

DE WAARDE VAN HET DIAGNOSTISCHE ETIKET IN DE NEUROLOGIE

REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING
VAN HET AMBT VAN GEWOON HOOGLERAAR
IN DE NEUROLOGIE

AAN DE
MEDISCHE FACULTEIT TE ROTTERDAM

OP 14 MEI 1971

DOOR

DR. A. STAAL



1971

STAFLEU'S WETENSCHAPPELIJKE
UITGEVERSMAATSCHAPPIJ N.V. LEIDEN

ISBN 90 6016 413 X

Mijnheer de Decaan, Dames en Heren,

Een aantal oraties over de neurologie in een korte spanne tijds binnen één Medische Faculteit en wel binnen een Faculteit waar dit soort plechtigheden niet tot de vaste gewoonten behoort. Wat is hiervan de oorzaak? Ik meen, dat deze niet voornamelijk in persoonlijke motieven is te zoeken, doch in het feit dat de neurologie de laatste jaren een opvallend ander gezicht heeft gekregen. Ik zal trachten U vanmiddag ervan te overtuigen dat ons vak zich zeer behoedzaam aan het losmaken is van het odium het specialisme te zijn dat alleen ongeneeslijke ziekten diagnostiseert. Het is daarom dan ook zeer opwindend om in deze tijd neuroloog te zijn en misschien lukt het mij iets van ons enthousiasme over deze gang van zaken aan U over te dragen.

Het onderwerp dat vooral tot deze gezichtsverandering bijdroeg is de studie van de degeneratieve, veelal erfelijke ziekten. Voorheen leek dit een ietwat vergeten onderdeel van het vak, maar de laatste jaren bestaat er grote belangstelling voor etiologie en pathogenese van deze aandoeningen. Er daagt een schim van licht voor arts en patiënt in de grijze uitzichtloosheid van deze materie.

Van Crevel heeft U kort geleden op deze plaats reeds beziggehouden met zijn zeer moderne visie op enkele aspecten van dit deel van ons vak. Het moge voor onze toekomstige samenwerking pleiten, dat óók ik mij niet los kan maken van het raadsel van de onbehandelbaarheid van de zogenaamde degeneratieve neurologische aandoeningen. Na deze rationalisatie van de motieven voor dit samenzijn, waartoe voorts zeker een nog niet overwonnen gevoel voor traditie behoort, kom ik dan nu tot mijn onderwerp.

Voor vele artsen is het hoofdstuk van de degeneratieve en meestal erfelijke neurologische aandoeningen een min of meer gesloten boek, dat handelt over trieste en chronische ziekten, die tot ernstige invaliditeit en vaak zelfs tot de dood leiden. Velen, die dit boek weleens doorbladeren, sluiten het meestal weer snel. Dit is niet zo verwonderlijk, want deze ziektebeelden zijn zéér polymorf in hun verschijningsvorm en de literatuur erover is zo uitgebreid, dat deze voor een buitenstaander, maar óók voor ingewijden een uiterst onoverzichtelijke materie vormt. Behandeling van deze ziekten is bovendien tot nu toe slechts zeer zelden mogelijk.

Aanvankelijk onderscheidde men welomschreven zogenaamde klassieke ziektebeelden, zoals de chorea van Huntington, de spierdystrofie, de ziekten van Parkinson en van Friedreich, de amyotrofische laterale sclerose enz. Later realiseerden sommige onderzoekers zich, dat er een groot aan-

tal klinische en pathologisch-anatomische overgangsvormen tussen deze klassieke ziekten bestaat en zag men dat één patiënt soms duidelijke symptomen heeft van meer dan één klassieke aandoening, terwijl niet zelden verschillende klassieke erfelijke ziektebeelden in één stamboom voorkomen.

Men zou kunnen zeggen, dat het tot op heden voor de patiënt slechts van belang lijkt om met zekerheid te kunnen zeggen: deze persoon lijdt aan een erfelijk-degeneratieve neurologische ziekte; nadere classificatie is voor de neuroloog een interessant, maar voor de patiënt een nogal nutteloos tijdverdrijf. Deze laatste opmerking durf ik in aanwezigheid van vakbroeders echter slechts fluisterend uit te spreken.

Ter illustratie van de veelvuldig voorkomende tussenvormen of met andere woorden ziektebeelden, die duidelijk gelijkenis, maar ook belangrijke verschillen tonen met verscheidene klassieke ziekten, noem ik U slechts twee door Went, De Weerd en mij zelf recent beschreven ziektebeelden: de *dominant erfelijke, compressieneuropathie* en het *recessief erfelijke, amyotrofische laterale sclerose-dementiecomplex*. Ik vraag U excuus voor deze verschrikkelijke namen. Beide aandoeningen zult U tevergeefs in de neurologische handboeken zoeken. Laat ons het laatst genoemde ziektebeeld met de langste naam nemen om de onmogelijkheid van een strakke classificatie nader uiteen te zetten.

Dit voorbeeld staat in dit verband echter geenszins geïsoleerd, integendeel, het is zoals gezegd niet meer dan een illustratie en van vele erfelijke aandoeningen kan men hetzelfde zeggen.

