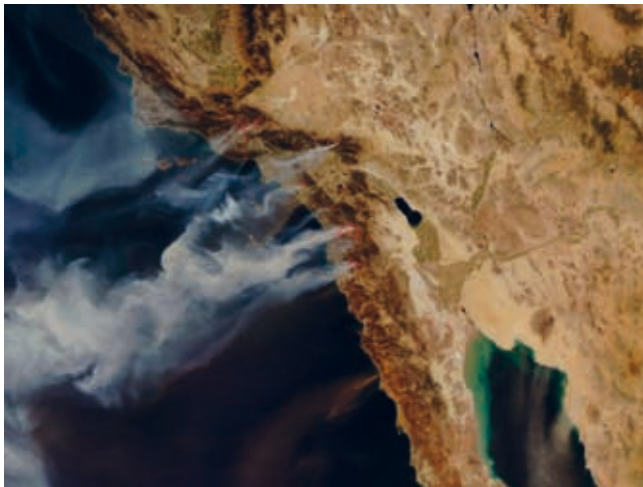


Figuur 11: Dit plaatje toont deze zogenaamde axonale schade: de zwarte bolletjes zijn de als elastiekjes geknapte zenuwvezeltjes; zij functioneren niet meer.

Maar erger nog. Ook buiten de aanvallen treedt er meestal geleidelijke zenuwschade op (Fig. 11). Dat is het echte nare gezicht van de ziekte: de neurodegeneratie. Bij de patiënt uiteindelijk waar te nemen als secundaire progressie; functies zoals het lopen gaan langzaam achteruit. Dit gluisperige pokerface moeten we beter leren kennen! Pas dan kunnen we MS écht te lijf gaan. Het overgrote deel van het MS onderzoek de laatste 50 jaar heeft zich toegespitst op de lesie, de actieve ontstekingshaard. Maar de vraag die te weinig gesteld werd is waarom de touwtjes van de zenuwvezels ook buiten deze haarden knappen.

Vergeten wordt ook wel eens dat er iets aan de ontstekingshaard vooraf gaat. We weten inmiddels steeds beter dat ontstekingen bij voorkeur optreden in gebieden waar het weefsel in nood is.

Dergelijk weefsel zendt biologische signalen van nood uit waardoor ter plekke een beginnende ontsteking makkelijk ontvlamt. Denk aan bijvoorbeeld een bosbrand. Oppervlakkig gesproken ontstaat die door een aanstekend vlammetje. Maar zo'n ontsteking doet niet veel kwaads in een sappig beukenbos. Vuur slaat toe in een gebied van schraalheid, droogte en brandbaar materiaal (Fig. 12).



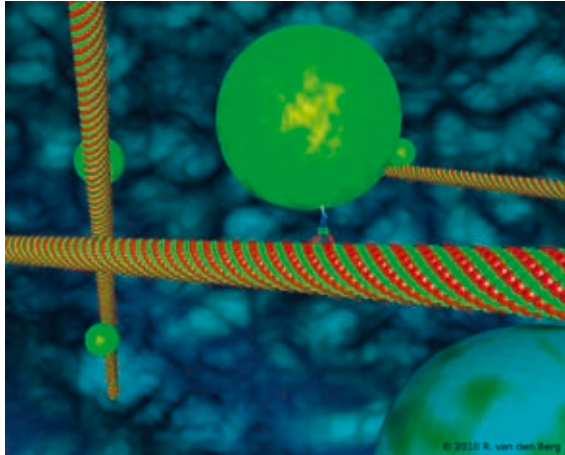
Figuur 12: Luchtfoto van de multipale bosbranden in het droge en schrale Californië in 2007.

Vertaald betekent het dat we nu jaren hebben gekeken hoe het vuur van de MS lesie wordt aangestoken. Dat lijkt te gebeuren door geactiveerde T cellen die vanuit het bloed binendringen, doortoe aangezet door bijvoorbeeld een luchtweginfectie. En nu wordt het eens tijd te bezien waarom het vuur bij MS zo de kans krijgt zich te verspreiden. Hoe zit het met de voedingsbodem hiervoor? Is er echt schraalheid en waar wordt die dan door veroorzaakt? Inderdaad bestaat er steeds meer onderzoek dat aantoon dat zogenaamd normaal ogend hersenweefsel al veranderingen in zich herbergt voordat de haard ontstaat.

