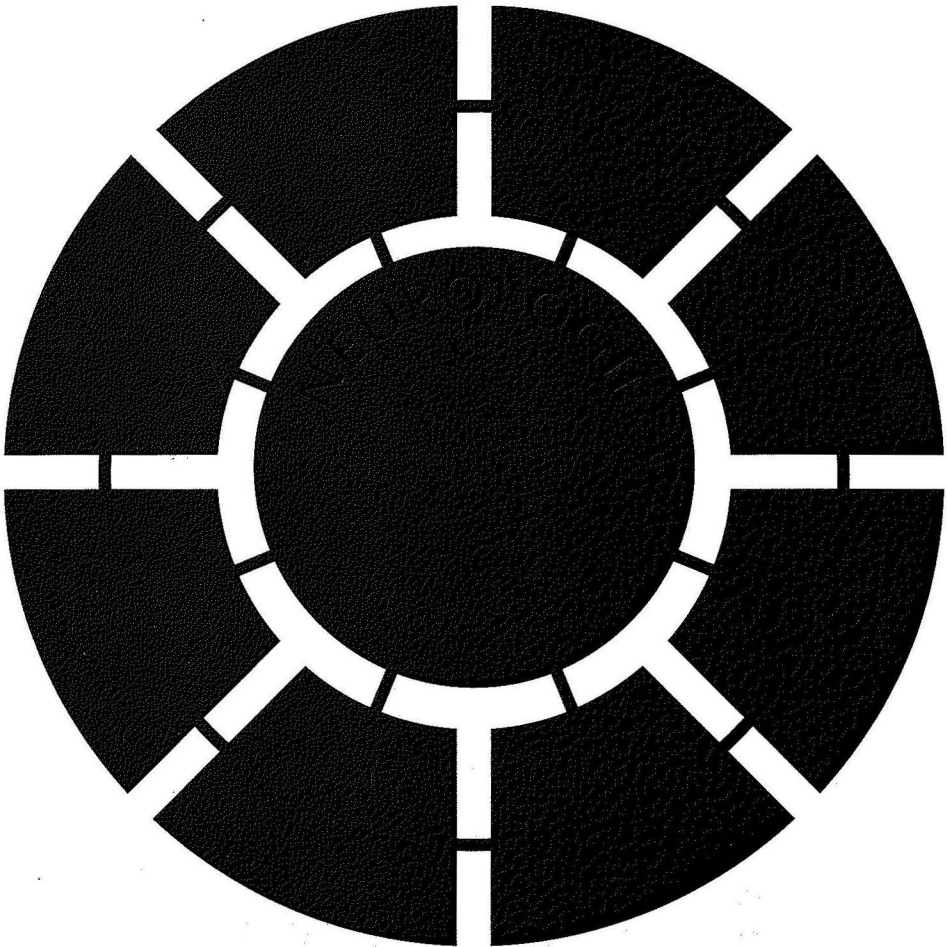


OVER PATIENTGEBONDEN ONDERZOEK IN DE NEUROLOGIE

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van gewoon hoogleraar in de
Neurologie aan de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op donderdag 10 oktober 1991 door
Dr. F.G.A. van der Meché*

OVER PATIENTGEBONDEN ONDERZOEK IN DE NEUROLOGIE



Dr. F.G.A. van der Meché

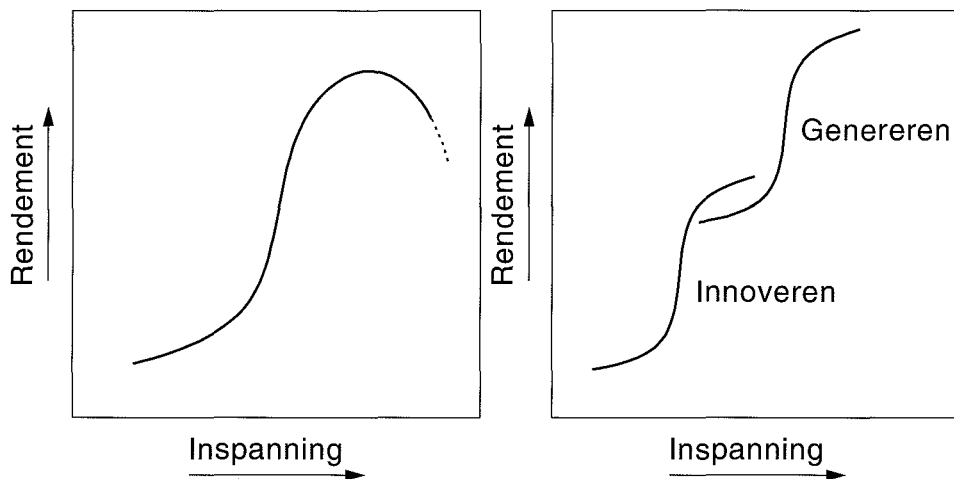
Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde gasten,

In 1980 bemerkte een jongeman, terwijl hij 's avonds op de bank zat, dat zijn vingers wat begonnen te trillen. De daaropvolgende vier weken raakte hij in toenemende mate verlamd. Uiteindelijk kon hij zijn ledematen in het geheel niet meer bewegen. Ademhalen kon hij nog wel steeds zelf, zodat gelukkig kunstmatige beademing niet noodzakelijk werd. In deze ongelukkige omstandigheden verbleef hij vervolgens gedurende maanden.