Wij vonden dit ziektebeeld in twee families. Het betreft een zeer langzaam progressieve aandoening, beginnende omstreeks het tiende levensjaar en in de grootste familie voorkomend bij zeven van de vijftien kinderen van één ouderpaar. De symptomatologie bestaat uit een zeer langzaam voortschrijdende, rigide verlamming van armen en benen met hyperreflexie en pathologische reflexen, atrofie van de dwarsgestreepte musculatuur met elektromyografisch en histologisch duidelijke tekenen van denervatie in deze spieren. Voorts een eveneens langzaam progressieve geestelijke aftakeling en bij twee patiënten een ernstige stoornis van de houdingsreflexen; samenvattend dus uitingen van zieke grote hersenhemisferen, basale gangliën en ruggemerg. Zes patiënten van deze familie overleden reeds aan deze aandoening. Klinisch kan men dit syndroom in de reeks van erfelijk neurologische aandoeningen onzes inziens plaatsen tussen de erfelijke spastische spinale paralyse en de juveniele vorm van amyotrofische laterale sclerose. Het ziektebeeld heeft althans kenmerken van deze beide klassieke ziekten. Enkele symptomen passen echter eveneens in het beeld van de ziekte van Hallervorden-Spatz, te weten het erfelijkheidspatroon, de langzaam progressieve rigiditeit en de dementie, terwijl de amyotrofie en het ontbreken van hyperkinesieën met deze diagnose weer in tegenspraak zijn.

Nu het microscopisch onderzoek van het zenuwstelsel van twee der

overleden patiënten uit beide families. Hierbij vonden wij te zamen met Bots bij één patiënt de klassieke afwijkingen in het ruggemerg, behorende bij de amyotrofische laterale sclerose, maar tevens afwijkingen die men vindt bij de ziekte van Hallervorden-Spatz, die bij elektronenmicroscopisch onderzoek bleken te berusten op neuroaxonale degeneratie. Bij de overleden patiënt van de andere familie met dezelfde klinische symptomatologie vonden wij echter geheel andere afwijkingen: demyelinisatie van piramidebanen en achterstrengen, vezelverlies in de grijze stof van het ruggemerg, verdwijnen van motorische voorhoorncellen en spinale ganglia en voorts in de hersenen: perivascuair weefselverval en een sterk atrofisch corpus callosum. Bij deze patiënt bij neuropathologisch onderzoek dus geen spoor van de ziekte van Hallervorden-Spatz.

Erfelijke spastische spinale paralyse, amyotrofische laterale sclerose en de ziekte van Hallervorden-Spatz staan in de klassieke neurologie bekend als totaal verschillende ziektebeelden. Wij zien hier een duidelijk voorbeeld van de uiterst betrekkelijke waarde van het klinisch, maar ook van het neuropathologisch diagnostische etiket.

In plaats van nu te concluderen tot wéér een nieuwe ziekte, zoals gebruikelijk gesierd of misschien wel ontsierd door de namen van de onderzoekers, is het onzes inziens zinvoller niet te besluiten tot een nieuwe ziekte-eenheid, maar tot een schakel in een continue reeks van erfelijke ziekten en dan één, die zoals gezegd een verbinding vormt tussen de erfelijke spastische spinale paralyse, de erfelijke juveniele vorm van amyotrofische laterale sclerose en de eveneens erfelijke ziekte van Hallervorden-Spatz. Uit het hier gezegde moge blijken, dat een scherpe afgrenzing van deze aandoeningen ten opzichte van elkaar kunstmatig is, zelfs met veel goede 'nosologische' wil doet men hiermede de werkelijkheid geweld aan. Dit nu gebeurt evenwel dagelijks.

Want wat is de dagelijkse gang van zaken in de neurologische kliniek bij een patiënt die vermoedelijk lijdende is aan een degeneratieve, vaak erfelijke aandoening?

De gebruikelijke handelwijze is, dat men eerst de symptomatologie nauwkeurig in kaart brengt en tracht een bekende noxe zo goed als mogelijk is, uit te sluiten. Daarna worden in verband met de bestudering van het erfelijkheidspatroom ook die familieleden onderzocht, die volgens de patiënt eveneens aan de ziekte lijden. Meestal ontbreekt de tijd om ook de zogenaamde gezonde familieleden te onderzoeken. Doet men dit wel, dan bleek ons, dat men niet zo zelden nog meer patiënten op het spoor komt en tevens klinisch niet zieke personen ontdekt met lichte, doch duidelijke verschijnselen: zogenaamde 'formes frustes' van de aandoening van onze patiënt. Omdat de grens tussen normaal en abnormaal niet scherp te trekken is, bleek het bij ons onderzoek naar deze 'formes frustes' met Van

Beusekom en Went noodzakelijk, om ter vergelijking over aselechte gegevens van neurologisch onderzoek van een groot aantal normale personen uit een vergelijkbare bevolkingsgroep te kunnen beschikken. Alleen op deze wijze is het mogelijk de soms zeer lichte afwijkingen bij schijnbaar gezonde familieleden op haar waarde te toetsen; immers, ook bij gezonden vindt men nl. niet zelden lichte neurologische afwijkingen.

Soms lukt het door middel van familieonderzoek de klinisch gezonde dragers van het zieke gen aan te wijzen, zodat men verantwoorde genetische adviezen kan verstrekken. Biochemische onderzoekingen in deze richting zijn veelbelovend. Om slechts enkele voorbeelden te noemen vermeld ik het duidelijk verhoogde gehalte aan creatinefosfokinase in het bloed van klinisch gezonde dragers van het gen van de spierdystrofie van Duchenne en het tekort aan hexosamine in het serum van heterozygoten voor de ziekte van Tay-Sachs.