Hierin ontstaan mogelijk de oeroude noodsignalen die T cellen aantrekken, door het zogenaamde innate immune system. Maar diezelfde signalen brengen op zichzelf ook al schade met zich mee. Het is goed mogelijk dat deze signalen van sleetsheid ook een relatie hebben met de secundaire progressie die buiten de aanvallen om plaatsvindt. Net als droogte in een bos ook los van bosbrand al langzame schade kan toebrengen. Misschien kunnen we wel gaan leren hoe we tijdig aan brandpreventie kunnen doen, naast het blussen, en naast het herstel. De farmaceutische industrie zou dit soort onderzoek scharen onder de noemer Neuroprotectie.

De nieuwe vraag is dus of de ziekte wel 100% wordt bepaald door een attack van buitenaf, of dat het weefsel eigenlijk al tevoren een beetje aangedaan is, en daardoor immuuncellen aantrekt. Misschien wel bij wijze van schoonmaak operatie. En laten we eerlijk zijn. Ondanks alle steeds betere aanvalsremmende immuuntherapie, heeft de ziekte toch zijn eigen agenda. Het beloop op lange termijn trekt zich niet veel aan van de aanvallen En ook frequent behandelen met hoge dosis prednison remt de ziekte niet. Wat mij altijd zo gefascineerd heeft: alle ontstekingshaarden lijken op mekaar. Toch heeft ieder individu zijn schade op zijn eigen wijze. Dus los van de agressie van het afweersysteem is er een aparte weefsel component. Daar is het dat in de toekomst wetenschappers hun pijlen op moeten richten. En dat kan heel goed in Nederland, met een wereldvermaarde Nederlandse Hersenbank en de unieke MS ziekte modellen van bijvoorbeeld Bert 't Hart.

Lang heeft de zogenaamde lesie centraal gestaan. Waar het nu om gaat is wat is er loos in het weefsel voordat de lesies ontstaan. Wat is er anders bij een MS patiënt. Is het weefsel weerlozer? Werken de energiecentrales, de mitochondriën, wellicht wat minder, of juist sterker? Zit het hem in de neurotransmitter glutamaat die zo makkelijk zenuwschade teweegbrengt? Wij zijn in ons genetische onderzoek samen met Yurii Aulchenko, Cock van Duijn, en Ben Oostra gestuit op de zogenaamde kinesines, zogenaamde motoreiwitten (Fig. 13).



Figuur 13: Hier ziet u een animatiefilmpje van Robert van de Berg over zo'n motoreiwit. Deze transporteert zijn cargo, hier een blaasje met neurotransmitters, door de zenuwvezel heen, gebruik makend van microtubuli als rails: een soort UPS in vivo. Uiteraard in het echt veel en veel sneller. (weergegeven is eerste foto van het getoond filmpje).

We postuleren dat de functie van deze transporters een factor is in de neurodegeneratieve component van MS. Te denken valt aan minder weerbaarheid en reparatiekracht in het zenuwweefsel. Een nieuw project hierover ging van start met Casper Hoogenraad en onderzoeker in opleiding Robert van de Berg.

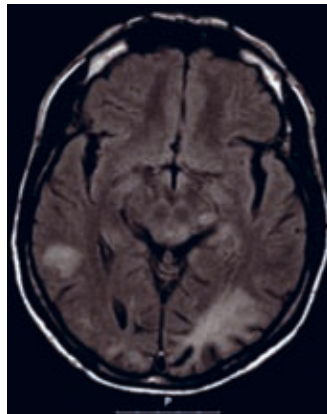
Samengevat, het veld verschuift zich van de oorsprong van de ontstekingsaanval naar de weerbaarheid en reparatiekracht van het zenuwweefsel zelf.

Prognose en behandeling

Terug naar patiënt X.