Elk patiëntgebonden onderzoek begint bij het klinisch onderzoek van de patiënt. Zo ook hier in mijn bespreking van wetenschappelijk onderzoek in de Neurologie. Ik zal u meenemen in de ontwikkeling van een onderzoek, waarin door samenwerking binnen en buiten de afdeling Neurologie en ook buiten ons ziekenhuis en onze universiteit, een resultaat kon worden bereikt, waarvoor internationale erkenning werd verkregen en dat geleid heeft tot een nieuwe behandeling van patiënten met ernstige verlammingssverschijnselen. Deze tienjarige ontwikkeling zal ik u niet alleen schetsen om te laten zien met hoeveel plezier wij dat gedaan hebben. De reden dat ik u deze ontwikkeling wil laten meemaken is, dat er ook uit kan worden gelezen hoe patiëntgebonden onderzoek zich in het algemeen kan ontwikkelen binnen de Neurologie; wat voor keuzes er in bepaalde stadia gemaakt moeten worden en wat voor eisen het stelt aan de organisatie. Daar kan direct aan worden gekoppeld, hoe de samenwerking met andere instituten, binnen en buiten onze universiteit, door ons, de Neurologie kan worden bevorderd en welke opstelling van andere instituten nodig is om zo'n samenwerking gestalte te geven.

De achterliggende gedachte van mijn betoog zal zijn, dat wetenschappelijk onderzoek in toenemende mate wordt beoordeeld als een productieproces met een bepaalde opbrengst, voornamelijk in de vorm van publikaties. Daarom kan een onderzoekslijn ook bekeken worden zoals elke andere produktielijn.



Figuur 1

Uit de linker figuur van afbeelding 1 kan worden gelezen, dat een bepaald produkt na een aanloophase een snel toenemend rendement heeft om vervolgens weer terug te vallen, ondanks toegenomen inspanning. Voordat de terugval begint moet een strategische beslissing genomen worden. Moet er verder geïnnoveerd worden binnen dezelfde wijze van onderzoek, of moet er nieuwe aanpak gegenereerd worden. Door op tijd dergelijke keuzes te maken kan in totaal de productie op peil gehouden worden of zelfs verbeteren, zoals te zien is in de rechter figuur. Deze figuren zijn, zij het met modificaties, ontleend aan het boek: “Speel nooit een uitwedstrijd” van Pieter Winsemius.¹ Terugvertaald naar het patiëntgebonden onderzoek betekent dit, dat juist op het moment dat het onderzoek goed loopt de volgende fase gepland moet worden: verdieping en verbreding van het huidige onderzoek of met ongeveer

dezelfde techniek een ander onderzoek opstarten. Het instituut Neurologie staat juist op dit moment voor dergelijke keuzes.

Terug naar onze patiënt. Bij klinisch neurologisch onderzoek wordt een totale slappe verlamming van de ledematen gevonden; de ademhalingsspieren zijn verzwakt, maar nog sterk genoeg om de ademhaling in stand te houden. Aan het gelaat wordt slechts lichte zwakte gevonden. Dan volgt het onderzoek van de reflexen. Bij de spierrekkingsreflex wordt de spier kortdurend gerekt door een slag met de reflexhamer op de pees. De in de spier opgewekte activiteit gaat naar het ruggemerg, daar worden de motorische zenuwcellen geactiveerd en een elektrisch signaal (de actiepotentiaal) gaat via de uitlopers (de motorische zenuwvezels) naar de spiercellen waarna deze samentrekken. Deze reflexen verdwijnen wanneer de zenuwen tussen ruggemerg en spier worden beschadigd. Bij onze patiënt werden in armen en benen geen reflexen meer aangetroffen.

Met deze klinische gegevens in de hand tracht de neuroloog tot een lokalisatie-diagnose te komen. Zit de aandoening perifeer, in de spieren of de zenuwen, of zit de afwijking centraal b.v. in het ruggemerg, hersenstam, de kleine of grote hersenen? Op grond van de zojuist vermelde gegevens zal elke neuroloog concluderen dat de aandoening bij deze patiënt gelokaliseerd moet zijn in de perifere zenuwen. In neurologische termen heeft de patiënt een polyneuropathie. Nadat we op deze wijze het letsel gelokaliseerd hebben, moet de volgende vraag gesteld worden, namelijk: “Wat is de oorzaak van het letsel”?; we richten ons daarmee op de pathogenetische diagnose. Op grond van de bestaande kennis over de relatie tussen het klinische beloop en de microscopische beelden van de zenuwen komt bij deze patiënt ontsteking van de zenuwen het meest in aanmerking. Door de ontsteking wordt de vettige, isolerende laag, de myeline, rond de zenuwvezels afgebroken, zogenaamde demyelinisatie.