Is men te laat voor een genetisch advies, anders gezegd: is een patiënte reeds in verwachting van een kind met mogelijk een erfelijke aandoening, dan kan men door onderzoek van cellen uit het vruchtwater van de zwangere bij een aantal ziekten alsnog tijdig tot een prenatale diagnose komen en naar gelang van de ernst van het te verwachten ziektebeeld overwegen de zwangerschap te onderbreken. Indien de verwachte erfelijke aandoening van de ongeborne vrucht aan het geslacht is gebonden, is het mogelijk door antenatale geslachtsbepaling van deze vrucht vroegtijdig in de zwangerschap vast te stellen of diens geslacht overeenkomt met dat van de *zieke* familieleden, of met het geslacht van *gen-dragers* of *-draagsters*, die gezond zullen zijn, maar de erfelijke ziekte weer aan een deel van hun mannelijke of vrouwelijke kinderen kunnen overdragen. Zoals U weet wordt dergelijk geavanceerd onderzoek o.a. in deze Faculteit door Galjaard en diens medewerkers verricht.

Laten wij terugkeren naar onze patiënt met zijn erfelijke aandoening: aan de hand van familiegegevens en de klinische verschijnselen wordt uiteindelijk de 'diagnose' gesteld, in de neurologie altijd een wat plechtig moment. In feite blijkt deze er dan op te berusten, dat het betreffende ziektebeeld niet zo zelden met veel kunst- en vliegwerk, in het keurslijf van één der zogenaamde klassieke aandoeningen wordt geperst. Dat de symptomen van de zieke familieleden vaak niet identiek zijn aan die van onze patiënt en die van de patiënt vaak niet aan het klassieke ziektebeeld, wordt meestal niet naar waarde geschat. Overdreven gesteld: er zijn in zo'n familie soms evenveel 'diagnosen' te stellen als er patiënten zijn.

Meestal is dit moment dan het einde van het onderzoek en de 'diagnose' wordt nauwkeurig – neurologen zijn nauwkeurige mensen – in het coderingssysteem van de kliniek vastgelegd. Er is wéér een ziekte van Leber, wéér een chorea van Huntington of wéér een spierdystrofie aan het archief toegevoegd.

Het feit dat men echter steeds opnieuw ziektebeelden ziet, die als het ware tussenvormen, of zo men wil schakels, lijken te vormen tussen de vanouds bekende ziektebeelden heeft ons wakker gemaakt. Het was Greenfield, die bij mijn weten voor het eerst de idee naar voren bracht van een reeks geleidelijk in elkaar overgaande erfelijk neurologische ziekten, waarbij de klinische en neuropathologische bevindingen hand in hand gaan. Men is daarom gaan spreken over een *continuum* van ziekten, ten dele zelden, ten dele frequent voorkomend en waaraan tot op heden steeds weer nieuwe schakels toegevoegd konden worden. Welke aandoeningen nog wel en welke niet meer in deze reeks thuishoren is onbekend, met andere woorden de grenzen van het continuum zijn nog onzeker. Deze situatie maakt klinische en pathologisch-anatomische classificatie van deze aandoeningen vrijwel onmogelijk. Dit is niet verwonderlijk indien men bedenkt, dat van bijna al deze aandoeningen de eraan ten grondslag liggende stofwisselingsstoornissen onbekend zijn.

Verklaring voor het bestaan van een continuum van degeneratieve, dikwijls erfelijke ziekten is onder andere het feit dat één genetisch defect tot zeer verschillende ziektebeelden aanleiding lijkt te kunnen geven. Een voorbeeld daarvan is het voorkomen in één familie van de neurogene spieratrofie en de spinocerebellaire degeneratie van Friedreich. Een ander voorbeeld is het voorkomen in één familie van de typische chorea van Huntington en van een juveniel Parkinsonachtig, akinetisch syndroom. Voorts valt het op, dat de wijze van overerving voor één en hetzelfde syndroom verschillend kan zijn. Voorbeelden hiervan zijn: de ziekte van Friedreich en de neurogene spieratrofie: beide komen zowel dominant als recessief erfelijk voor. Een nog extremer voorbeeld is de spastische spinale paralyse, die men kent in een dominante, een recessieve, én in een geslachtsgebonden-recessieve vorm. Tenslotte is het van belang dat sommige neurologische ziekten, waarbij in de regel de erfelijkheid niet in het oog springt, in een vrijwel identieke vorm wel duidelijk erfelijk voorkomen. Als voorbeeld noem ik de amyotrofische laterale sclerose. Hierbij zij opgemerkt dat het vaak moeilijk is om te bewijzen, dat bij een bepaalde ziekte erfelijke factoren slechts een ondergeschikte rol spelen.

Een logisch gevolg van herkenning van het genoemde continuum was nader onderzoek naar de oorzaak van al deze verwante ziekten. Enkele voorbeelden van waartoe dit interessante speurwerk heeft geleid wil ik U niet onthouden. De laatste jaren is het mogelijk gebleken enkele klinisch en neuropathologisch enigermate overeenkomstige en voorheen als degeneratief beschouwde ziekten van het zenuwstelsel, zoals de ziekte van Jakob-Creutzfeldt en de in Nieuw-Guinea voorkomende aandoening Kuru, over te enten op proefdieren. Dit gelukte ook bij het agens van een eveneens op deze beide ziekten gelijkende aandoening van het schaap, ge-

naamd 'scrapie', hetzelfde was het geval bij een overeenkomstige hersenziekte van de nerts. Klinisch, maar óók neuropathologisch waren de overgebrachte aandoeningen grotendeels identiek aan de oorspronkelijk bij mens, schaap en nerts bekende ziektebeelden. De oorzaak leek in alle gevallen welhaast zeker een infectie te zijn met een virusachtig agens. Maar dan geen acuut of chronisch verlopende infectie, maar één met een zeer lange latentie, pas na jaren aanleiding gevende tot langzaam progressieve verschijnselen, beperkt tot het zenuwstelsel, als het ware een zeer langzaam afgedraaide film van een acute infectie. In tegenstelling tot een chronische infectie bestaat er hierbij een voortschrijdende progressie tot aan de dood en heeft het virus slechts affiniteit tot één of enkele gastheersoorten.