Drie jaar na haar eerste aanval verslechterde onze patiënte aanvalsgewijs steeds verder. Ze moest met stok gaan lopen en gaf aan heel graag een therapie te wensen. Het was de tijd dat we in Rotterdam een unieke studie hadden opgestart met hematoloog prof. Löwenberg naar het immuunonderdrukkende effect van bestraling in combinatie met maximale chemotherapie teneinde de ziekteactiviteit te onderdrukken, een beenmergtransplantatie dus. Patiënte was 1 van de weinigen die optimaal reageerden en inderdaad bleef iedere aanval uit. Vier jaar ging het haar goed. Totdat ze ineens erg moe werd, en snel blauwe plekken ontwikkelde. Specialisten stelden vast dat er sprake was van een vorm van leukemie, mogelijk in relatie met de eerdere gegeven chemotherapie in het kader van een beenmergtransplantatie. Uiteindelijk overleed zij aan deze aandoeningen.

Begrijp mij goed; dit is een uitzonderlijk verhaal. Maar het illustreert 1 van de problemen waarmee we geconfronteerd worden. Door de enorme ontwikkelingen in de immunologie zijn we inderdaad in staat het afweersysteem zo te manipuleren dat ontsteking in de hersenen minder wordt of soms wel helemaal platgelegd. Echter, dit laat de natuur niet ongestraft. Stevige therapie met mitoxantrone is ontegenzeggelijk effectief in juist geselecteerde patiënten, maar geeft een hoger risico op leukemie na jaren en ook op hartfalen. Anti-VLA4 remt nieuwe ontstekingshaarden, maar in 1 op de zoveel honderd mensen kan het leiden tot een herseninfectie met het gevreesde JC virus (Fig. 14).



Figuur 14: De MRI scan toont witte stofafwijkingen (de witte vlekken op de foto) bij de ernstige, bijvoorbeeld AIDS patiënten dodelijke, aandoening PML. Deze ontstekingsziekte wordt veroorzaakt door het JC virus. Het virus huist normaal rustig in ons, maar kan bij sterke immuunsuppressie de kop op steken.

En er komen pillen aan. Een welkome uitbreiding. Maar ook deze middelen kennen hun bijwerkingen. “Wat gaan we slikken?” is al jaren de letterlijke vraag. Maar steeds currenter wordt de overdrachtelijke betekenis. Wat gaan we slikken aan bijwerkingen? Wat accepteren we en wat niet? Dat is een nieuw veld waarbij wat mij betreft de mening van patiënten zelf wat meer betrokken mag worden.

Laten we het verhaal van patiënt X nu eens zetten naast het verhaal van patiënte Y. Zij kreeg in 2001 2x een aanval van respectievelijk dubbelzien, en later een licht verlamde arm. Nu 9 jaar na dato is zij klachtenvrij. De diagnose MS heeft ze en raakt ze niet meer kwijt.

Ze behoort tot de geschatte 10% van de mensen die een relatief rustige vorm van de ziekte heeft. Deze mensen zul je liever geen therapie geven die potentieel dodelijke bijwerkingen met zich meedraagt. Probleem is echter, hoe identificeer je de mensen die het wel nodig hebben? En hoe herkennen we de mensen die ontvankelijk zijn voor de ernstige bijwerkingen? Het is in dit kader dat we samen met vele anderen in consortia op zoek zijn naar betere biomarkers. In bijvoorbeeld bloed, hersenvocht of DNA. De toverwoorden hier zijn geduld, internationale samenwerking, goede funding en partnerships met industrie. Zo hebben we samen met onze neuro-proteomics collega's Theo Luider en Marcel Stoop onderzoek lopen via het EU program Marie Curie, en Top Instituut Pharma. Het klinische materiaal hiervoor wordt nu al jaren behoedzaam beheerd door Naghmeh Jafari, die ook het adulte PROUD cohort startte, in een landelijke samenwerking met tien perifere ziekenhuizen.

En dan...het leuke van een oratie is dat je ook vrijelijk het een en ander mag wensen.

Wat te wensen voor patiënten?

Allereerst, een team van terzake kundige mensen die bereikbaar zijn in tijden van vragen, en van nood.