De gehele afstand vanaf het ruggemerg tot aan b.v. de voetspieren wordt overbrugd door één uitloper van de motorische zenuwcel. Deze cellen en

met name hun uitlopers zijn dus soms meer dan één meter lang. Over deze vezels loopt een elektrisch signaal van de zenuwcel naar de spiercellen om deze te activeren. Wanneer over dit lange traject ergens op één plaats de isolerende substantie beschadigd wordt, is de voortgeleiding van de elektrische prikkels geblokkeerd. De spier wordt niet meer geactiveerd en de verlamming is een feit. Bij patiënten kunnen de zenuwen fysiologisch onderzocht worden. Hierbij worden aan de zenuwen elektrische prikkels toegediend en wordt verderop in de zenuw of in de bijbehorende spier het resultaat gemeten. Hierdoor kan onderscheid gemaakt worden tussen schade aan de isolerende substantie, de myeline, of aan de zenuwvezels zelf, de axonen. Door dit klinisch neurofysiologisch onderzoek wordt de klinische lokalisatorische diagnose dus verder gepreciseerd. Luidt de conclusie demyeliniserende polyneuropathie, dan geeft dit sterke steun aan de gedachte dat de achterliggende oorzaak, de pathogenese van de polyneuropathie, een ontstekingsreactie is. Door bloedonderzoek en onderzoek van het ruggemergvocht, een heldere kleurloze vloeistof die rond ruggemerg en hersenen circuleert, kunnen andere oorzaken verder afdoende worden uitgesloten. Bij de jonge, ernstig verlamde patiënt bleek er sprake van zo'n demyeliniserende polyneuropathie op basis van een ontsteking. De reden waarom een dergelijke ontstekingsreactie ontstaat is onduidelijk. Wel is al lang bekend dat er een chronische vorm bestaat en een subacute vorm; de laatste leidt binnen dagen tot enkele weken tot een dieptepunt, waarna in de loop van maanden herstel gaat optreden. Deze subacute vorm wordt het Guillain-Barré-syndroom genoemd naar twee Franse neurologen die in 1916 ook enkele belangrijke veranderingen in het ruggemergvocht beschreven.²

In Nederland worden enkele honderden mensen per jaar in volle gezondheid overvallen door deze ernstige aandoening. Meer dan 20% moet op het dieptepunt worden beademd en 5% overlijdt in deze fase. Het herstel in de loop van maanden tot jaren is aanzienlijk, toch blijft 15% gehandicapt en houden velen hinderlijke klachten. Voldoende redenen om deze aandoening

adequaat te willen bestrijden.

Ontstekingen kunnen, wanneer zij een schadelijk effect op het lichaam hebben, worden geremd o.a. door stoffen afgeleid van bijnierschors hormoon, corticosteroiden. Patiënten met een chronische vorm bleken daar soms op te verbeteren,³ Guillain-Barré-patiënten echter niet.⁴ In die tijd werd in de wereld ook geëxperimenteerd met plasma-uitwisseling. Hierbij wordt, vergelijkbaar met het systeem van de kunstnier, bloed uit het lichaam door een machine geleid die de bloedcellen van het plasma scheidt. Het plasma wordt verwijderd en aan de cellen wordt een vervangvloeistof toegevoegd voordat ze weer terugstromen naar het lichaam. Dit was in ons ziekenhuis destijds praktisch lastig uitvoerbaar. Er leek echter een alternatief mogelijk door een parallel te trekken met een hematologische aandoening, namelijk de idiopathische trombocytopenische purpura. Hierbij worden de bloedplaatjes afgebroken, wat aanleiding geeft tot een verhoogde bloedingsneiging. Bij deze aandoening was bij toeval gebleken, dat door het geven van hoge doses menselijke afweerstoffen, immuno-globulinen, de aandoening vaak goed was te bestrijden.⁵ Toegepast bij onze patiënt bleek deze behandeling uiterst effectief. Na één week kon hij zijn ledematen weer enigszins gebruiken en met herhaalde infusies is hij een normaal functionerend mens geworden.

Als een totaal verlamde patiënt door een bepaalde behandeling zo snel gaat herstellen dan vraagt dit om nader onderzoek. De vraag dringt zich op of deze behandeling echt effectief is of dat we getuigen waren van een dramatisch placebo-effect. Verder wilden we beter weten wat de oorzaak van de ziekte is en wat zich afspeelt binnen in de zenuwen. Met andere woorden ik heb u deelgenoot gemaakt van de eerste stap in een onderzoek: het ontstaan van een idee, hier de mogelijkheid van een nieuwe therapie: hoge doses immunoglobulinen bij Guillain-Barré-patiënten.

Ik heb uitvoerig stilgestaan bij de twee stappen in de neurologische diagnostiek: de lokalisatie en de pathogenese. Ik heb dit niet alleen gedaan omdat dit de basis is waarop elke neuroloog werkt, maar ook omdat daaruit de ontwikkeling van neurologisch wetenschappelijk onderzoek beter kan worden begrepen. Tot het einde van de vorige eeuw lag de nadruk op het inventariseren van klinische verschijnselen met pogingen tot lokaliseren; de Neurologie was voornamelijk beschrijvend. De vondst van de reflexen in 1875 heeft zeker bijgedragen tot een beter begrip van motorische stoornissen.⁶ Doordat reflexen verdwijnen wanneer de perifere zenuw onderbroken wordt en meestal juist levendiger worden wanneer er beschadigingen optreden in het centrale zenuwstelsel, werd het op eenvoudige wijze mogelijk tussen beide lokalisaties te differentiëren. Het heeft vervolgens tot 1880 geduurd, voordat, wat wij nu kennen als het Guillain-Barré-syndroom, eenduidig werd gelokaliseerd in de perifere zenuw,⁷ 46 jaar nadat de eerste beschrijving had plaatsgevonden.⁸

In het algemeen kan gesteld worden dat in de eerste decennia van deze eeuw een goede lokalisatie mogelijk was tussen afwijkingen in het perifere en in het centrale zenuwstelsel. Binnen het centrale zenuwstelsel zelf ligt dat wat meer complex vanwege de ingewikkeldere structuren en de grote klinische diversiteit van de functiestoornissen. Als we nagaan welke disciplines de neuroloog behulpzaam zijn geweest om in dit lokalisatorische probleem helderheid te verschaffen dan zijn het vooral de Anatomie, Fysiologie en Pathologie geweest, ofschoon de laatste ook steeds bijgedragen heeft aan de studie van de oorzaken van de stoornissen. De kennis aangedragen door deze vakgebieden heeft ertoe geleid, dat staande aan de onderzoekbank de neuroloog aan de hand van de klinische bevindingen een goede inschatting kan maken waar het probleem zich in de hersenen bevindt.

