

Hersenwerk in Uitvoering

P.A.E. Sillevius Smitt



Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Erasmus

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 1359

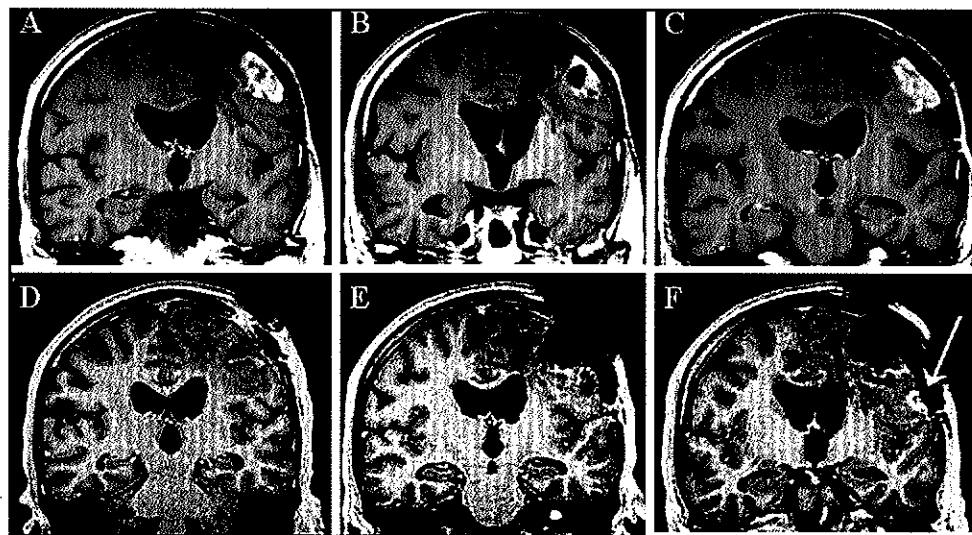
Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Erasmus

ISBN 90-9017016-2

Cover: <http://www.musec-rodin.fr/>

Hersenwerk in Uitvoering



Resultaat Gentherapie studie 1996-01. Figuur A-C, coronale MRI van recidief maligne glioom na gadolineum toediening. Na resectie van de tumor (Figuur D-F) zijn 4,6 x 10⁸ Adeno.tk virale partikels geïnjecteerd in het wondbed door middel van 50 injecties. Op een afstand >1cm van de resectie holte is een intraparenchymateuze bloeding zichtbaar (pijl), mogelijk veroorzaakt door injectie van de adenovirale vector in het wondbed.⁵⁰

Hersenwerk in Uitvoering

Rede

uitgesproken in verkorte vorm bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Neurologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

op vrijdag 16 mei 2003

door

P.A.E. Sillevius Smitt

Mijnheer de rector magnificus,
 Leden van het bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
 Leden van het bestuur van het Erasmus MC,
 Waarde collega's,
 En voorts allen die door Uw aanwezigheid blijk geeft van Uw belangstelling,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Inleiding

Neurologie gaat over de diagnostiek en behandeling van ziekten van het zenuwstelsel. Een aantal nieuwe ontwikkelingen in de Neurologie, en het belang daarvan voor de patiënt wil ik proberen duidelijk te maken aan de hand van een op realiteit gebaseerde ziektegeschiedenis. Mevrouw B. is succesvol accountant bij een groot bedrijf. Op 33-jarige leeftijd krijgt zij last van hoofdpijn. Geen gewone hoofdpijn. De pijn is 's ochtends het ergst en neemt in de loop van de dag wat af. Op een vroege ochtend wordt zij wakker van de hoofdpijn en moet braken. Zij besluit naar de huisarts te gaan die haar meteen naar de neuroloog stuurt. De neuroloog vindt lichte verlamingsverschijnselen aan de linker lichaamshelft die mevrouw B. zelf niet bemerkt heeft. Hij spreekt voor mevrouw B. een MRI van de hersenen af en de ergste vermoedens worden waarheid. Er blijkt sprake van een grote tumor in de rechter hersenhelft met daarom heen veel oedeem. Mevrouw B. wordt doorverwezen naar de neurochirurg die zoveel mogelijk van de tumor weghaalt. Het blijkt te gaan om een agressieve tumor die uitgaat van het steunweefsel van de hersenen. Mevrouw B. herstelt snel na de operatie, de hoofdpijn en de verlamingsverschijnselen links zijn verdwenen en zij wordt conform geldende richtlijnen nabestraald. Helaas krijgt mevrouw B. enkele maanden na de operatie de hoofdpijnklasten weer terug. Een nieuwe MRI scan toont wederom een aankeurende haard op dezelfde plek. Nog niet zo lang geleden zou hier de behandeling gestopt zijn en zou mevrouw B. zijn verteld dat er voor haar niets meer te doen was. Zij wordt nu echter naar onze neuro-oncologie polikliniek verwezen met de vraag of er nog behandelingsopties zijn. Na multidisciplinair beraad wordt geadviseerd mevrouw B. opnieuw te opereren. Zij herstelt wederom snel na de operatie en wordt naar de neuro-oncologie poli verwezen voor aanvullende behandeling. Besloten wordt tumor rest, die na de 2^e operatie op de MRI nog zichtbaar is, te behandelen met het nieuwe cytostaticum temozolomide dat in tablet vorm kan worden gegeven en relatief weinig bijwerkingen heeft. Mevrouw B. verdraagt de kuren goed en de tumor rest verdwijnt. Inmiddels is de 2^e operatie van mevrouw B. 3 jaar geleden, zij voelt zich prima en werkt ook weer 4 dagen per week. Mevrouw B. is echter niet genezen. Vroeg of laat zal de tumor terug komen en wij houden haar onder controle.

Chemotherapie is een relatief nieuwe behandelingsmodaliteit voor patiënten met een hersentumor en voor sommige patiënten een ware doorbraak. De laatste jaren zijn er nog vele andere belangrijke ontwikkelingen geweest in diagnostiek, behandeling en preventie van neurologische aandoeningen. Voorbeelden zijn de vroege behandeling van het herseninfarct met middelen die bloedstolsels oplossen, secundaire preventie bij patiënten die een TIA of beroerte hebben doorgemaakt, nieuwe immuunmodulerende behandelingen bij een breed scala aan neuro-immunologische aandoeningen en de identificatie van genen die erfelijke neurologische aandoeningen veroorzaken of risicofactoren zijn bij het ontstaan van neurologische ziekten. Door deze ontwikkelingen is de houding van de Neuroloog veranderd. Waar die houding vroeger vooral beschouwend was is de moderne Neuroloog pro-actief en gericht op het tijdig instellen van een behandeling vóór irreversibele beschadiging van het zenuwstelsel is opgetreden. Voor therapeutisch nihilisme is binnen de Neurologie steeds minder plaats.

Deze nieuwe mogelijkheden binnen de Neurologie zijn het resultaat van een immense wetenschappelijke inspanning gedurende de afgelopen decennia. Om onderzoek naar oorzaak en behandeling van ziekten van het zenuwstelsel te stimuleren heeft de president van de Verenigde Staten het laatste decennium van de vorige eeuw uitgeroepen tot de 'Decade of the Brain'. Naar analogie van het Amerikaanse initiatief is twee jaar later in Nederland het hersendecennium afgekondigd onder de naam 'Hersenwerk 2002' dat vorig jaar is afgelopen. Om u een indruk te geven van de enorme kwantiteit aan wetenschappelijk onderzoek die op dit moment over de gehele wereld wordt verricht heb ik, als willekeurige maat, het aantal nieuwe citaties in de publieke biomedische databank MEDLINE genomen.¹ U moet zich realiseren dat slechts een deel van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek wordt vastgelegd in publicaties in een van de 4500 biomedische tijdschriften die in MEDLINE zijn te vinden. In het jaar 2002 zijn in deze databank 502,056 citaties² verschenen waarvan 41.655 (8,3%) betrekking hadden op het zenuwstelsel en ziekten daarvan.