Het is misschien niet onbegrijpelijk dat bij een *algemene* infectie met een 'langzaam' virus, het zenuwstelsel het voornaamste doelwit vormt, omdat dit een hoog metabolisme heeft en geen of weinig mogelijkheden tot regeneratie kent. Vreemd genoeg lijkt het immuunmechanisme van de gastheer van het Jakob-Creutzfeldt-, het Kuru-, het scrapie- en het nertsencefalopathievirus volledig intact te blijven.

De zeer recent door Bots en Verjaal bij elektronenmicroscopie gevonden virusachtige deeltjes in per biopsie verkregen hersenweefsel van een patiënt, lijdende aan de ziekte van Jakob-Creutzfeldt, is een waarneming die hiermede in overeenstemming is. Bij dergelijke vondsten zal men zich evenwel steeds dienen af te vragen of deze virusachtige deeltjes oorzakelijk zijn of slechts hun kans kregen in een anderszins reeds ernstig verzwakt organisme.

Elektronenmicroscopisch onderzoek van per biopsie verkregen zenuwweefsel van patiënten, lijdende aan een 'continuum-ziekte', lijkt in verband met de hierboven vermelde waarnemingen noodzakelijk. De extreme resistentie tegen bewaring in formaline gedurende ongeveer twee jaren van het scrapie-agens en van het agens dat vermoedelijk de progressieve multifocale leukencefalopathie bij de mens veroorzaakt, maken wellicht ook conservatief bewaard autoptisch materiaal voor elektronenmicroscopie toegankelijk.

In dit verband noem ik tevens een thans algemeen geaccepteerde waarneming bij patiëntjes, lijdende aan subacute scleroserende leucencephalitis, bij wie nl. zeer hoge titers van antilichamen tegen het mazelenvirus werden gevonden, terwijl ook immunofluorescentie van hersenweefsel van deze kinderen de aanwezigheid van mazelenvirus in de cellen van dit weefsel zeer waarschijnlijk maakte. Voorts is het recentelijk gelukt uit de hersenbiopsie van een dergelijk patiëntje *incompleet* mazelenvirus te kweken, zodat de mogelijkheid aanwezig lijkt te zijn, dat deze aandoening door meer dan één agens wordt veroorzaakt.

In het algemeen gesproken dringt de overeenkomst met de vermoede etiologie van postencefalitisch Parkinsonisme zich hier op. Door het ver-

dwijnen van de Spaanse griep in de dertiger jaren, vóór de periode van de moderne virologische technieken, is de etiologie van deze tragische ziekte echter niet meer met zekerheid achterhaalbaar.

Het verwarrende en tegelijkertijd opwindende van deze zogenaamde langzame virusinfecties is de bedrieglijke wijze waarop deze qua epidemiologie en beloop erfelijke ziekten nabootsen. In dit verband is de recente uitspraak van de bioloog Darlington niet van belang ontbloom, wanneer hij opmerkt, dat het verschil tussen erfelijkheid en infectie, dat voorheen te simpel leek om te definiëren, thans het meest ingewikkelde probleem van de ziekteleer is geworden.

Tot nu toe is het ondanks ijverig pogen niet gelukt ook andere meer chronische ziekten als Parkinsonisme, amyotrofische laterale sclerose, multiplesclerose of progressieve multifocale leukencefalopathie op dieren over te enten. Hierbij moet men echter bedenken dat de technieken zeer ingewikkeld zijn, dat sommige virussen specifiek aan één gastheersoort gebonden zijn en dat er virussen bestaan, die een of ander hulpmechanisme van node hebben om zich te kunnen vermeerderen. Vermoedelijk spelen in deze materie nog vele onbekende factoren een rol.

In verband met de erfelijkheid van vele 'continuum-aandoeningen' is recentelijk nog een andere interessante mogelijkheid geopperd. Zoals U weet, hebben erfelijke aandoeningen haar oorsprong in een spontaan optredende wijziging van het genetische materiaal. Het is belangrijk zich te realiseren dat zo'n mutatie even goed een ziekmakende factor is als een ongeval of een bacil.

Een mutatie ontstaat zoals gezegd spontaan, maar is bijvoorbeeld ook door röntgenbestraling op te wekken. Of bij mutaties ook andere factoren zoals b.v. 'virusinfecties' op enigerlei wijze (b.v. door 'inbouw' van het virus in de cel) een rol spelen, is een boeiende hypothese, die recentelijk door Van Crevel op deze plaats voorzichtig te berde werd gebracht.

Hoe kunnen wij nu in laboratorium en kliniek verder komen in deze materie?

Het directe gevolg van een mutatie, of met andere woorden de aard van het hierdoor veroorzaakte biochemische defect, is voor de meeste ziekten van het bovengenoemde continuum onbekend.

Naast het zoeken naar het ziekmakende agens zelf, lijkt het dus nuttig om onderzoek te verrichten naar de tengevolge van dit agens ontstane biochemische defecten in het celmetabolisme. Bovendien – en dit is een principieel organisatorisch punt – is het de overweging waard dit soort onderzoekingen niet te beperken tot de hierboven genoemde zeldzame ziekten, maar deze juist toe te passen bij de meer algemeen voorkomende 'continuum-aandoeningen'. Dit heeft vanzelfsprekend het niet te overschatten voordeel, dat men over een constante toevloed van materiaal kan beschikken en eventuele resultaten te allen tijde controleerbaar zijn.