Een luisterend oor, iemand die meedenkt en die waar nodig in actie komt. Dat is soms nuttiger dan de protocollen, ketenzorg en zorgpaden, die vanuit Den Haag zo gepusht worden. Deze laatste passen meer in de businessplannen van bestuurders, en komen van pas als er kosten beheerst moeten worden. En een zorgpad is nuttig voor een patiënt met een tumor die snelle diagnostiek en een ingreep nodig heeft. Maar het medisch problemen landschap is niet voor alles hetzelfde. Zo hebben wij de ervaring dat in een dagprogramma voor een verdenking MS, de mensen zich in een rollercoaster voelen waarbij ze vermoeid aan het einde van de dag ook nog eens een rot-diagnose mee krijgen. Wat niet wegneemt dat het goed is dat er duidelijker en betere landelijke afspraken komen over de werkwijze rond een MS patiënt. Een gedragscode, die graag ook inhoudt dat wachttijden langer dan 14 dagen voor een diagnostische MRI scan echt niet kunnen.

Ik ben de afgelopen 8 jaar gemiddeld 2x per jaar benaderd door mensen die willen komen tot een breed gedragen protocol voor behandeling van MS, met alle mogelijke ketenzorgaspecten. Er is geen gebrek aan initiatieven op het gebied van een breed gedragen protocol. Sterker nog, het feit dat er nog steeds niet zo iets van de grond is gekomen, is misschien wel te wijten aan een teveel aan initiatieven. En een teveel ambities. Vanuit de politieke afrekencultuur komt er bijvoorbeeld steeds meer behoefte geldelijke ondersteuning alleen te verlenen als er wetenschappelijk onderzoek wordt verricht. Werkelijk kritisch bezien levert veel zorgonderzoek weinig nieuwe inzichten op. Het beste wat kan gebeuren is dat aangetoond wordt dat fysio- en ergotherapie nuttig is voor mensen met MS. Maar als dat niet kan worden aangetoond, middels veelal methodologisch moeizaam onderzoek, gaan we dan zeggen dat patiënten dus geen recht meer hebben op fysiotherapie? Let wel, ik pleit wel degelijk voor meer zorgonderzoek, maar dan wel met een scherpe gefocuste vraagstelling.

Als we nou eens onze energie zouden stoppen in de volgende zaken, de low-hanging fruits die nog steeds niet goed geplukt werden: 1. Het recht op een snelle beschikbaarheid van een MS verpleegkundige en neuroloog, in goede en multidisciplinair geoutilleerde centra. 2. Een volledige en uptodate lijst verkrijgbaar bij bijvoorbeeld de landelijke MS vereniging van namen en adressen van ervaren en betrokken professionals, medici en paramedici. 3. Makkelijke toegang tot revalidatie, met meer ruimte en tijd voor begeleiding van MS patiënten in dit soort centra. 4. Een systeem van laagdrempelige second opinion, met indien gewenst een check in een academisch centrum, en 5. Een betere communicatie tussen de behandelende professionals onderling, wellicht via een USB stick in eigen beheer. Dit in plaats van een complex landelijk EPD (electronisch patiëntendossier).

En als het even kan wat minder marktwerking

Deze vloek in de kerk heeft wat meer uitleg. Immers, de vrije markt geldt toch als panacee voor bijna alle problemen? Bijna alle. Maar denk ook eens aan de stroomuitval die in Californië ontstond na het vrijgeven van de energieprijzen. Om te beginnen bestaat de vrije markt eigenlijk niet. Zie alle afspraken tussen overheden en multinationals, de succesvolle lobbies voor landbouw etc. Zoals James K. Galbraith schreef in zijn aan te raden boek *The Predator State*: “a market process that is directed or controlled by government is, by definition, no longer a market process at all”. Maar nog wat verder terug, waar ligt de basis van de vrije markt eigenlijk? Adam Smith de vader van de moderne vrije markt economie noemde het al in 1776 in zijn boek *The Wealth of Nations*: vraag en aanbod, eigenbelang, concurrentie. De markt mag ons dan veel moois gebracht hebben, de basis ervan blijft gewone hebzucht, een oer-eigenschap van de mens. De markt werkt bij de gratie van gezond oeroud Darwinisme. Waar het gaat om zorg voor zieken wordt het al snel tamelijk ongelukkig. Markt is direct gerelateerd aan overwinning van de sterkste. Echter bij ziekte, en al helemaal bij chronische aandoeningen, gaat het per definitie om de zwakkeren. De zorg voor chronisch zieken, in ons land anderhalf miljoen!, gaat niet zo goed samen met de tendens om op productie af te rekenen. Zo ken ik het voorbeeld van een academisch ziekenhuis dat trots een bedrijfskundig ervaren manager van de Bijenkorf koos als directeur, die vervolgens incentives uitzond om maar te beknibbelen op revalidatieartsbezoek voor chronisch zieken. Zulke extra consultaties drukken de winst van de DBC namelijk.