De toegenomen kennis van en behandelingsmogelijkheden voor vele ziekten, waaronder neurologische aandoeningen, heeft grote consequenties voor de drie academische hoofdtaken: onderzoek, onderwijs en opleiding en patiëntenzorg en de organisatie daarvan. Nu het hersendecennium is afgerond kunnen we constateren dat er veel bereikt is maar ook dat lang niet alle verwachtingen zijn uitgekomen en dat de oorzaken van vele hersenziekten immer nog onbegrepen zijn. Ook is duidelijk dat de ontrafeling van een ziektemechanisme niet automatisch leidt tot een behandeling waar de patiënt wat aan heeft. Na hersenwerk 2002 gaat het werk aan hersenziekten dus onverminderd verder en op een aantal aspecten van dit 'Hersenwerk in Uitvoering' wil ik de komende 30 minuten met u nader ingaan.

Medisch wetenschappelijk onderzoek

Eén van de resultaten van de beschreven kennis explosie is de ontwikkeling van aandachtsgebieden of superspecialisaties binnen vrijwel alle medische specialismen waaronder ook de Neurologie. Na het beëindigen van mijn opleiding tot Neuroloog in 1992 heb ik gekozen voor het aandachtsgebied Neuro-oncologie. De Neuro-oncologie richt zich op patiënten met tumoren van het zenuwstelsel, neurologische complicaties van kanker elders in het lichaam en kankerpijn. Omdat in Nederland op dat moment de mogelijkheden beperkt waren heb ik er voor gekozen mij verder te specialiseren in het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York bij Prof. Posner. Dit is mogelijk gemaakt door een gecombineerd klinisch / research fellowship van de Nederlandse Kankerbestrijding / Koningin Wilhelmina Fonds.

De groep van Posner heeft eind 80'er en begin 90'er jaren van de vorige eeuw het mechanisme achter een groep tot dan toe raadselachtig neurologische syndromen ontrafeld.³⁻⁸ Deze paraneoplastische neurologische syndromen zijn ernstige ziektebeelden die ontstaan bij patiënten met kanker, meestal maanden tot enkele jaren voordat de kanker is ontdekt. Om van een paraneoplastisch syndroom te spreken mogen de neurologische uitvalsverschijnselen niet veroorzaakt worden door de tumor of uitzaaiingen van de tumor, noch door infectie of andere direct aan de maligniteit gerelateerde factoren. Het meest bekende paraneoplastische syndroom is de paraneoplastische cerebellaire degeneratie (PCD), voor het eerst beschreven in 1919 door de Nederlandse neuroloog Brouwer.⁹ PCD bleek vooral geassocieerd te zijn met kleincellig longcarcinoom, ovarium carcinoom en de ziekte van Hodgkin.¹⁰ PCD begint meestal met geringe coördinatie problemen bij het lopen en ontwikkelt zich vervolgens snel, in enkele weken, waarbij ernstige gangataxie, coördinatiestoornissen van de armen, benen en romp en dysarthrie ontstaan. Vaak is er nystagmus en oscillopsie, de subjectieve sensatie dat de wereld om de patiënt oscilleert. Binnen enkele maanden bereikt de ziekte haar hoogtepunt en stabiliseert. De patiënt is dan meestal niet meer in staat te lopen, kan niet meer zonder steun rechtop zitten, het handschrift is onleesbaar geworden, de spraak onverstaanbaar en zelfstandig eten is vaak onmogelijk.¹⁰ Histopathologisch onderzoek laat doorgaans volledig verlies zien van Purkinje cellen in de kleine hersenen. Bij onderzoek in een vroege fase van de ziekte zijn lymfocytair ontstekingsinfiltraten waargenomen in de aangedane delen van het zenuwstelsel.¹¹ De groep van Posner heeft aangetoond dat bij patiënten met een paraneoplastisch neurologisch syndroom autoantistoffen in bloed en liquor aanwezig zijn die reageren met antigenen die tot expressie komen in zowel de tumor als in aangedane delen van het zenuwstelsel. De genen die deze onconeurale eiwitten coderen zijn vervolgens met moleculair biologische technieken ('expression cloning') geïdentificeerd. Door dit baanbrekende onderzoek is de auto-immun hypothese voor de paraneoplastische neurologische

syndromen tot stand gekomen.¹² Volgens deze hypothese brengt de tumor een antigen tot expressie dat normaal alleen tot expressie komt in het zenuwstelsel. Omdat het zenuwstelsel min of meer immuun geprivilegieerd is, herkent het immuunsysteem dit onconeurale eiwit niet als lichaam eigen en ontstaat er een krachtige immuun respons. Deze immuun respons leidt tot de productie van onder andere autoantistoffen en antigen specifieke T-lymfocyten.^{13, 14} De immuun respons richt zich echter niet alleen tegen de tumor, met wisselend succes, maar ook tegen hetzelfde antigen in het zenuwstelsel. Hierdoor ontstaan ontstekingsinfiltraten in het zenuwstelsel met desastreuze gevolgen voor de patiënt.

Op dit moment zijn er ongeveer 10 paraneoplastische antistoffen beschreven. Ieder van deze autoantistoffen reageert met een ander en specifiek neuronaal antigen. Bovendien is iedere autoantistof nauw geassocieerd met een bepaald neurologisch syndroom enerzijds en een specifiek tumortype anderzijds. De afgelopen 10 jaar hebben wij onderzoek gedaan naar paraneoplastische antistoffen en assays opgezet voor het aantonen van de verschillende paraneoplastische antistoffen. Routinematig worden deze assays nu verricht in samenwerking met de afdeling Immunologie op het laboratorium van Prof. Hooijkaas. Door aantonen van paraneoplastische antistoffen is het mogelijk een onbegrepen ernstig neurologisch syndroom met grote waarschijnlijkheid als paraneoplastisch te diagnosticeren en richting te geven aan de zoektocht naar een onderliggende maligniteit. Op deze wijze worden ongeveer 1000 serum en liquor monsters per jaar getest. Drie jaar geleden hebben wij een nieuwe paraneoplastische autoantistof beschreven in het serum van patiënten met PCD en de ziekte van Hodgkin.¹⁵ Immunohistochemie toonde een fijn gestippeld aankleuringspatroon van de moleculaire laag en van de Purkinje cellen na incubatie van cerebellum met het patiënten serum. Beide patiënten hadden PCD en de ziekte van Hodgkin.