Bij vele van de genoemde ziekten, hoe ogenschijnlijk verschillend ook in hun klinische manifestaties, bestaan wellicht nauw verwante stofwisselingsstoornissen. Indien zo'n afwijking bij één bepaalde heredodegeneratieve ziekte gevonden wordt, zou een dergelijke observatie mogelijk van groot belang kunnen zijn voor de erfelijk neurologische ziekten in het algemeen.

Bij een aantal ziekten is *een* biochemisch defect reeds gevonden. Een enkel voorbeeld: bij de ziekte van Parkinson en bij de progressieve supranucleaire paralyse, beide continuüm-aandoeningen, waarvan de symptomatologie soms in één patiënt verenigd is, blijkt het homovanillinezuurgehalte in de liquor cerebrospinalis verlaagd te zijn zoals onlangs bij onderzoek in het centraal klinisch-chemisch laboratorium van deze Faculteit bevestigd werd. Bij de metachromatische leukodystrofie werd een diagnostisch belangrijke enzymdeficiëntie in de urine ontdekt. Dergelijk onderzoek is een eerste stap in de richting van behandeling van erfelijke ziekten. Zo is namelijk door aanvulling of onthouding van bepaalde stoffen aan het dieet, therapie of preventie van de klinische verschijnselen thans reeds mogelijk gebleken bij elf stofwisselingsstoornissen, die leiden tot zwakzinnigheid, vooral de amino-acidurieën zijn hiervan een sprekend voorbeeld. Anderszins heeft men in toediening van medicamenten, die uitscheiding van in abnormale hoeveelheden gestapelde stofwisselingsproducten bevorderen, bij de ziekte van Wilson eveneens een succesvolle behandeling gevonden. Bij de ziekte van Refsum leidde de vondst van een sterk verhoogd fytaanzuurgehalte in het bloed tot een zeer behoedzame, nog niet geëvalueerde therapiepoging. Tenslotte zijn de gunstige behandelingsresultaten, berustend op biochemisch onderzoek van het zenuwstelsel, bij Parkinsonisme, U allen uit de krant bekend.

Ik ben van mening dat het nuttig zou zijn bij *iedere* patiënt lijdende aan een, met in slecht Nederlands aangeduide term, *continuüm-ziekte*, biochemisch, elektronenmicroscopisch en virologisch onderzoek te verrichten. Men kan natuurlijk selecteren, maar waarom alleen één ziekte nader te onderzoeken en ook niet als routine een gericht onderzoek te verrichten bij verwante aandoeningen uit het continuüm.

Ik ben er mij zeer wel van bewust dat de kern van het probleem natuurlijk ligt bij de toevoeging: *gericht* onderzoek. In dit verband moge ik U evenwel aan een uitspraak van Samuel Johnson herinneren: 'Sir, it is no matter what you teach them first, any more than what leg you shall put into your breeches first. Sir, you may stand disputing which is best to put in first, but in the meantime your breech is bare'.

Het is mij bekend, dat veel van de hier voorgestelde research ook in Nederland, bijvoorbeeld bij spierziekten en bij aandoeningen van de basale gangliën, reeds wordt verricht, maar meestal door een bepaald team met één gerichte belangstelling en vreemd genoeg niet zo zelden bij zeldzame aandoeningen.

De hiervoor benodigde intensieve samenwerking met onderzoekers in de basisvakken vergt, in 'understatement' gezegd, natuurlijk wel enige organisatie. Ik ben geneigd dit punt op deze plaats en in deze stad te benadrukken, omdat er in Rotterdam een machtig potentieel op dit gebied aanwezig is. Hiervoor is echter nodig dat clinicus en laboratoriumwerker elkanders taal enigszins verstaan en in staat zijn de problemen in elkanders taal te formuleren. Of men als neuroloog vruchtbaarder met een antropogeneticus met neurologische belangstelling, moderner gezegd met een neurogeneticus samenwerkt of met een celgeneticus is open voor discussie en afhankelijk van het stadium waarin de neurologische ziekte leer zich bevindt. Misschien is het nuttig indien de neuroloog hierin zelf zou kunnen beslissen. Voorts is de aanwezigheid van een nauw bij de kliniek betrokken neuropatholoog, op moderne leest geschoeid, d.w.z. met kennis van en toegang tot biochemie, histochemie en elektronenmicroscopie, één van de eerste vereisten voor het op verantwoorde wijze uitoefenen van patiëntenzorg en onderzoek in de neurologie. Bovendien wordt een opleidingskliniek voor neurologen zonder neuropathologische afdeling, bemand door een voldoende aantal functionarissen, volgens de geldende maatstaven van de specialistenregistratiecommissie niet levensvatbaar geacht. Het is voor mij geen vraag meer of gezien de recente ontwikkelingen een functionaris voor de neuropathologie op hoogleraarsniveau noodzakelijk is.

Moge ik na deze ontboezeming terugkeren naar mijn onderwerp.