Figuur 15: De dokter op de markt.

Een dokter die behandelt is geen product. Het gaat hier om een complex proces, voor een groot deel draaiend om informatieverschaffing. In de gezondheidszorg is er ook nog eens een enorme asymmetrie in de informatie. Degene die een radio koopt, kan zich op de hoogte stellen van product informatie en weet redelijk de kwaliteit in te schatten. In de gezondheidszorg heerst er echter een spanningsveld tussen de, zoals de nobelprijswinnaar economie Amartya Sen dat noemt, *intrinsieke*, door de patiënt zelf gescoorde kwaliteit van de zorg, en de *extrinsieke* kwaliteit, zoals gedefinieerd door artsen en klinisch epidemiologen, bij voorkeur gebaseerd op wetenschappelijke evidentie. Hoewel deze intrinsieke en extrinsieke percepties door een goed arts samen dienen te worden gecombineerd, groeit in de huidige “patiënt-centraal cultuur” de waarde van de norm die door het individu zelf gescoord wordt, ten koste van de werkelijke objectief ingeschatte kwaliteit. Het is in deze cultuur dat allerlei commerciële initiatieven de kans krijgen; bijvoorbeeld rug-poli’s, hoofdpijn-, duizeligheid-, en vage klachten-poli’s. Zelfs een kwakzalvende dromer uit Italië kan in deze consument-centrale wereld zomaar zonder klinisch bewezen nut een nieuwe therapie starten en propageren. En dit voor veel geld, met risico’s, en helaas dus zonder ook maar enig aangetoond effect. Eerst de actie, daarna pas het ondersteunende wetenschappelijke bewijs voor de patiënt; zo lijkt het nieuwe devies.

Dit moderne zorgwalhalla wordt nog eens gevoed doordat in een beetje markt voldoende aanbod moet zijn. Dus de overheid doet er nog een schepje bovenop; er moeten meer en meer medisch specialisten worden opgeleid. Alsof daar het probleem ligt, een enkel medisch specialisme uitgezonderd. Zonde van de centen.

In de markt wil de patiënt consument zo snel en veel mogelijk behandeling, liefst in een glimmende en flitsende omgeving. Terwijl het de taak van artsen vaak is om af te remmen. Om uit te leggen dat wachten te prefereren is, of iets te laten beter is dan iets te doen, in het belang van de patiënt zelf. Waar in de werkelijke markt is de consument blij als na een half uur praten de winkelier vertelt: “sorry meneer, ik ben blij dat u die televisie zo mooi vindt, maar die ga ik u lekker niet verkopen.” Kortom commerciële zorg lukt aardig waar het gaat om straightforward procedures, zoals een knie, heup of staaroperatie, of een MRI scan. Maar bedenk zelfs hier dat dan wel de niet-commerciële zorg al soms maanden de vage klachten heeft onderzocht. En bij hernia’s gaat het al mis. In de meeste gevallen kan men beter afwachten dan opereren. Maar dat levert minder winst op. In België bestaat al jaren afrekening door behandelaar zelf. Wat een bonte parade aan diagnoses en behandelingen! En wat te denken van de zuinige patiënt consument. Die soms zal verkiezen de zorg niet te consumeren, uit sparring van de portemonnee, met alle gevaren vandien.

En wie is in de huidige opzet eigenlijk de klant? Zorgverzekeraars kregen het primaat. En moeten winst maken. De patiënt is niet echt de consument, de zorgverzekeraar is de eigenlijke shopper. Het enige dat de patiënt aan vrijheid rest is de switch naar een

andere oligo-polist zorgverzekeraar. Die alleen in details verschilt van de concurrent. Erger nog, nog even en de zorgverzekeraars kopen de zorginstellingen op en gaan gewoon zelf de zorg leveren; klant en koning tegelijk. Inkoper, verkoper en verdiener tegelijk. Niet echt de onzichtbare hand van de markt die door de oude Adam Smith zo gepropageerd werd. De term patiënt centraal begint in dit systeem wat te verbleken. En laten we het toegeven; sinds de Klinkiaanse marktdoctrine is het er voor patiënten echt niet vrijer op geworden in ons land.