Bij de beschrijving van nieuwe paraneoplastische antistoffen dienen we ons de volgende vragen te stellen: 1) Wat is het antigen en waar is dit gelokaliseerd? 2) Veroorzaken de antistoffen de neurologische symptomen? en 3) Wat is de relatie tussen de autoantistoffen en de tumor? Deze vragen zijn opgelost in samenwerking met de afdeling Neurowetenschappen van het Erasmus MC en de Universiteit van Kyoto, Japan. Op grond van aankleuring van een bepaald type cel, de zogenaamde brush cel in de granulaire laag van de flocculus van het cerebellum ontstond het vermoeden dat de antistoffen gericht waren tegen een glutamaat receptor: de metabotrope glutamaat receptor mGluR1. Dit vermoeden werd onderzocht door de sera te reageren met hersencoupees van wild-type en van mGluR1 knock out muizen. Er was sterke kleuring van met name het cerebellum, hippocampus en bulbus olfactorius. Dit kleuringspatroon komt overeen met dat van een antistof speciaal gericht tegen deze mGluR1 receptor. Na incubatie van patiëntserum met het brein van een mGluR1

knock-out muis bleek er geen enkele reactiviteit meer te zijn. Om meer bewijs te verkrijgen dat de patiënten sera specifiek met mGluR1 reageren hebben we nog een andere test opgezet. CHO cellen werden getransfecteerd met cDNA coderend voor mGluR1 of mGluR5, de receptor die het meest lijkt op mGluR1. IgG van beide patiënten reageerde wel met mGluR1 expresserende cellen maar niet met cellen die mGluR5 tot expressie brengen.

De volgende vraag luidde: Wat is de relatie tussen de aanwezigheid van mGluR1 antistoffen en de ziekteverschijnselen bij de patiënten. Om deze vraag te beantwoorden hebben wij eerst onderzocht of de anti-mGluR1 antistoffen de functie van de receptor in vitro kunnen blokkeren. Hiertoe werd weer gebruik gemaakt van getransfecteerde CHO cellen, dit keer gelabeld met radioactief inositol. Na stimulatie van de cellen met glutamaat wordt door hydrolyse inositol fosfaat gevormd. De hoeveelheid inositol fosfaat die wordt gevormd door glutamaat in afwezigheid van antistoffen wordt gesteld op 100%. Wanneer we IgG van de patiënten toevoegen zien we dat hoeveelheid inositol fosfaat die gevormd wordt op een dosis afhankelijke wijze afneemt. Controle IgG blokkeert de mGluR1 receptor niet. Het IgG van de patiënten heeft geen blokkerend effect op stimulatie door glutamaat van mGluR5 expresserende cellen. Hiermee is bewezen dat IgG in het serum van de patiënten specifiek de functie van de mGluR1 receptor blokkeert. Vervolgens hebben wij de effecten van mGluR1 antistoffen in vivo onderzocht. Hiertoe plaatsten we een canule in de subarachnoidale ruimte van een muis en injecteerden het IgG van de patiënten net boven het cerebellum. Ongeveer 30 minuten na injectie van patiënten IgG beginnen de muizen een atactisch gestoord looppatroon te ontwikkelen. De symptomen bereiken een maximum binnen 2 uur en dan kunnen de muizen nauwelijks meer zelfstandig staan en lopen. De symptomen zijn voorbijgaand en na 24 uur lijkt de muis weer geheel normaal. De rotorod test demonstreert dat de ataxie ongeveer 2 – 4 uur na injectie maximaal en na 24 uur weer bijna is genormaliseerd. Injectie van slechts 10 µg IgG van patiënt 1 resulteert in significant afwijkend gedrag terwijl injectie van normaal humaan IgG geen enkel effect heeft. De laatste vraag ten slotte was: Wat is de relatie tussen mGluR1 antistoffen en de ziekte van Hodgkin. Een direct verband met de ziekte van Hodgkin is niet bewezen omdat we de aanwezigheid van het mGluR1 antigen in Hodgkin tumoren niet konden aantonen. Deze relatie is echter wel waarschijnlijk omdat alle geïdentificeerde patiënten met mGluR1 autoantistoffen zowel een subacute ataxie als de ziekte van Hodgkin hebben doorgemaakt. Bovendien leidde behandeling van de patiënte die in de acute fase van PCD onder onze aandacht kwam tot verdwijnen van de antistoffen en volledig neurologisch herstel.

Tot nu was een functioneel effect van autoantistoffen alleen aangetoond bij aandoeningen van het perifere zenuwstelsel zoals myasthenia gravis¹⁶ en Lambert-Eaton myasthen syndroom¹⁷. Onze resultaten hebben voor het eerst

laten zien dat autoantistoffen ook effect kunnen hebben op het centrale zenuwstelsel door functionele blokkade van neuronale receptoren. In een recent gepubliceerde vervolgstudie heeft Coesmans de mechanismen verder onderzocht die ten grondslag liggen aan de door mGluR1 antistoffen veroorzaakte coördinatie stoornissen. Een elegante serie proeven, uitgevoerd op het laboratorium van Prof. de Zeeuw, tonen dat mGluR1 antistoffen zowel acute als plastische effecten hebben op cerebellaire Purkinje cellen en op lange termijn tevens leiden tot Purkinje cel degeneratie.¹⁸

Dit voorbeeld maakt naar mijn mening een aantal zaken duidelijk. Allereerst, het diepgaand onderzoeken van het mechanisme van een zeldzame ziekte kan waardevolle pathofysiologische inzichten verschaffen die wellicht ook voor andere minder zeldzame aandoeningen consequenties hebben. Ten tweede, bij het ontrafelen van een nieuw ziektemechanisme is samenwerking met de basisvakken essentieel. Niet alleen de inzichten in het normale functioneren van het zenuwstelsel en het immuunsysteem maar ook de aanwezige technologieën en modellen zijn essentieel. Ten derde, de ontrafeling van nieuwe ziektemechanismen kan ook belangrijke bijdragen leveren aan inzicht in normale processen.¹⁹ Concluderend meen ik dat samenwerking tussen de klinische vakken en de basisvakken essentieel is om verder te komen en bovendien synergistisch.

Patiëntenzorg in het moleculaire tijdperk

Zoals voor patiëntgebonden en translationeel onderzoek samenwerking tussen specialisten en wetenschappers uit de basisvakken belangrijk is, zo is voor goede patiëntenzorg samenwerking tussen medici van diverse specialismen van belang. Binnen de oncologie is het belang van een multidisciplinaire behandeling voor vele patiënten reeds lang bekend en geaccepteerd. Dit geldt ook voor patiënten met een primaire hersentumor (glioos). Waar de behandeling vroeger verdeeld werd tussen de neurochirurg en de radiotherapeut zijn daar later bijgekomen de neuro-oncoloog en de internist oncoloog. De laatste jaren zijn er belangrijke technologische ontwikkelingen geweest op het gebied van de neurochirurgie, radiotherapie en beeldvorming ('imaging'). Eén van deze ontwikkelingen is bijvoorbeeld de 'awake craniotomy' waarbij de patiënt tijdens de operatie, na het openen van de schedel, wakker wordt en aan kan geven of resectie van een bepaald deel van de hersenen waar zich tumorcellen bevinden mogelijk is zonder optreden van uitvalverschijnselen.²⁰ Deze en andere technologische ontwikkelingen hebben er toe geleid dat uitgebreider resectie van hersentumoren mogelijk is geworden, en dat er minder uitvalverschijnselen zijn na de operatie. Echter, deze ontwikkelingen dragen waarschijnlijk niet bij aan een langere overleving van de patiënt, wat de neurochirurg vaak voor een lastig dilemma plaatst.²⁰ Alhoewel de meeste gliomen recidiveren binnen een marge van enkele centimeters van de zichtbare afwijkingen op de oorspronkelijke CT-scan of MRI, blijken de tumorcellen zich lang voor

het recidief al over grote delen van het brein verspreid te hebben.^{21, 22} Een radicale resectie waarbij alle tumor cellen worden verwijderd zal in het geval van een glioos daarom vrijwel nooit mogelijk zijn.