Voor die aanwezigen die niet gewend zijn te denken over de bouw en de functie van het zenuwstelsel, maak ik even een kleine zijstap om te vertellen hoe men globaal kan denken over dit uitermate complexe orgaan. Het zenuwstelsel is het analyse- en besturingsorgaan van het lichaam. Het

analyseert de behoeften van het lichaam via diverse informatiekanalen; het ontvangt informatie uit de buitenwereld via de zintuigen; integreert beide informatiestromen en besluit al of niet tot actie in de vorm van gedrag. In primitieve vorm is dit mogelijk met alleen de hersenstam, gelegen in de schedel en het ruggemerg. Op dit niveau ligt de basis voor lopen, ademen, slaap- en waakgedrag, kauwen en slikken, maar ook voor positieve en negatieve gevoelens, seksualiteit, honger en dorst, belangrijke factoren voor motivatie tot gedrag. Primitieve diersoorten moeten het soms doen met een dergelijk zenuwstelsel; alle informatie uit lichaam en buitenwereld wordt ter plekke verwerkt en leidt tot stereotiep min of meer reflexmatig motorisch gedrag. In de loop van de evolutie werden steeds hogere eisen gesteld aan het zenuwstelsel. Om de snelheid van informatieverwerking op te voeren om zo snel mogelijk te kunnen reageren op complexe situaties is een parallelle informatieverwerking ontstaan. Er bestaan tenminste drie parallelle systemen, die gelijktijdig verschillende informatiestromen kunnen analyseren. De eerste is gelegen in de achterste helft van de grote hersenen; daar wordt zeer gedetailleerd de buitenwereld geanalyseerd door middel van zien, horen en voelen. Aan de binnenzijde van de grote hersenen worden gelijktijdig de behoeften van het lichaam of wellicht meer “de persoon” bepaald, b.v. veiligheid in sociale relaties. De informatie komt uit het lichaam, o.a. via ruggemerg en hersenstam en uit de ervaringen in de buitenwereld. Het derde parallelle systeem betreft de kleine hersenen, het rekencentrum voor het maken van bewegingen. Het bepaalt na opdracht uit de grote hersenen hoe bewegingen worden uitgevoerd op basis van een informatiestroom uit o.a. de spieren en het evenwichtsorgaan. Deze drie parallelle systemen hebben sterke verbindingen met het overkoepelende integratiesysteem, dat voorin in de grote hersenen ligt. Hier wordt interne motivatie gekoppeld aan externe mogelijkheden en vindt besluitvorming plaats. Dit kan vervolgens leiden tot opdrachten en dus motorisch gedrag. In het klinisch neurologisch onderzoek gebruiken wij dergelijke anatomische en fysiologische kennis om deze systemen als het ware door te meten.

Voortbouwend op deze kennis -en daarmee keer ik terug naar de ontwikkeling van het onderzoek- is in de kliniek het klinisch neurofysiologisch onderzoek en de Neuroradiologie tot ontwikkeling gekomen. Door middel van deze technische onderzoeken kan bij iedere patiënt de lokalisatie van de afwijkingen verder worden gepreciseerd. Een belangrijke fysiologische techniek voor het perifere zenuwstelsel is, zoals reeds opgemerkt, het elektrisch onderzoek van zenuwen en spieren, afgekort het EMG. Deze methodiek vormt een onderdeel van de Klinische Neurofysiologie waarvan b.v. ook het EEG en zogenaamde evoked potentials deel uitmaken. Het EMG wordt ook wel het verlengstuk van de reflexhamer genoemd. Het duidt aan dat dergelijk onderzoek in directe relatie met het klinisch neurologisch onderzoek moet gebeuren om tot afgewogen conclusies te komen. In vele landen, waaronder de Verenigde Staten, Engeland en Duitsland wordt daarom de Klinische Neurofysiologie -ook in vele academische centra- bedreven door klinisch werkzame neurologen met speciale fysiologische belangstelling. In Nederland wordt veelal gestreefd naar het full-time uitoefenen van het neurofysiologisch onderzoek. De interactie rond de patiënt tussen klinische bevindingen en technisch onderzoek zou hierdoor kunnen verschraken. De organisatie in onze kliniek, waarbij de Klinische Neurofysiologie als een subafdeling is geïntegreerd binnen de Neurologie, is een tussenoplossing. Het biedt de mogelijkheid om in goede samenwerking de klinisch neurofysiologische methoden optimaal te benutten bij het nader preciseren van diverse klinische beelden.