In het blinde geloof in marktwerking worden nu ook de academische ziekenhuizen gedwongen om mee te doen. Zou het nog lukken om onder dergelijke omstandigheden als Erasmus MC de Europese nr. 1 positie te handhaven, waar het gaat om klinisch wetenschappelijk onderzoek? Ik betwijfel het. Dat gaat niet lekker samen met de taak om onderwijs te geven, praktisch op te leiden en het doen van wetenschappelijk onderzoek in de frontlinie. Ik zou eerder zeggen; schoenmaker blijf bij je leest. De markt leent zich nou eenmaal niet voor basaal en translationeel onderzoek.

Maarrrrr, moeten we dan terug naar een oud-russische geleide plan-economie in de zorg? Neen. Er zijn heus wel andere mogelijkheden voor beperking kosten en verhoging kwaliteit in de zorg, en zelfs verhoging van concurrentie.

En dan enkele wensen voor studenten en arts-assistenten

Ik hoop dat jullie in staat zijn kritisch en creatief te blijven, niet verschuilend achter richtlijnen en protocollen, niet klakkeloos zorgpaden uitvoeren, maar bij iedere stap je afvragen wat het nut is van behandeling of onderzoek voor deze specifieke patiënt. Besef dat de individuele patiënt vaak net niet het profiel heeft van patiënten die in de voorafgaande gerandomiseerde gecontroleerde trials werden getest. Dat daarom evidence based werk soms niet helemaal de gewenste houvast biedt voor de individuele patiënt. In die zin ligt kwakzalverij soms dichterbij dan u denkt. Onbewezen koek, loert om de hoek, ook als u zich houdt aan het boek.

Respecteer de managers en ziekenhuisbestuurders, werk met ze samen. Zij beseffen, wellicht beter dan u denkt, dat ze er zijn om voor u de zorg voor patiënten te faciliteren. Niet om louter macht uit te oefenen. En zorg dat u een eigen kamer heeft, met fotootjes van thuis en een plant. Daar zit de ziel van een ziekenhuis. Niet van die onpersoonlijke steriele behandelkamertjes, met daarnaast ter troost een ontheemd thuishonk in de vorm van een karakterloze lounge room voor de dokter met de laptop. Die horen namelijk bij de meedogenloos op efficiëntie-gerichte MBA cultuur waardoor grote ziekenhuizen zo slecht scoren in de polls. Niets dat de patiënt beter in de armen van de alternatieve geneeskundige jaagt. Vecht tegen het model van de arts als piloot die alleen even aan de knuppel zit. Een piloot doet namelijk niet de intake, de interactie,

de informatieverschaffing, de behandeling, de follow up, management, onderwijs en marketing ineen. Zorg dat te allen tijde de inhoud van het werk in een ziekenhuis bepaald wordt door de arts. Die dient de regie te hebben. En wakend voor des dokters eigenwijsheid, dit uiteraard in samenspraak met verpleegkundigen en patiënten. De manager is onmisbaar, maar faciliteert en beheert, net zoals bij een advocatenkantoor.

Wat te wensen in Rotterdam?

De kracht van ons Rotterdamse MS centrum ligt in de translatie, de vertaling van bevindingen in het lab naar de patiënt en vice versa. Onze filosofie is dat goed onderzoek alleen kan gedijen bij optimale zorg. En vice versa. Laten we dat vasthouden. Graag in multidisciplinaire samenwerking, met het thema van ErasMS dat luidt: "The biological determinants of cause and course."

Met de afdelingen neurologie, immunologie, en de unit genetische epidemiologie, de virologie en neuroscience en waar nodig in partnership met de biotechnologische industrie. Wat liggen er nog een mogelijkheden! En onderwijs; dat doen we gewoon heel veel en dat zal zo blijven, hoewel het spectrum langzamerhand wel erg breed gaat worden van 3^e klas scholier tot medisch student, van masters tot visiting international post-doc.