Het nut van aanvullende bestraling na operatie van maligne gliomen is in grote studies, voornamelijk uitgevoerd in de 70'er en 80'er jaren, aangetoond.^{23, 24} In dezelfde studies is ook de rol van adjuvante chemotherapie (aansluitend aan de initiële behandeling) onderzocht.^{23, 24} In een klein subgroep van patiënten blijkt adjuvante chemotherapie een gunstig effect op de overleving te hebben. Dit geringe gunstige effect is in de Verenigde Staten lange tijd reden geweest een groot deel van de patiënten met adjuvante chemotherapie te behandelen. In Europa, en zeker in Nederland, heeft adjuvante chemotherapie nooit tot de standaardbehandeling behoord. Na de initiële behandeling, doorgaans bestaand uit operatie en bestraling, recidiveert het maligne glioos vrijwel altijd. In deze recidief setting zijn de behandelingsopties vaak beperkt en bestaan uit een tweede operatie of bestraling, chemotherapie of een meer experimentele behandelingsvorm. Het is de verdienste geweest van de Canadese neuro-oncologen Cairncross en MacDonald te onderkennen dat een subgroep van patiënten met een maligne glioos gevoelig is voor chemotherapie. Door de histopathologie te bestuderen van grote groepen glioos patiënten, die met chemotherapie waren behandeld, vonden zij dat patiënten met een anaplastisch oligodendroglioos een veel hogere respons kans hadden dan de andere patiënten.²⁵ Enkele studies, waaronder studies uit ons eigen centrum hebben aangetoond dat de respons kans van patiënten met een recidief anaplastisch oligodendroglioos rond de 70% ligt met een respons duur van 1 - 1½ jaar.^{25, 26} Ter vergelijking: de respons percentages van het recidief anaplastische astrocytoom en glioblastoom liggen respectievelijk rond de 35% en 10%.²⁷⁻²⁹ Meer recent is gebleken dat specifieke genetische afwijkingen goed correleren met de klasse en de graad van gliomen. Deze nieuwe kennis heeft belangrijke consequenties voor de behandeling van patiënten. Met name bij oligodendrogliomen blijken de moleculaire afwijkingen het biologische gedrag van de tumor beter te voorspellen dan de klassieke histopathologische diagnose.³⁰⁻³² Geïsoleerd en gelijktijdig verlies van chromosoom 1p en 19q in oligodendrogliomen is geassocieerd met repons op chemotherapie, langdurige tumorcontrole na bestraling en lange overleving.³³ Uit recente grote studies is gebleken dat chemotherapie bij gliomen niet alleen de overleving verbetert maar ook de kwaliteit van het leven van de patiënt ten goede komt.^{28, 29, 34} Bij een nog steeds ongeneeslijke ziekte is dit van groot belang. Daarom is de ontwikkeling van het cytostaticum temozolomide ook een belangrijke stap geweest. Temozolomide is een DNA-methylerend cytostaticum met significante anti-glioos activiteit dat oraal kan worden toegediend en beter wordt verdragen dan de nitrosurea's.³⁴

Ondanks de geboekte vooruitgang is de prognose voor de meeste glioos

patiënten nog steeds infaust en het is niet te verwachten dat ontwikkelingen in de neurochirurgie, de radiotherapie of conventionele chemotherapie doorbraken zullen bewerkstelligen. Hersentumoren staan hierin niet alleen. Ook bij vele andere vormen van kanker blijkt na falen van chirurgie (als de chirurg geen radicale resectie heeft kunnen verrichten) de mogelijkheid voor genezing met chemotherapie en radiotherapie beperkt.³⁵ Nieuwe behandelingsmodaliteiten worden druk gezocht, zoals immunotherapie, anti-angiogenese en gentherapie.

We moeten ons realiseren dat kanker een lastige ziekte is. Op 23 december 1971 tekende president Richard M. Nixon de National Cancer Act en verklaarde daarmee de 'War on Cancer'. Het plan was kanker te genezen in 1976. Inmiddels zijn we ruim 30 jaar en 50 miljard USD aan investeringen in kankeronderzoek (alleen USA) verder en kanker is nog steeds met ons. Iedereen was dan ook zeer verbaasd dat de directeur van NCI, Andrew von Eschenbach, op 11 februari 2003 opnieuw een opmerkelijk doel stelde in de strijd tegen kanker. Von Eschenbach wil in het jaar 2015 het "lijden en sterven tengevolge van kanker" geëlimineerd hebben.³⁶ Alhoewel de meeste onderzoekers deze voorspelling eerder beschouwen als een vrome wens dan een realistische planning past het stellen van een dergelijk target goed bij de positieve Amerikaanse werkcultuur waarbij de "engine of hope" vaak in de hoogste versnelling wordt gezet. Het arsenaal dat de onderzoekers tot hun beschikking hebben in de strijd tegen kanker is in de jaren tussen Nixon en Eschenbach wel flink veranderd. De strijdmiddelen bestonden in de 70'er jaren van de vorige eeuw vooral uit middelen die vrij specifiek delende cellen doden, zoals bestraling en conventionele chemotherapie. Hierbij ontstaan veel bijwerkingen doordat ook delende niet-kankercellen worden aangepakt zoals bijvoorbeeld in het beenmerg en maagdarmkanaal. Om in oorlogstaal te spreken, de klassieke anti-kankermiddelen lijken op een ouderwets bommen tapijt. De explosie aan kennis van de moleculaire mechanismen die een rol spelen bij de abnormale groei van kankercellen enerzijds en nieuwe technologieën voor het ontwerpen van geneesmiddelen anderzijds maken het steeds beter mogelijk kankercellen gericht te raken: "precision bombing". Een goed voorbeeld van een "molecular star in the war against cancer" is het nieuwe middel Glivec dat in 2002 door de FDA is goedgekeurd voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie en gastrointestinale stromale tumoren (GIST).³⁷⁻⁴¹ Vele andere moleculen, waaronder monoklonale antistoffen, die specifiek en op moleculair niveau aangrijpen op mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van kanker maar ook bij andere neurologische en niet-neurologische ziekteprocessen worden op dit moment ontwikkeld en getest.

Een belangrijke stap in de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor hersentumoren is de identificatie van genen, eiwitten en mechanismen die op enigerlei wijze bij de oncogenese betrokken zijn. Dit proces is door de ontrafe-

ling van het humane genoom in het Humane Genoom Project en ontwikkelingen op het gebied van de massa spectrometrie in een stroomversnelling geraakt.⁴²⁻⁴⁴ Met behulp van commercieel verkrijgbare DNA microarrays is het mogelijk het expressie niveau van ongeveer 33.000 genen van het humane genoom in één tumor sample te bepalen. Op deze wijze wordt een 'moleculaire handtekening' van de tumor verkregen die met geavanceerde software geanalyseerd wordt. Met behulp van diverse strategieën clustert de software de tumoren vervolgens in groepen met verschillende histopathologische diagnose en biologisch gedrag. Tezamen met de histopathologische en klinische informatie draagt de 'moleculaire handtekening' bij aan een classificatie van tumoren die het biologisch gedrag van de tumor beter voorspelt, waardoor de behandelend arts beter in staat is de optimale behandeling voor de individuele patiënt te bepalen.^{31, 45, 46} Met de huidige software kunnen we ook zoeken naar de functies van genen die de verschillende clusters kenmerken. Op deze wijze is het mogelijk metabole paden en biologische processen te herkennen die van wetenschappelijk belang kunnen zijn.