Voor het lokaliseren van afwijkingen in het centrale zenuwstelsel heeft de ontwikkeling van de Neuroradiologie tot een ware revolutie geleid. Door de toepassing van computertechnologie op röntgenonderzoek werd het mogelijk doorsneden door de hersenen zichtbaar te maken, de zogenaamde computertomografische scan of kortweg CT-scan. Recentelijk werd het mogelijk om dezelfde technieken toe te passen op elektromagnetische veranderingen in het lichaam, opgewekt door zeer sterke elektromagnetische velden; daarmee werd “magnetic resonance imaging” (MRI) een feit. Op

deze MRI-scans blijft vrijwel geen onderdeel van het zenuwstelsel onopgemerkt en kan ook steeds beter de aard van de stoornissen worden bepaald.

Vanaf het einde van de vorige eeuw, toen de eerste duidelijke scheiding ontstond tussen stoornissen van het perifere en centrale zenuwstelsel tot nu toe, is de lokalisatorische diagnostiek verregaand geperfectioneerd. Daarmee is ook de klinische werksituatie en de daaraan gekoppelde wetenschappelijke belangstelling van de neuroloog ingrijpend veranderd. Doordat het lokalisatieprobleem in grote lijnen is opgelost, zijn we ons als beroepsgroep steeds meer gaan richten op de pathogenetische achtergronden van ziektebeelden om te komen tot effectievere therapeutische mogelijkheden. Globale indicaties van de pathogenese van een ziektebeeld worden meestal al gegeven door de anamnese, onderzoek en technisch onderzoek. Bij de verlamde jongeman, de patiënt waarnaar ik nog een kort moment terugga, waren het beloop van de ziekte, in combinatie met de bevindingen bij onderzoek al sterk suggestief voor een ontstekingsachtige polyneuropathie; technisch onderzoek ondersteunde dat. Een dergelijke, oppervlakkige pathogenetische diagnose is echter zeer beperkt. Het leert ons weinig over de oorzakelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan het ziektebeeld. Juist die verdere verdieping van de kennis geeft idealiter de basis waarop nieuwe therapeutische mogelijkheden worden beproefd.

Zoals elk orgaansysteem wordt ook het perifere en centrale zenuwstelsel door een beperkt aantal pathologische processen bedreigd. Dit heeft ertoe geleid, dat mondiaal de Neurologie zich is gaan begeven op een aantal pathogenetisch georiënteerde onderzoeksgebieden; genoemd kunnen worden o.a. Neurogenetica, Neuro-immunologie, Neurochemie, het Neurovasculaire en Neuro-oncologische onderzoek.

Hoe is nu het onderzoek verlopen bij de Guillain-Barré-patiënten, nadat het idee was opgekomen dat een hoge dosis immunoglobulinen een goede

behandeling zou kunnen zijn? In de eerste fase werd een oriënterende studie gedaan naar het effect van immunoglobulinen bij een klein aantal patiënten (tabel).

ONTWIKKELING PATIENTGEBONDEN ONDERZOEK

- FASE 1 - idee + oriënterende fase therapeutisch onderzoek
 - inventarisatie klinisch en paraklinisch onderzoek
- FASE 2 - formele klinische trial voor nieuwe therapie
 - sterke uitbreiding klinische en paraklinische kennis
- FASE 3 - klinische trials worden groter
 - minder uitbreiding klinische en paraklinische kennis
 - vraag naar meer basale kennis
- FASE 4 - basale research naar mechanismen en mogelijke therapieën
- FASE 5 - toepassing van nieuw ontwikkelde mogelijkheden in de kliniek

Tabel.

De resultaten varieerden in de individuele patiënten van verbluffend tot mogelijk niets.⁹ Dit resultaat kwam sterk overeen met de beschrijving van de effecten van plasma-uitwisseling. Uit de resultaten van een Noord-Amerikaanse plasma-uitwisselingstrial bij Guillain-Barré-patiënten bleek deze behandeling een evidente verbetering in het beloop van de aandoening te brengen. Patiënten hadden minder kunstmatige beademing nodig, herstelden sneller, konden ongeveer een maand eerder weer zelfstandig lopen en de rest-invaliditeit gemeten na zes maanden was minder in de behandelde groep.¹⁰

Omdat plasma-uitwisseling echter zo'n ingrijpende behandeling is -zoals u zich herinnert vanuit het begin moet daarvoor bloed via een machine geleid worden om het plasma te verwijderen- en omdat plasma-uitwisseling lang niet in alle ziekenhuizen beschikbaar is, besloten wij dat het belangrijk was

om deze behandeling te vergelijken met immunoglobulinentoediening. Zelfs als immunoglobulinentoediening niet beter, maar tenminste even effectief was zou het de voorkeur verdienen boven plasma-uitwisseling omdat patiënten dan overal en zonder problemen behandeld zouden kunnen worden.

Consequentie van onze keuze was, dat in Nederland toen eerst plasma-uitwisseling als standaardbehandeling bij het Guillain-Barré-syndroom moest worden ingevoerd. Het is te danken aan de goede samenwerking met de vele neurologen in den lande, dat wij eind 1986 dit onderzoek konden starten met 16 grote neurologische centra; het begin van de tweede fase van het onderzoek.