Soms lijkt het, of althans in Nederland kinderartsen inventiever zijn dan neurologen bij onderzoek van tot nu toe uitzichtloze ziekten. Speciaal de bestudering van de zwakzinnigheid heeft de laatste decennia zeer veel interessante bevindingen opgeleverd. Zo is sinds kort bijvoorbeeld bekend, dat bij een aantal vormen van dementie bij kinderen, niet behorende tot de groep van amaurotische idiotieën, het sphingomyelinegehalte in de rode bloedlichaampjes sterk verlaagd is. Te zamen met de kinderarts Van Gelderen en de biochemicus Hooghwinkel gelukte het ons dit bij een aantal patiëntjes aan te tonen en controlebepalingen maakten deze waarneming onzes inziens betrouwbaar. Deze waarneming in per venapunctie verkregen bloed leek ons eenvoudiger en minder ingrijpend dan een biopsie van hersenen of darmwand. Hoewel de hersenen voor neurologen en zeker voor hun patiënten een zeer belangrijk orgaan zijn, zal men altijd pogen of men diagnostisch verder kan komen met biopsieën uit voor de patiënt minder belangrijk en eenvoudiger verkrijgbaar materiaal dan hersenweefsel.

Waarom nu bijvoorbeeld wel als routine dit soort onderzoekingen gedaan bij dementerende kinderen en niet bij dementerende volwassenen? De soms gepropageerde scherpe grens tussen de neurologie van kinderen en volwassenen blijkt zoals vele grenzen nogal eens kunstmatig te zijn. Een

recent voorbeeld is de metachromatische leukodystrofie. Deze zogenaamde typische kinderaandoening blijkt namelijk ook bij volwassenen voor te komen. Ernstige geestelijke aftakeling, met of zonder neurologische verschijnselen, is geen fysiologisch ouderdomsverschijnsel en daarom is dementie van onbekende oorzaak, ongeacht of deze op de kinderleeftijd of daarna optreedt, een vruchtbaar arbeidsterrein voor neuroloog, psychiater, internist of kinderarts, neuropatholoog en biochemicus. Het zeldzame syndroom van Alzheimer en de daarmee nauw verwante, maar veel algemener voorkomende seniele dementie zijn namelijk ziekten, behorende tot het continuum.

Is deze opmerking gelijkstaande met het spreekwoordelijke intrappen van een open deur? In eerste instantie lijkt dit zo, maar ik vraag U in hoeveel neurologische klinieken wordt er als routine onderzoek verricht naar de aard van het biochemisch defect bij de grote aantallen van dit soort patiënten die iedere kliniek passeren?

Uit het bovengenoemde moge blijken dat de neurologie zich de laatste jaren voorzichtig aan het losmaken is van het odium het specialisme te zijn dat nimmer *behandelt*, doch slechts ongeneeslijke ziekten *diagnostiseert*.

Het is echter een interessant fenomeen, dat er bij erfelijk degeneratieve ziekten bij volwassenen slechts incidenteel metabole onderzoeken plaatsvinden, terwijl deze bij kinderen, lijdende aan stofwisselingsstoornissen van het zenuwstelsel, als *routine* worden verricht. Men is bij de volwassen neurologische patiënt helaas nog te vaak tevreden met het weinig zeggende diagnostische etiket van bijvoorbeeld ziekte van Friedreich zonder nader onderzoek te doen naar het biochemisch defect. Nog uitzonderlijker wordt het indien men bedenkt, dat een neuroloog op zijn ochtendspreekuur in samenwerking met kinderarts, biochemicus en anderen een uitvoerig onderzoek zal laten verrichten naar de oorzaak van zwakzinnigheid bij een driejarig kind en dat dezelfde neuroloog des namiddags, begaan met de patiënt doch innerlijk triomfantelijk, de diagnose amyotrofische laterale sclerose bij een 50-jarige man zal stellen, waarna hij zijn onderzoek van deze volwassen patiënt, lijdende aan een ongeneeslijke aandoening, als afgerond beschouwt. Hoogstens zorgt hij dat zijn mening te zijner tijd door neuropathologisch routineonderzoek wordt bevestigd, dit laatste wordt dan gemeenlijk als sluitstuk van de 'diagnose' beschouwd.

Zwakzinnigheid wordt gelukkig niet meer als *diagnose* erkend, het is een *symptoom* van een ziek zenuwstelsel. Men realiseer zich dat het begrip amyotrofische laterale sclerose *eveneens* niet meer betekent dan een localisatorisch en prognostisch etiket.

Het voorafgaande pretendeert zeker voor de neurologen onder U niet iets nieuws te brengen, noch de oplossing te geven voor de talloze besproken problemen. Het was slechts een pleidooi niet langer tevreden te zijn met de gebruikelijke wijze van diagnostiseren van degeneratief erfelijke ziekten in de neurologie. Deze diagnose is immers meestal niet meer dan een lokaliserende of prognostische wijze van etikettering. Het was een pleidooi voor erkenning van het feit dat deze ziekten behoren tot een samenhangend, zij het nog onoverzichtelijk geheel. Enkele argumenten voor het bestaansrecht van de vanmiddag wellicht te vaak gebruikte term 'continuum van erfelijk degeneratieve ziekten' heb ik kort besproken. Het zou nuttig zijn indien genoemde hypothese ertoe zou leiden, dat deze vaak nauw verwante 'continuum-ziekten' door de neuroloog als een veelbelovende uitdaging tot verder onderzoek zullen worden beschouwd, vooral omdat recent experimenteel werk een infectieuze oorzaak suggereert van vele schijnbaar primair degeneratieve ziekten.

Mogelijk zal dit onderzoek op den duur leiden tot *werkelijke* diagnoses en het is denkbaar dat *deze* dan therapeutische consequenties zullen krijgen.

Het stellen van de 'diagnose' erfelijk degeneratieve ziekte is in de neurologie mijns inziens nog te vaak het einde van de ziektegeschiedenis van de patiënt. Het zou evenwel het begin moeten zijn.