Een andere aanpak, waar wij zelf meer ervaring mee hebben, is gericht op het grootschalig onderzoek naar tumor gerelateerde eiwitten. Met behulp van proteomics technieken is het mogelijk gebleken biomarkers voor ziekteprocessen te identificeren in lichaamsvloeistoffen.⁴⁷ Specifiek voor de Neurologie is het onderzoek van eiwitten die aanwezig zijn in de liquor cerebrospinalis. De liquor wordt geproduceerd in voornamelijk de plexus choroideus, circuleert via de hersenkamers naar de subarachnoidale ruimten en wordt via de arachnoidale villi vervolgens weer geresorbeerd in het bloed. Bij afwezigheid van een lymfdrainage systeem is één van de functies van liquor de afvoer van afvalstoffen. Bij ziekteprocessen in de hersenen verschijnen in de liquor eiwitten die daar normaal niet in aantoonbaar zijn. Door het vergelijken van de liquor van patiënten met hersentumoren en controles zijn Zheng, Kros en Luider in ons lab. op het spoor gekomen van een aantal eiwitten die alleen in de liquor van patiënten met een hersentumor aantoonbaar zijn.⁴⁸ Voor deze studie is de volgende strategie gevolgd. De eiwitten worden uit de liquor samples geëxtraheerd, met 2-dimensionale gelelektroforese gescheiden en vervolgens met een kleuring zichtbaar gemaakt. Door de gelen van tumor liquores te vergelijken met de gelen van normale controle liquores zijn een aantal spots geïdentificeerd die alleen in de tumor samples voorkomen. Deze eiwitspots zijn vervolgens uit de gel genomen, geknipt met trypsine en de peptiden geanalyseerd met MALDI-tof (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - time of flight). De massa spectrometer bepaalt de massa van alle peptide fragmenten zeer nauwkeurig. Door het Humane Genoom Project is het mogelijk een database te raadplegen waarin alle mogelijke humane eiwitten fictief met hetzelfde enzym trypsine zijn gekipt. Door vergelijk van de gemeten peptiden met peptiden in de database is het mogelijk met tamelijk grote nauwkeurigheid te

bepalen om welk eiwit het gaat. Eén van de eiwitten die selectief voorkomt in de liquor van patiënten met primaire hersentumoren is low molecular weight caldesmon II (l-CaD II). Met behulp van immunohistochemie is vervolgens aangetoond dat specifieke isoformen van dit eiwit verhoogd tot expressie komen in de proliferatie van bloedvaten in maligne gliomen.⁴⁹ Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van massa spectrometrie maken het mogelijk eiwitprofielen in lichaamsvloeistoffen direct te analyseren, zonder tussenkomst van 2-dimensionale gelelektroforese. De hiervoor benodigde apparatuur, zoals Ft-MS (Fourier-transform massa spectrometrie) en bioinformatica expertise zijn binnen het centrum voor Biomics en de afdeling Bio-informatica van het Erasmus MC aanwezig.

De weg van de identificatie van een mogelijk target voor behandeling naar een nieuw medicament is lang, arbeidsintensief en kostbaar en valt buiten de context van deze les. Eén van de mogelijke routes die daarbij gevolgd kan worden is gentherapie. Recent hebben wij in samenwerking met de afdelingen Neurochirurgie van het Erasmus MC en het VUMC en met de ondersteuning van vele afdelingen van ons ziekenhuis waaronder de apotheek en de afdelingen Microbiologie en Virologie een klinische studie naar het effect van gentherapie bij patiënten met een recidief maligne glioom afgerond.⁵⁰ De resultaten laten zien dat deze benadering veilig is en vervolgstudies die gericht zijn op het effectiever maken van deze behandelingsmodaliteit zijn onderweg.^{51, 52}

U heeft nu veel gehoord over onderzoek dat mogelijk toekomstige patiënten ten goede zal komen. De vraag die zich wellicht aan u opdringt is: "Wat is de consequentie van dit alles voor de patiënt die op dit moment voor een hersentumor wordt behandeld?" Mijn eigen overtuiging is dat wetenschappelijk onderzoek naar een ziekte en goede patiëntenzorg onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn. Een productieve onderzoekslijn kan zich alleen ontwikkelen in een setting waarin ook goed voor de patiënten wordt gezorgd. Laten we terugkeren naar de behandeling van mevrouw B. Tijdens haar kuren met temozolomide chemotherapie bezocht zij de multidisciplinaire neuro-oncologische joint-clinic. Dit hield voor haar bij elk polikliniek bezoek een strak programma in dat begon met het maken van een MRI-scan. Vervolgens werd bloed afgenomen. Daarna zag zij de Neuro-oncoloog die haar meteen de uitslag van de MRI-scan meedeelde en een neurologisch onderzoek verrichtte. Vervolgens zag zij de internist-oncoloog die de uitslagen van het bloedonderzoek inmiddels op het computerscherm had. Op grond van de uitslagen werd besloten een volgende kuur te geven en zij verliet binnen enkele uren de polikliniek met een nieuw recept. Op deze wijze wordt ervoor gezorgd dat de patiënt gedurende de intensieve behandeling met chemotherapie zo min mogelijk tijd in het ziekenhuis doorbrengt. De intensieve follow-up en begeleiding zorgen ervoor dat bijwerkingen snel worden onderkend en dat de behandeling op tijd wordt

afgebroken bij patiënten die daar geen baat (meer) bij hebben.

Voor onderzoek en multidisciplinaire behandeling van patiënten met een glioom in het 'moleculaire tijdperk' zijn goede multidisciplinaire samenwerking en een strakke logistieke organisatie rond de zorg vereist. Naast de medische specialisten spelen psychosociale zorg en gespecialiseerde verpleegkundigen een toenemende rol. De organisatie van multidisciplinaire samenwerkingsverbanden in een grote organisatie is niet eenvoudig. Binnen de Oncologie bestaat uitgebreide ervaring met samenwerking in multidisciplinaire tumorwerkgroepen. Aan de multidisciplinaire tumorwerkgroep Neuro-oncologie nemen alle relevante specialismen deel. De werkgroep bepaalt voor elke nieuwe patiënt met een hersentumor de optimale behandeling en buigt zich over dilemma's die kunnen rijzen tijdens het beloop. De werkgroep stelt 'state of the art' protocollen op voor behandeling en initieert onderzoek. Tot slot fungeert de werkgroep als kenniscentrum.

Het oncologisch geraad en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC maken op dit moment serieus werk van het formaliseren van de tumor werkgroepen. Het Erasmus MC heeft de centrale positie van de patiënt (terecht) hoog in het vaandel staan. In deze visie worden zorgprocessen, inclusief specialistische consulten, rond de patiënt georganiseerd. Dat het Erasmus MC ernst maakt met de nieuwe werkwijze blijkt uit de geplande nieuwbouw. Het nieuwe ziekenhuis waarvan de fysieke voorbereidingen voor de bouw net gestart zijn en waarvan de nieuwbouw klaar zal zijn in 2019 is ingedeeld in 6 patiënt georiënteerde Thema's. Thema 2, Oncologie, zal als eerste worden gebouwd en is naar verwachting gereed in 2010, zodat de Daniel den Hoed locatie over kan gaan naar Hoboken, een logistieke verademing, met name voor medewerkers die op beide locaties actief zijn. De discussie over de organisatie, logistiek en bouwkundige aspecten van een meer patiënt georiënteerde benadering is inmiddels losgebrand. Ervaringen elders opgedaan met vraaggestuurde zorg, zoals binnen het Deventer model, kunnen mede richting geven aan bouw en organisatie.⁵³ Door de ruime ervaring die met de tumor werkgroepen bestaat, kunnen deze wellicht ook als model dienen voor andere multidisciplinaire samenwerkingsverbanden.