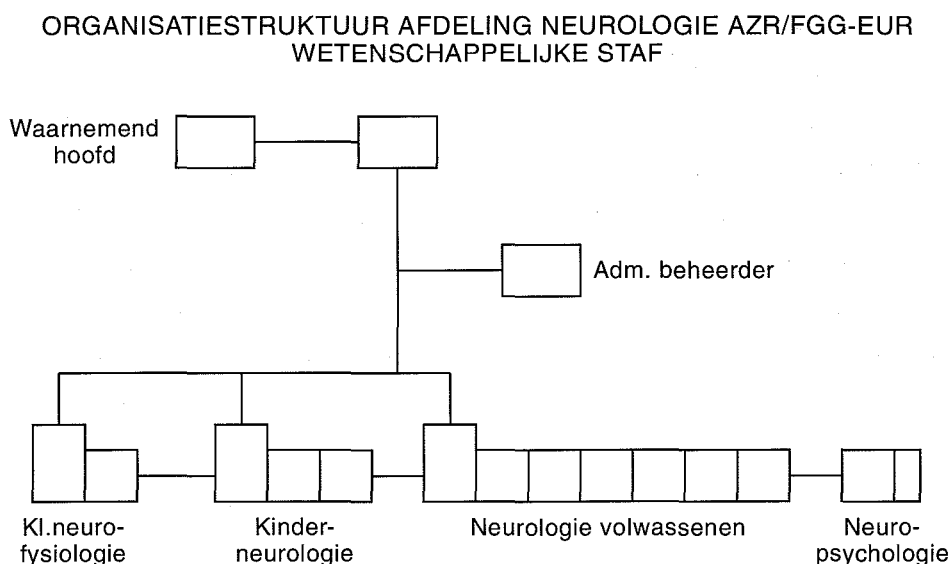
Tussen eind 1986 en begin 1990, ruim drie jaar, werden 150 Guillain-Barré-patiënten in het onderzoek opgenomen. Deze patiënten mochten niet meer in staat zijn om te lopen en moesten nog in een vroege fase van de ziekte zijn, namelijk binnen de eerste twee weken na het ontstaan. Met name in die fase is het ziekteproces nog actief en beïnvloedbaar. Al deze patiënten werden over een periode van zes maanden zeventienmaal lichamelijk onderzocht. Vijfmaal werd bloedonderzoek verricht, waarbij ook serum werd opgestuurd voor onderzoek uitgevoerd door het coördinerend centrum. Driemaal werd in de eerste maand een klinisch neurofysiologisch onderzoek gedaan om in staat te zijn de fysiologische afwijkingen in de zenuwen te relateren aan het klinisch beloop. Al deze gegevens werden in gedeelten opgestuurd naar het coördinatiecentrum. Als dit niet op tijd gebeurde werd het betreffende ziekenhuis eraan herinnerd. Alle ziekenhuizen werden regelmatig bezocht, zodat ontbrekende gegevens ook ter plekke konden worden verzameld. De gegevens werden, éénmaal op het coördinatiecentrum aangekomen, ingevoerd in de database en vervolgens op diverse manieren op invoerfouten gecontroleerd.

Ik noem u deze routine van dit multicenter-onderzoek niet om aan te tonen dat het bijzonder is in deze trial. Ik bespreek het, omdat het consequent en adequaat verzamelen en verwerken van gegevens noodzaak is voor elk kleiner en groter patiëntgebonden onderzoek. De organisatie hiervan vereist een expertise die bij de meeste beginnende onderzoekers niet aanwezig is. Daarom dient hierin voorzien te worden in de vorm van structurele ondersteuning binnen de directe werkomgeving van de onderzoeker; later kom ik daar nog op terug.

Deze landelijke Guillain-Barré-studie kon na 150 patiënten met een positief resultaat worden afgesloten. Immunoglobulinen bleken zelfs beter dan plasma-uitwisseling. In de immunoglobulinengroep herstelden patiënten sneller en was er nog minder kunstmatige beademing nodig. Ze konden gemiddeld enkele weken eerder lopen en dus het ziekenhuis eerder verlaten. Op korte termijn zullen deze resultaten worden gepubliceerd en daarmee deze nieuwe behandeling tot een feit maken.¹¹

In dezelfde onderzoekfase werd getracht meer van de achtergronden van deze ziekte te ontrafelen. Bekend was dat in 70% van de patiënten een infectie voorafging aan het ontstaan van het Guillain-Barré-syndroom. Verder was bekend dat het menselijk afweersysteem, het immuunsysteem, erbij betrokken was. We hebben gepoogd een synthese tot stand te brengen tussen deze voorafgaande infectie en de immunologische reactie. In dit onderzoek is dat voor het eerst gelukt, zij het ten dele. Een deel van de patiënten bleek een infectie met de darmbacterie *Campylobacter jejuni* et *coli* te hebben doorgemaakt, zij hadden namelijk antistoffen tegen deze bacterie in het bloed. Ook bleek een deel van de patiënten antistoffen te hebben gemaakt tegen de zenuw, tegen het ganglioside GM₁. Een deel van de patiënten had beide factoren. Aangetoond kon worden dat bij een belangrijk deel van deze patiënten de GM₁-antistoffen kruisreageerden met bepaalde *Campylobacter* stammen, maar niet met andere darmbacteriën. Een aantrekkelijke redenering is, dat de *Campylobacter*-bacterie als

De eerste fase, klinisch onderzoek op beperkte schaal, was geheel gebaseerd op de inbreng van de eigen afdeling en kon gedragen worden door de eigen formatie. In het organogram ziet u de opbouw van de wetenschappelijke staf van de Neurologie (figuur 2).