Zeër geachte toehoorders,

Ik ben oprecht verheugd met de kans die mij hier in Rotterdam geboden wordt en ik betuig hierbij mijn eerbiedige dank aan Hare Majesteit de Koningin voor mijn benoeming aan deze Faculteit.

Afscheid nemen van Leiden is niet gemakkelijk, ik dacht dat dit althans voor Leidenaars invoelbaar is. Aan al diegenen met wie ik zovele jaren in het Academisch Ziekenhuis heb samengewerkt, bewaar ik herinneringen, meestal goede en niet zo zelden zéér goede. Ik zou speciaal de naam van mijn promotor willen noemen, Professor Verhaart, van wie ik zowel in als buiten het vak zeer veel heb geleerd. Uw klinische aanpak was vaak zeer effectief. Ik zal nimmer de patiënt vergeten, die U van zodanige aggraving verdacht, dat het welhaast simulatie geleek. U deelde hem tijdens Uw onderzoek kort en bondig mede 'dat hij nu op moest houden met Ganseren'. Hoewel het gezien 's mans opleiding betwijfeld mocht worden of hij U begreep, was het effect verbijsterend; zijn verlammingen verdwenen als sneeuw voor de zon.

U was de eerste die mij feliciteerde met mijn benoeming, met de opmerking dat ik nu geen Professor meer tegen U mocht zeggen, ik wou dat echter toch maar blijven doen. Ik hoop in staat te zijn iets van Uw zeer kritische denkwijze aan anderen door te geven.

Professor Luyendijk dank ik voor een leerzame en prettige jarenlange samenwerking en collega Kramer voor de grote vrijheid van handelen, die hij mij in Leiden steeds toestond.

Collega Mechelse ben ik zeer dankbaar voor de vele opbouwende kritiek, die ik door de jaren heen tot op heden van hem mocht ontvangen.

Hooggeleerde Ter Braak, U als clinicus en als wetenschappelijk werker op te volgen is bij voorbaat gedoemd te mislukken. Ik zal mijn uiterste best doen de te verwachten mislukking zo klein mogelijk te houden. U hebt mij als hulp daarbij een uitzonderlijk goede staf van medewerkers nagelaten.

De medische- en verpleegkundige staf van de neurologische afdeling van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt wil ik uit het diepst van mijn hart – en dit is geen beleefdheidsfrase – danken voor de zeer bijzondere wijze waarop U mij heeft ontvangen. Het verheugt mij zeer, dat de vaste medische staf omtrent mijn aanstelling is gehoord; ik heb begrepen dat U niet allen tegen was. Het maakt mijn aangeboren onzekerheid iets kleiner, nu ik mij verzekerd meen te weten van Uw medewerking. Ik heb de laatste maanden de indruk gekregen dat ik U weinig nieuws over de neurologie heb mede te delen. Het is verder bijzonder stimulerend te weten, dat eigenlijk de gehele staf de vanmiddag besproken ideeën over de toekomst van de neurologie met mij deelt.

Enkelen Uwer ken ik reeds zeer lang en met name met collega Busch en Van Crevel voer ik reeds jaren lang bijzonder prettige twistgesprekken over het vak. Ik ben ervan overtuigd dat deze nuttige conversatie zich zal voortzetten. Voorts ben ik collega Van Crevel meer dan bijzondere dank verschuldigd voor de onopvallende wijze waarop hij mij vanaf mijn eerste Rotterdamse uren bij vele bestuurlijke beslissingen de weg heeft gewezen.

Dames en Heren Assistenten van de afdeling Neurologie,

Het zou mij ten zeerste verheugen, indien ik U enigermate ervan zal kunnen overtuigen dat de neurologie een uitermate boeiend en ook dankbaar vak is voor nadere studie.

Dames en Heren Studenten,

Het moet U bekend zijn dat het onderwijs hoog genoteerd staat in het gedachtenleven van de medewerkers van de neurologische afdeling. Het junior co-assistentenschap, waaraan ik overigens volledig onschuldig ben en waarin het audiovisuele aandeel doorslaggevend bleek voor het succes, moge daarvan getuigen. Ik moet U er echter aan herinneren dat ieder van ons op onderwijsgebied een 'self-made man' is. In het gunstigste geval verkrijgen wij door vallen en opstaan enige onderwijservaring. Het is geen

valse bescheidenheid, wanneer ik de indruk heb, dat er bij mij geen sprake is van vallen, maar dat het tot op heden blijft bij pogingen tot opstaan. Een groot struikelblok in dezen is de onwetendheid voor wie het onderwijs bedoeld is: voor aanstaande huisartsen, orgaanspecialisten, sociaal geneeskundigen, laboratoriumwerkers of anderen. Zolang deze vraag niet naar ieders bevrediging is opgelost, kan ik slechts trachten U iets bij te brengen van het zogenaamde neurologische denken en dit dan op de eerste plaats richten op aandoeningen die voor behandeling toegankelijk zijn of lijken te worden.

Uw mening over het rendement van het onderwijs in de neurologie en ook Uw voorstellen daaromtrent zullen met aandacht beluisterd worden. Zoals ik Uw vertegenwoordigers heb laten weten, staat mijn deur te allen tijde voor U open.

Mijnheer de Decaan, Hooggeleerde Den Haan,

Vanaf ons eerste contact bent U mij op een bijzonder prettige en openlijke wijze tegemoet getreden. Uw ja bleek ja, Uw neen bleek helaas neen. Als bestuurder bent U voor velen van ons een lichtend voorbeeld.