Superspecialisatie rond specifiek patiëntengroepen of problematiek sluit nauw aan bij de toegenomen kennis over en behandelingsmogelijkheden voor vele Neurologische aandoeningen. Deze ontwikkeling voldoet ook aan de toegenomen behoefte aan expertise bij patiënten die zelf steeds beter geïnformeerd (Internet) zijn over hun ziekte en mondiger zijn. Tot slot past concentratie van patiënten stromen naar specifieke problematiek bij de nieuwe opleidingseisen van het specialisme Neurologie zoals later ter sprake zal komen.

Het medisch opleidingscontinuüm

Nog kort geleden zou het derde onderdeel van deze les (na onderzoek en patiëntenzorg) de subtitel 'Onderwijs en Opleiding' gedragen hebben. Sinds het verschijnen van het rapport 'de arts van straks' is er echter sprake van een nieuw begrip: het medisch opleidingscontinuüm.⁵⁴ U hoort het goed, na hervormingen in het basis- en voortgezet wetenschappelijk onderwijs stort onderwijskundig Nederland zich nu op de medische opleiding. Gezien het nijpende lerarentekort op vele scholen en de inderhaast aangelegde noodverbanden na de invoering van het 'leerhuis' lijkt enige oplettendheid gepast.

De 'arts van straks' is een verlicht rapport dat organisatie en inhoud van de medische opleiding behoorlijk op de schop neemt. Eén van de uitgangspunten van het rapport is de verwachting dat de behoefte aan medisch specialisten, onder andere door de vergrijzing, sterk zal toenemen. Toegenomen part time werken vergroot het dreigende tekort nog meer. Naast vergroten van de instroom van medisch studenten en van specialistische opleidingen is een belangrijk doel het verkorten van de totale opleidingsduur waardoor specialisten sneller op de markt komen en langer kunnen werken. De voornaamste voorgestelde maatregelen om dit te bewerken zijn versnelde doorstroming en verkorting van de opleiding tot medisch specialist. Het verkorten van de opleiding tot basisarts is niet wenselijk vanwege Europese wetgeving. Verkorting van de opleiding tot medisch specialist wordt mogelijk geacht door de specialistische opleiding al in het laatste jaar (het zogenaamde schakeljaar) van de opleiding tot basisarts te laten aanvangen. Een tweede voorgestelde maatregel die de opleidingsduur zou kunnen bekorten is het toepassen van andere leerstrategieën, met name duaal leren. Bij de duale leerstrategie wordt de beroepspraktijk meer gecombineerd met systematisch cursorisch onderwijs. Door toegenomen cursorisch onderwijs en inkorten van de totale opleidingsduur zal de bijdrage van de assistent in opleiding aan de zorgproductie afnemen. Daarnaast zullen de medisch specialisten die als docent functioneren in het cursorisch onderwijs ook minder aan de zorg kunnen bijdragen. De reeds bestaande tekorten aan (academische) specialisten kunnen de uitvoerbaarheid van de voorgestelde herstructurering ernstig belemmeren. In het rapport ontbreekt helaas een getalsmatige onderbouwing van de beoogde winst op termijn. Ook ontbreken een financiële onderbouwing en antwoord op de vraag wie dit gaat betalen.

Terug naar de realiteit van vandaag. In het Erasmus MC is in 2001 het nieuwe curriculum, Erasmusarts 2007, van start gegaan. Onze onderwijsdecaan, Prof. Splinter, heeft dit curriculum in zijn oratie onlangs nog uitvoerig toegelicht.⁵⁵ Centraal in het nieuwe curriculum staat het probleem georiënteerde onderwijs. Een belangrijke rol bij denken over medisch onderwijs heeft het onderzoek van de neuroloog Barrows⁵⁶ gespeeld waarbij werd nagegaan hoe artsen te werk gaan bij het stellen van een diagnose. Uit dit onderzoek blijkt dat

ervaren neurologen zeer snel na het eerste contact met de patiënt ideeën ontwikkelen over de juiste diagnose. Vervolgens wordt tijdens de anamnese en lichamelijk onderzoek gericht informatie verzameld om deze ideeën te bevestigen. Pas wanneer dit niet lukt worden nieuwe hypothesen gevormd en informatie verzameld die daarbij past. Dit staat in contrast tot wat men hiervoor aan medisch studenten leerde: Eerst alle mogelijke informatie verzamelen, observeren en dan de mogelijke diagnoses bedenken die erbij kunnen passen. Dit misleidende streven naar volledige informatie is ook in andere gedaanten terug te vinden. Bijvoorbeeld docenten die de gehele stof van hun vakgebied in hoorcollege's ten beste willen geven. Ook de eeuwenoude verzuchting dat 'de vakliteratuur niet meer is bij te benen' berust op het misverstand dat volledig encyclopedische kennis nodig zou zijn. Er zit hier echter wel een addertje onder het gras. Ervaren neurologen kunnen op grond van aanwijzingen bij de anamnese hypothesen formuleren waardoor zij in staat zijn het zeer uitgebreide neurologische onderzoek te beperken tot de tests die de meeste informatie verschaffen. De beginnende co-assistent doet er echter verstandig aan bij elke patiënt het routine neurologisch onderzoek te verrichten om er vaardigheid in te krijgen en om een gevoel te krijgen voor de normale variatie. Collega Stam heeft dat in zijn oratie treffend verwoord: de student moet eerst leren om de volledige anamnese en het volledige onderzoek uit te voeren om vervolgens te leren dat ze dat nooit meer moeten doen.⁵⁷

De opleiding tot arts en tot medisch specialist is een wetenschappelijke opleiding en moet dat ook blijven. Het vergaren van encyclopedische kennis is geen doel op zich. De arts moet daarentegen wel leren doeltreffend te navigeren door de digitale medische databanken en leren nieuwe gegevens op waarde te schatten. Opleiding in een wetenschappelijke omgeving waar actieve participatie aan onderzoek mogelijk is helpt bij het aanleren van deze vaardigheden. Boeken- en journal-clubs zijn geschikte instrumenten om de biostatistische en epidemiologische kennis op te bouwen die nodig is om publicaties kritisch te kunnen beoordelen.⁵⁸⁻⁶⁰ Aanwezigheid van stafleden die uit eigen ervaring de valkuilen kennen op de vaak moeilijke weg van onderzoeks idee tot publicatie is daarbij van groot belang.

Vanaf 2003 zijn nieuwe opleidingseisen voor Neurologie van kracht. De belangrijkste verandering is dat na 4 jaar basisopleiding met verplichte onderdelen de laatste 2 jaar stage gelopen wordt in welomschreven aandachtsgebieden. De eerder beschreven superspecialisaties bieden de mogelijkheid tot het lopen van vele interessante stages. Deze nieuwe mogelijkheid binnen de opleiding sluit uitstekend aan bij de eerder beschreven concentratie van patiënten stromen en logistiek rond onderzoekthema's. Voldoende exposure aan algemene neurologische problematiek wordt gewaarborgd door stageplaatsen in geaffilieerde B-klinieken. Bij verdere uitbreiding van de opleidingsplaatsen zal ook het aantal geaffilieerde B-klinieken in de regio toe kunnen nemen.

Dames en heren, de afgelopen 40 minuten heb ik u aan de hand van voorbeelden laten zien dat de Neurologie volop in beweging is. Naar oud Rotterdams gebruik wordt er hard gewerkt aan de Neurologie. Er is veel hersenwerk in uitvoering en dat zal nog lang zo blijven.

Dankwoord

Aan het einde van deze openbare les wil ik graag een aantal personen en instanties bedanken.