In één oogopslag kunt u zien dat de afdeling klinisch georiënteerd is. Klinische Neurofysiologie, Kinderneurologie, Neurologie voor volwassenen

en Neuropsychologie. Binnen deze bezetting zijn wij de laatste jaren in staat geweest goed patiëntgebonden onderzoek te organiseren op lokale, nationale en internationale schaal met goede wetenschappelijke resultaten, die toepasbaar waren in de kliniek en die de behandeling voor grote groepen patiënten hebben verbeterd.

Vanaf eind zeventiger jaren is het patiëntgebonden onderzoek op grotere schaal binnen onze afdeling van start gegaan. Genoemd kunnen worden in het kader van het neurovasculaire onderzoek de studies naar cerebrale ischemie en subarachnoïdale bloedingen. In het kader van het neuromusculaire onderzoek de studies van erfelijke myopathiën en de hier besproken immunologisch bepaalde polyneuropathiën. Onderzoek naar ziekten samenhangend met ontwikkeling en veroudering heeft zich vooral gericht op epilepsie, de ziekte van Parkinson en in toenemende mate op dementie. Gezien de nog relatief korte duur van deze onderzoeken hebben deze zich vooral in de tweede fase bevonden (tabel pag. 14).

Een fase, gekenmerkt door onderzoek van grote groepen patiënten volgens vaste protocollen, gebaseerd op beschikbare methoden, meestal in samenwerking met andere klinieken. Hiermee kan in relatief korte tijd met relatief makkelijk beschikbare middelen veel worden bereikt en dus ook gepubliceerd. Nog steeds hebben deze onderzoeklijnen een goed rendement, maar nu al moeten keuzes gemaakt worden hoe verder te gaan. Nieuwe technische mogelijkheden genereren en daarmee het huidige onderzoek verbreden en verdiepen, of met dezelfde, eventueel wat geïnnoveerde techniek een ander onderzoek opstarten (figuur 1 pag. 6).

In het Guillain-Barré-onderzoek betekent verbreding en verdieping, dat we een nieuwe trial moeten opstarten met een nieuwe potentiële therapie. Door de effectiviteit van de immunoglobulinen wordt echter een deel van het therapeutisch potentieel afgeroomd. Voor een nieuwe therapie moet daarom de verwachting wat lager gespannen zijn. Dat vertaalt zich methodologisch in de noodzaak veel meer patiënten in een onderzoek op te nemen. Om die reden zal de volgende trial waarschijnlijk internationaal georganiseerd

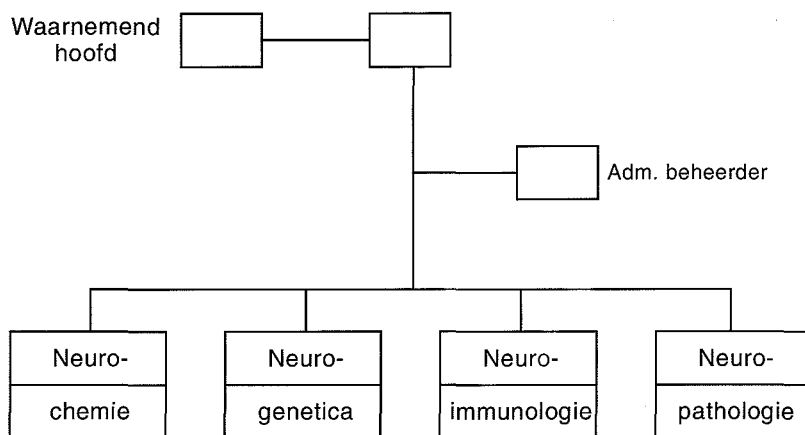
moeten worden. Hierdoor moet de opzet eenvoudiger zijn en wordt derhalve ook de nevenopbrengst uit parallel onderzoek van klinische gegevens geringer. Meer moeite voor minder publikaties (tabel pag.14 Fase 3). Om dat effect op te vangen, zou het derhalve samen moeten gaan met diepgaander pathogenetisch onderzoek. De pathogenetische bevindingen uit het lopende Guillain-Barré-onderzoek met betrekking tot infecties en immuunreacties geven daar alle aanleiding toe. Door dus ook nadruk te leggen op de pathogenetische studies, in het algemeen meer laboratoriumgebonden, naast puur klinische studies kan de wetenschappelijke opbrengst veilig worden gesteld.

Het alternatief zou zijn het Guillain-Barré-syndroom als “uitgeput” te beschouwen en uit te gaan zien naar een nieuwe bron, gebruikmakend van dezelfde strategie als gebruikt in het Guillain-Barré-onderzoek. Bijvoorbeeld het starten van een trial met immunoglobulinen bij myasthenia gravis, ook een ziekte die gepaard gaat met zwakte, waarbij immunoglobulinen een plaats lijken te hebben. In het kader van het Guillain-Barré-syndroom hebben we gekozen voor de verticale lijn, uitbreiding van het onderzoek met behulp van meer diepgaander laboratoriumtechnieken.

Wat voor eisen stelt dit aan een neurologische afdeling? Er zijn twee principiële keuzes mogelijk om onderzoek te verdiepen. De meest voor de hand liggende vorm is het zelf te doen als afdeling. De afdeling zal dan moeten uitgroeien tot een “neuroscience center” (figuur 3 pag.20).