Zelfs wetenschap begint altijd met een geloof. In dit geval het geloof dat de vooruitzichten voor mensen met MS en verwante aandoeningen echt beter kunnen worden. Niet in het minst door translationeel onderzoek.



Mogelijk is alleS

Figuur 16: Mogelijk is alleS

Mogelijk is alleS. Ik hoop u te hebben duidelijk gemaakt dat tussen de M en de S er nog een hele wereld aan mogelijkheden en kansen ligt.

Dankwoord

Eerst wil ik graag de Rector Magnificus en de leden van het college van bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, in het bijzonder de dekaan, bedanken voor het instellen van deze leerstoel en het in mij gestelde vertrouwen. Ook het bestuur van de Stichting MS Research ben ik zeer erkentelijk voor de steun die ik al jaren van ze mag ontvangen.



Figuur 17: Iedere gelijkenis met bestaande personen op deze foto berust op toeval.

In mijn studententijd werd mijn lorrige leven opgekrikt door een nogal intensieve en interessante baan bij het Eurotransplant van prof. Jon van Rood, met verplichte verdieping in de immunologie. Extra motiverend waren buitenlandse perioden bij Cedric Raine in New York en jaren later op de MS Clinic in Vancouver. De immunologie ging ik pas echt begrijpen onder begeleiding van René van Lier in Amsterdam. Aan mijn Leidse opleidingsperiode onder prof. Raymond Roos denk ik met plezier terug. Mijn opleiding tot neuroloog in Leiden is een tijd van veel leren geweest, en een hoop pret. Zelfstandigheid en eigen verantwoording stonden hoog in het vaandel.

Peter Sillevius Smitt ons afdelingshoofd wil ik hier graag roemen voor zijn rustige, niet-dwingende doch effectieve leiderschap, hetgeen een bont scala aan talenten heeft laten woekeren tot 1 van de topafdelingen. En dat in een Europees top-instituut. En dan collega MS-neuroloog Dorine Siepman, het is echt een feest om met je samen te werken! Ook de patiënten worden gewoon blij van je. Ik hoop dat we dit werk samen nog vele jaren kunnen blijven doen.

Beste Pieter, hooggeleerde van Doorn, je bent een echte maat, in en buiten onze “mini-maatschap” neuro-immunologie. Dank voor de ideale mix van serieus partnership en ongeremd studentengebral.

Hooggeleerde Laman, wereldvermaard didaktikus en onderzoeker, dank voor je eeuwige betrokkenheid en je gevraagde en ongevraagde adviezen. Ik waardeer je schouderklopjes, ook wanneer ze letterlijk de dandruff van mijn schouders af poetsen. Bert, dank voor een bonte parade aan mooie discussies. Hooggeleerden Benner, van Duijn, Oostra, Osterhaus, heel veel dank voor de fantastische samenwerking tussen onze afdelingen.

Nogal wat mensen uit de laboratoria en de kliniek liet ik tot nu ongenoemd, artsen, promovendi, postdocs, analisten, studenten en voormalige medewerkers. Ik waardeer onze contacten zeer, meer dan jullie wel eens merken in de hektiek van de dag. Met name wil ik toch nog even noemen, op de Neurologie Jacqueline, Kim I en Kim II en Vaibhav Singh, op de immunologie Annet, Marjan, en Marie José. En natuurlijk Gijs op de virologie, op het herpes lab van Georges Verjans.

Veel dank ook aan mijn nogal “out-of-the-box” ouders, die dit niet meer meemaken. Vader de scherpe analyticus bij wie de waarheid altijd weer een verassend nieuw gezicht kreeg. En moeder, chaotisch kunstzinnige zangeres met oer-instinct voor menselijke interacties. Zij vormden de ingrediënten tot wat ik ben. Ze vonden alles best, als ik maar geen bankier zou worden. Tegenwoordig best een nuttig advies. Ik mis jullie, al was het maar als grenzeloze personal PR managers. En mijn pas overleden schoonmoeder Miek Elastiek, die altijd maar weer vol interesse was. Dank voor al uw kranteknipseltjes.