Het college van bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. In het bijzonder wil ik bedanken mijn voorganger en inmiddels portefeuillehouder Prof. Frans van der Meché voor de overdracht van een prachtige, goed georganiseerde afdeling, opbouwende samenwerking, de gegeven steun en lessen in management. Graag wil ik de Raad van Bestuur complimenteren met het ondersteunen van vernieuwend onderzoek zoals onder andere blijkt uit de oprichting van het centrum voor Biomix.

Vele personen hebben bijgedragen aan mijn vorming tot neuroloog. Enkelen wil ik graag noemen:

Prof. Hans van Crevel was mijn opleider Neurologie in het AMC. Helaas is hij te vroeg overleden. Ik ben Hans blijvend dankbaar voor een opleiding waarin evidence based medicine een belangrijke plaats innam.

Prof. Jerome Posner trained me in clinical neuro-oncology in Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. His amazing knowledge and clinical skills combine to make him one of the greatest neurologists of the past century and also taught me modesty.

Hooggeleerde de Jong, beste Vianney, als promotor heb je belangrijk bijgedragen aan mijn wetenschappelijke vorming. Toen wij op kerstavond in 1988 gezamenlijk cavia's moesten obduceren wist je mij ervan te overtuigen dat het in het leven niet gaat om het doel maar om de weg ernaar toe.

Hooggeleerde Koudstaal, beste Peter, na een jaar interim management van de afdeling Neurologie heb jij in een half jaar tijd als waarnemend afdelingshoofd zo voortvarend orde op zaken gesteld dat ik het gevoel had in een gespreid bed te belanden. Ik hoop dat we nog lange tijd samen hersenwerk op de afdeling kunnen verrichten.

Hooggeleerde Avezaat, beste Cees, als afdelingshoofd van onze meest geliefde zusterafdeling, de Neurochirurgie, ben ik je dankbaar voor de steun die je mij van begin af aan gegeven hebt bij mijn wetenschappelijke ontwikkeling binnen

het Erasmus MC. Als 'beschouwend snijder' en 'pro-actief beschouwer' liggen wij waarschijnlijk niet zo ver van elkaar.

Zeer geleerde Vecht, beste Charles, ik ben je bijzonder erkentelijk voor de gelegenheid die je mij hebt geboden te werken op de door jou opgebouwde afdeling Neuro-oncologie van de Daniel den Hoed Kliniek. Ik ben dankbaar voor de vele jaren die wij productief en in een vriendschappelijke sfeer konden samenwerken.

Beste collega's, de staf van onze afdeling bestaat uit mensen van grote kwaliteit die met veel inzet op velerlei gebied actief zijn. Gebonden door streven naar optimale kwaliteit van patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs levert ieder van jullie op haar of zijn eigen gebied een wezenlijke bijdrage aan de afdeling.

Beste assistenten, er wordt veel van jullie verwacht: een ingewikkeld vak in een steeds ingewikkelder omgeving. Naast de vaak zeer drukke patiëntenzorg is er regelmatig toetsing en wetenschappelijk onderzoek, en dat alles in een werkweek van 48 uur.

De vele onderzoekers en medewerkers die het onderzoek ondersteunen wil ik bedanken voor hun inzet. Het pad van de onderzoeker is niet altijd eenvoudig. Onderzoek doen betekent vaak meer transpiratie dan inspiratie en kan behoorlijk frustrerend zijn. Jullie creativiteit, vasthoudendheid en vaak tomeloze inzet hebben belangrijk bijgedragen aan het succes van de afdeling Neurologie.

De verpleegkundigen van de afdeling Neurologie wil ik bedanken voor de grote prestaties die zij continu leveren op zowel technisch als op menselijk gebied. De zorg voor vaak ernstig zieke of gehandicapte patiënten tezamen met de afdelingsartsen en paramedici valt vaak niet mee en de wijze waarop, op Rotterdams wijze, de schouders er steeds weer onder worden gezet, dwingt respect af.

De medewerkers van het medisch secretariaat, het onderwijs secretariaat en de polikliniek Neurologie dank ik voor hun incasservermogen en hun inzet om voor het gemengde gezelschap van neurologen en arts-assistenten de administratie soepel te laten verlopen. In het bijzonder bedank ik mijn management assistente Arjenne Romeijn voor de altijd vriendelijke maar ook gedecideerde en efficiënte wijze waarop zij wezenlijk bijdraagt aan mijn kwaliteit van leven.

Alle medewerkers van de locatie Daniel den Hoed ben ik dankbaar voor hun

ongelofelijke inzet en betrokkenheid bij de zorg voor oncologische patiënten. Een ware verademing na vele jaren Amsterdam en New York.

De medewerkers van het clusterbureau van cluster 1 wil ik bedanken voor de enorme persoonlijk inzet met als doel het clusterbureau, na een moeizame start, steeds beter te laten functioneren.

Ook bedank ik de afdelingshoofden en medewerkers van de vele afdelingen met welke de Neurologie productieve samenwerkingsverbanden heeft.

Tot slot bedank ik mijn ouders. Ik herinner mij nog goed hoe we op de dag van de oratie van mijn vader in de VU bij het Olympisch stadion in een enorme verkeerschaos belandden. Waarschijnlijk gevolg van een voetbalwedstrijd. Mijn vader verliet de auto te voet met een mysterieus koffertje waar, naar ik nu begrijp, zijn toga in zat. Wij, mijn moeder en zusters kwamen gelukkig op tijd om de oratie te beluisteren. Ik ben heel blij dat jullie er vandaag gezond en onder minder hectische omstandigheden bij kunnen zijn. Jullie zijn altijd mijn trouwste supporters geweest en ik ben jullie dankbaar voor de onvoorwaardelijke steun en liefde die ik heb mogen ontvangen.

Ik dank u voor uw aandacht.

Referenties

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. 2003.
2. http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. 2003.
3. Dropcho EJ, Chen YT, Posner JB, Old LJ. Cloning of a brain protein identified by autoantibodies from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:4552-4556.
4. Fathallah-Shaykh H, Wolf S, Wong E, Posner JB, Furneaux HM. Cloning of a leucine-zipper protein recognized by the sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:3451-4.
5. Furneaux HM, Dropcho EJ, Barbut D, et al. Characterization of a cDNA encoding a 34-kDa Purkinje neuron protein recognized by sera from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:2873-7.
6. Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990; 40:1085-1091.
7. Graus F, Elkon KB, Cordon-Cardo C, Posner JB. Sensory neuronopathy and small cell lung cancer. Antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Am J Med* 1986; 80:45-52.
8. Szabo A, Dalmau J, Manley G, et al. HuD, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and is homologous to Elav and Sex-lethal. *Cell* 1991; 67:325-33.
9. Brouwer B. Beitrag zur Kenntnis der chronischen diffusen Kleinhirnerkrankungen. *Mendels neurologisches Zentralblatt* 1919; 38:674-682.
10. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic Cerebellar Degeneration associated with Antineuronal Antibodies: Analysis of 50 patients. *Brain Advance Access published April 8, 2003*, 10.1093/brain/awg133. 2003.
11. Henson RA, Urich H. *Cancer and the Nervous System*. London: Blackwell Scientific, 1982.
12. Manley GT, Sillevs Smitt PAE, Dalmau J, Posner JP. Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 1995; 38:102-110.
13. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2000; 47:9-17.
14. Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H, Tourani JM, Dalmau J, Delattre JY. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 1999; 45:162-7.