Zeer geachte Collegae van de Medische Faculteit van Rotterdam,

U zult vanmiddag begrepen hebben, dat ik over de rand van het neurologische bed heen reikhalzend uitzie naar Uw medewerking en hulp, vooral bij verder onderzoek van de vanmiddag besproken ziektebeelden.

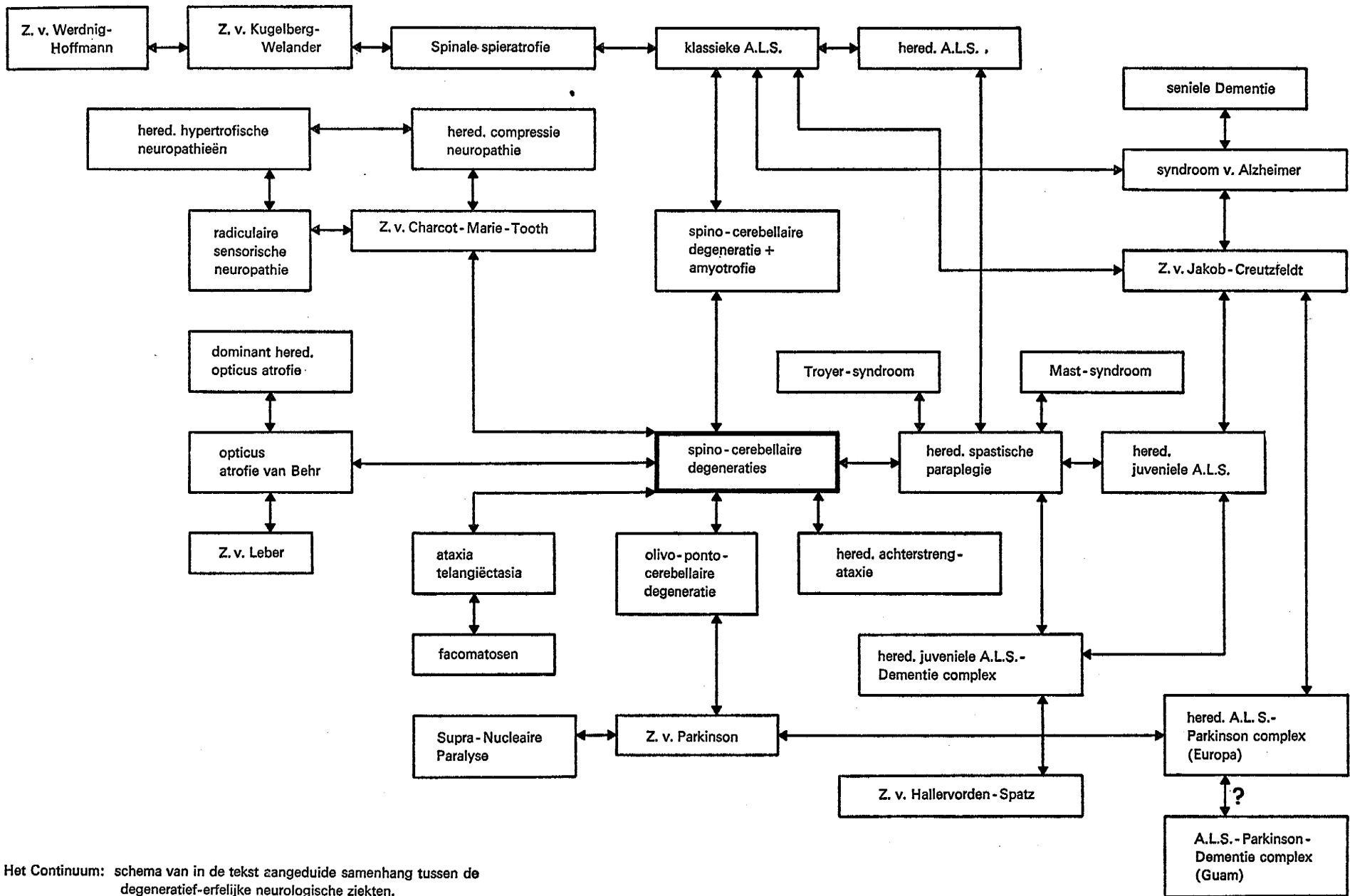
Voorts wil ik niet nalaten een woord van zeer grote dank te richten aan de Directie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt voor de wijze waarop U reeds vóór mijn officiële benoeming met mijn vele verzoeken hebt rekening gehouden en voor de charmante en efficiënte manier, waarop U ook nadien de in Uw ogen vermoedelijk niet geringe verlangens van de neurologische afdeling hebt verwerkt.

Mijn secretaresse, Mejuffrouw Magito, ben ik dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen om mij te vergezellen naar Rotterdam; een goed georganiseerd secretariaat is één van de belangrijkste peilers van een kliniek.

Mijn ouders ben ik zeer dankbaar dat zij mij in staat gesteld hebben de medische studie in mijn eigen tempo te beëindigen. Het spijt mij meer dan ik in woorden kan uitdrukken, dat mijn vader deze dag niet meer heeft kunnen bijwonen.

Tenslotte als allerlaatste, maar voor mij meest belangrijke wil ik niet verzuimen mijn huisdecaan, mijn echtgenote, te danken voor haar geduld met mij tijdens dertien neurologische jaren. Zij heeft het grootste aandeel van ons beiden in het voortbestaan van ons niet-neurologisch, huiselijk continuum.

Ik dank U voor Uw aandacht.



Het Continuum: schema van in de tekst zangeduide samenhang tussen de degeneratief-erfelijke neurologische ziekten.