Eén krantenbericht mag ik u niet onthouden; er was ooit een Amsterdammer die zeer succesvol Rotterdammer werd (toen kon dat nog), mijn overgrootvader George Herman Hintzen.



Hij was 1 van de eersten die in 1928 aan de Nederlandse Handelshogeschool, voorloper van de Erasmus Universiteit, een eredoctoraat economie ontving als grijze eminentie van de Nederlandse bankierswereld samen met gloeilampenkoning Anton Philips. Toen was zulks nog voorpaginanieuws van de NRC.

**U HOORT
HET WILHELMINE INSTITUUT
OP HET GOEDE - EN DAN
HOORT U MISS BLANCHE**

NIEUWE ROTTERDAMSCH E COURANT

SATERDAG 9 JUNI 1928

NUMMER 11.1000

WEDERDAG 10 JUNI 1928

DEEL 11.1000

DEEL 11.1000

Eerepromotie Hintzen en Philips - Nederland t

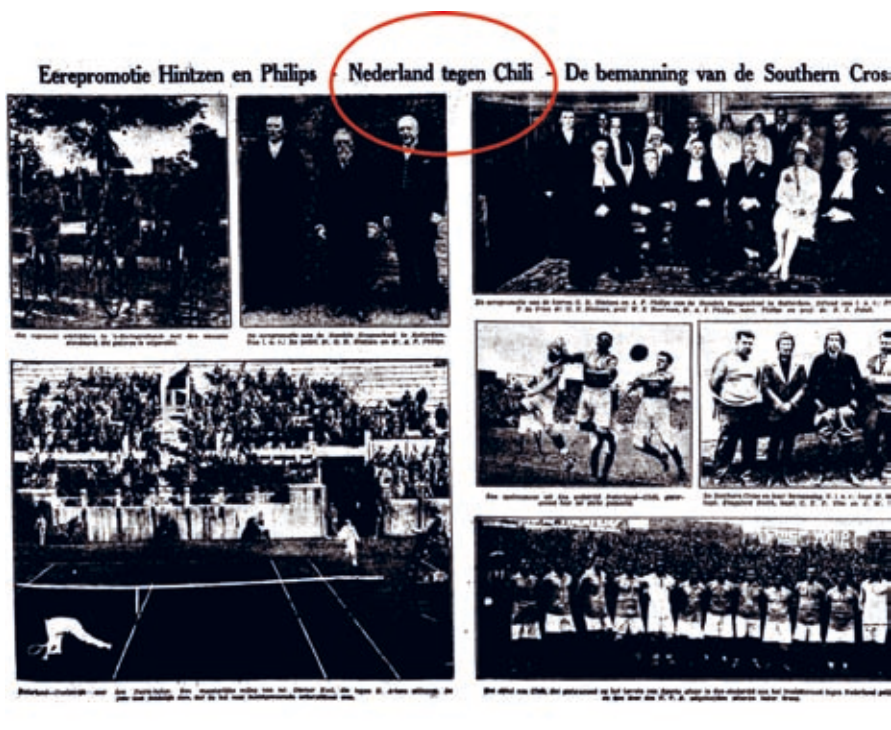


Met regiment veldjagers te 's-Gravenhage met den nieuwe standaard, die gisteren is uitgevekt.



De eerepromotie van de Handels Hogeschool te Rotterdam, Van L. v. t. 2 De jodet, dr. G. H. Hintzen en dr. J. P. Philips.

Maar het verbleekte natuurlijk in het licht van iets veel belangrijkers (ook toen al):



De wedstrijd van Nederland tegen het sterke Chili. In het Sparta stadion werd het 2-2, met doelpunten van de grote Leo Gehring en Felix Smeets.

En dan een dankwoord aan onze vrolijke bolleboosjes, Valentine en David. Als een Fokke en Sukke wisten zij het altijd al: pappa zou zeker professor worden; dat moest wel als je zag hoe verstrooid ie kan zijn. Ik beloof jullie, ooit zullen we nog een ontdekking doen vanuit de afdeling Transploft. En tot slot aan mijn geliefde acrobaat Leo voor haar onvoorwaardelijke steun, liefde en vermogen om vijf ballen tegelijk in de lucht te houden. Ik hou van jullie. Ik heb gezegd.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0673-6