15. Sillevs Smitt P, Kinoshita A, DeLeeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New Engl J Med* 2000; 342:21-27.
16. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975; 190:397-9.
17. Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, Vincent A, Murray N. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981; 2:224-6.
18. Coesmans M, Sillevs Smitt PA, Linden DJ, et al. Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 2003; 53:325-36.
19. Minami I, Kengaku M, Sillevs Smitt P, Shigemoto R, Hirano T. Long-term potentiation of mGluR1 activity by depolarization-induced Homer1a in mouse cerebellar Purkinje neurons. *Eur J Neurosci* 2003; 17:1023-32.
20. Whittle IR. Surgery for gliomas. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:663-9.
21. Burger PC. Pathologic anatomy and CT correlations in the glioblastoma multiforme. *Appl Neurophysiol* 1983; 46:180-7.
22. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1405-9.
23. Walker MD, Alexander EJ, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49:333-343.
24. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303:1323-1329.
25. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:2013-21.
26. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology* 1998; 51:1140-5.
27. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology* 2001; 56:118-20.
28. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12:259-66.
29. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:2762-71.
30. Perry A, Fuller CE, Banerjee R, Brat DJ, Scheithauer BW. Ancillary FISH analysis for 1p and 19q status: preliminary observations in 287 gliomas and oligodendrogliomas mimics. *Front Biosci* 2003; 8:A1-9.
31. Nutt CL, Mani DR, Betensky RA, et al. Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification. *Cancer Res* 2003; 63:1602-7.
32. Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000; 18:636-45.
33. Van Den Bent MJ, Looijenga LH, Langenberg K, et al. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 2003; 97:1276-84.
34. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83:588-93.
35. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Company, 2001.
36. Kaiser J. NCI goal aims for cancer victory by 2015. *Science* 2003; 299:1297-1298.
37. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346:683-93.
38. Schwartz R. A molecular star in the wars against cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:462-3.
39. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472-80.
40. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1031-7.
41. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344:1038-42.
42. McPherson JD, Marra M, Hillier L, et al. A physical map of the human genome. *Nature* 2001; 409:934-41.
43. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291:1304-51.
44. McLafferty FW, Fridriksson EK, Horn DM, Lewis MA, Zubarev RA. *Techview: biochemistry. Biomolecule mass spectrometry*. Science 1999; 284:1289-90.
45. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009.
46. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling

- predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-6.
47. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359:572-7.
 48. Zheng P-P, Luider TM, Pieters R, Avezaat C, Sillevs Smitt P, Kros JM. Identification of tumor-related proteins in cerebrospinal fluid, American Association for Cancer Research, 93rd annual meeting, San Francisco, 2002.
 49. Zheng P-P, Sieuwerts AM, Sillevs Smitt P, Luider TM, Kros JM. The expression of caldesmon mRNA isoforms in proliferated microvasculature of glioblastoma, American Association for Cancer Research, 94th annual meeting, Toronto, 2003.
 50. Sillevs Smitt P, Driesse MJ, Wolbers J, Kros JM, Bout A, Avezaat C. Treatment of relapsed malignant glioma with an adenoviral vector containing the herpes simplex thymidine kinase gene followed by ganciclovir. *Molecular Therapy* 2003; In Press.
 51. Nanda D, Vogels R, Havenga M, Avezaat C, Bout A, Sillevs Smitt P. Treatment of malignant gliomas with a replicating adenoviral vector expressing Herpes simplex virus-thymidine kinase. *Cancer Res* 2001; 61:8743-8750.
 52. Nanda D, de Jong M, Vogels R, et al. Imaging expression of adenoviral HSV1-tk suicide gene transfer using the nucleoside analogue FIRU. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:939-47.
 53. Maljers J. Het nieuwe Deventer ziekenhuis: vraaggestuurd in zorg, bouw en organisatie. Plexus Medical Group: Deventer Ziekenhuis, Postbus 5001, 7400 GC Deventer, 1999.
 54. <http://www.deartsvanstraks.nl>. 2003.
 55. Splinter T. Van bevoegd naar bekwaam. Oratie. Rotterdam, 2003.
 56. Barrows HS, Bennett K. The diagnostic (problem solving) skill of the neurologist. Experimental studies and their implications for neurological training. *Arch Neurol* 1972; 26:273-7.
 57. Stam J. Meer dan gezond verstand. Oratie. Amsterdam, 1993.
 58. Bennett KJ, Sackett DL, Haynes RB, Neufeld VR, Tugwell P, Roberts R. A controlled trial of teaching critical appraisal of the clinical literature to medical students. *Jama* 1987; 257:2451-4.
 59. Ebbert JO, Montori VM, Schultz HJ. The journal club in postgraduate medical education: a systematic review. *Med Teach* 2001; 23:455-461.
 60. Linzer M, Brown JT, Frazier LM, DeLong ER, Siegel WC. Impact of a medical journal club on house-staff reading habits, knowledge, and critical appraisal skills. A randomized control trial. *Jama* 1988; 260:2537-41.

- predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-6.
47. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359:572-7.
 48. Zheng P-P, Luider TM, Pieters R, Avezaat C, Sillevs Smitt P, Kros JM. Identification of tumor-related proteins in cerebrospinal fluid, American Association for Cancer Research, 93rd annual meeting, San Francisco, 2002.
 49. Zheng P-P, Sieuwerts AM, Sillevs Smitt P, Luider TM, Kros JM. The expression of caldesmon mRNA isoforms in proliferated microvasculature of glioblastoma, American Association for Cancer Research, 94th annual meeting, Toronto, 2003.
 50. Sillevs Smitt P, Driesse MJ, Wolbers J, Kros JM, Bout A, Avezaat C. Treatment of relapsed malignant glioma with an adenoviral vector containing the herpes simplex thymidine kinase gene followed by ganciclovir. *Molecular Therapy* 2003; In Press.
 51. Nanda D, Vogels R, Havenga M, Avezaat C, Bout A, Sillevs Smitt P. Treatment of malignant gliomas with a replicating adenoviral vector expressing Herpes simplex virus-thymidine kinase. *Cancer Res* 2001; 61:8743-8750.
 52. Nanda D, de Jong M, Vogels R, et al. Imaging expression of adenoviral HSV1-tk suicide gene transfer using the nucleoside analogue FIRU. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:939-47.
 53. Maljers J. Het nieuwe Deventer ziekenhuis: vraaggestuurd in zorg, bouw en organisatie. Plexus Medical Group: Deventer Ziekenhuis, Postbus 5001, 7400 GC Deventer, 1999.
 54. <http://www.deartsvanstraks.nl>. 2003.
 55. Splinter T. Van bevoegd naar bekwaam. Oratie. Rotterdam, 2003.
 56. Barrows HS, Bennett K. The diagnostic (problem solving) skill of the neurologist. Experimental studies and their implications for neurological training. *Arch Neurol* 1972; 26:273-7.
 57. Stam J. Meer dan gezond verstand. Oratie. Amsterdam, 1993.
 58. Bennett KJ, Sackett DL, Haynes RB, Neufeld VR, Tugwell P, Roberts R. A controlled trial of teaching critical appraisal of the clinical literature to medical students. *Jama* 1987; 257:2451-4.
 59. Ebbert JO, Montori VM, Schultz HJ. The journal club in postgraduate medical education: a systematic review. *Med Teach* 2001; 23:455-461.
 60. Linzer M, Brown JT, Frazier LM, DeLong ER, Siegel WC. Impact of a medical journal club on house-staff reading habits, knowledge, and critical appraisal skills. A randomized control trial. *Jama* 1988; 260:2537-41.