Door laboratoria op te zetten en b.v. immunologen aan te trekken binnen de afdeling ontstaat een afdelingspoot waar klinisch en basaal neuro-immunologisch onderzoek wordt gedaan. Hetzelfde zou gelden voor de Neurogenetica, Neurochemie en elk ander onderzoeksveld dat we willen betreden. Dit is de situatie in veel grote Amerikaanse instituten. Stafleden hebben hun eigen laboratorium met eigen personeel, veelal met extramurale financiering. Ook binnen onze eigen faculteit zijn er klinische instituten met

ORGANISATIESTRUKTUUR PATIENTGEBONDEN ONDERZOEK 'NEUROSCIENCE CENTER'



Figuur 3.

uitgebreide laboratorium-faciliteiten. Kliniek en laboratoriumonderzoek sluiten daar naadloos op elkaar aan. Het voordeel hiervan is onafhankelijkheid en een infrastructuur op basis waarvan gemakkelijker extramuraal geld wordt aangetrokken. Nadeel is, dat de structuur van het onderzoek sterk bepaald wordt door de bestaande laboratoriumfaciliteiten en de flexibiliteit wordt beperkt als een onderzoekslijn minder produktief wordt. Binnen het instituut Neurologie is in het verleden steeds gekozen voor een klinische basis. Dit betekent dat verdieping van het onderzoek niet tot stand kan komen binnen de afdeling zelf; de formatie van de wetenschappelijke staf en de infrastructuur in het algemeen is daarvoor te beperkt. Verdieping van het onderzoek zal plaats moeten vinden in samenwerking met andere instituten. Binnen deze faculteit zijn instituten ontstaan die zich specifiek bezighouden met bepaalde pathogenetische onderzoeksvelden, b.v. Biochemie, Immunologie en Genetica. In deze instituten is de infrastructuur om bepaalde ziekteprocessen te analyseren geconcentreerd, veelal gebaseerd op speciale technieken.

In de matrixstructuur van figuur 4 is aangegeven hoe op de snijpunten van

de verticale “klinische of orgaangebonden” lijnen en de horizontale lijnen van instituten gespecialiseerd in een bepaald “pathogenetisch” onderzoeksveld samenwerking kan ontstaan. Door die samenwerking op de snijpunten is het mogelijk gestalte te geven aan patiëntgebonden onderzoek op terreinen als Neurochemie, Neurogenetica, Neuro-immunologie, Neuro-epidemiologie etc. Voor elk van beide partijen afzonderlijk, hetzij klinisch-orgaangebonden, hetzij pathogenetisch georiënteerd, is de inhoudelijke basis te beperkt. Ofschoon een dergelijk schema vanzelfsprekend lijkt, zijn er een aantal randvoorwaarden die een goede uitwerking moeten waarborgen. Zo moet er vanuit de Neurologie een goede klinische basis zijn, met name een voldoende aantal goed gedocumenteerde patiënten op grond waarvan aan de “pathogenetische” instituten een vraag gesteld wordt. Deze instituten zullen ook enige ruimte moeten hebben om op deze vragen in te kunnen gaan. Ook andersom geldt, dat indien de “pathogenetisch” georiënteerde instituten via hun onderzoek vragen ontwikkelen met betrekking tot neurologische problemen wij dat open moeten kunnen benaderen. Neuroscience ontstaat in dit model van twee kanten: vanuit de klinische

ORGANISATIESTRUKTUUR PATIENTGEBONDEN ONDERZOEK NEUROLOGIE AZR/FGG-EUR

	Heelkunde	Interne	Neurologie	Psychiatrie	Etcetera
Biochemie			1		
Genetica			2		
Immunologie			3		
epidemiologie			4		
etcetera					

1 Neurochemie
 2 Neurogenetica
 3 Neuro-immunologie
 4 Neuro-epidemiologie

Figuur 4.

Neurologie in combinatie met “pathogenetisch” georiënteerde instituten. In de toekomst zal in toenemende mate deze symmetrie tot uiting kunnen komen door gezamenlijk extramurale subsidies aan te vragen, onderzoekers betaald uit deze subsidies functioneel bij beide instituten aan te stellen en daardoor hun publikaties aan beide even zwaar toe te rekenen, ook als de samenwerking geen officieel S-project betreft.

Een dergelijke “symmetrische” samenwerking is in wisselende mate ontstaan tussen de Neurologie en de vakgebieden Immunologie, Longfysiologie, Epidemiologie en Maatschappelijke Gezondheidszorg. Het streven zal zijn dergelijke samenwerkingsverbanden uit te bouwen, waarbij steeds de genoemde symmetrie een belangrijk uitgangspunt zal zijn.

Wat zijn hierbij de mogelijkheden van het instituut Neurologie om deze vorm van samenwerking verder gestalte te geven? Op de eerste plaats dient de interactie tussen de klinisch neurologen en de pathogenetische onderzoeksvelden bevorderd te worden. Hiervoor moet bij de stafvorming rekening gehouden worden met de wetenschappelijke ontwikkelingen van het moment. Bij de huidige versterking is met name gezocht naar neurologen die door hun specifieke ervaring de samenwerking met de genoemde onderzoeksvelden kunnen versterken en daardoor kunnen bijdragen aan de verdere ontwikkeling van samenwerking op neurovasculair, neuro-immunologisch en neurogenetisch gebied.

Op de tweede plaats moet een interne organisatie ontstaan die erop gericht is om puur klinisch onderzoek te bevorderen en te vergemakkelijken. Daarom is vanaf begin dit jaar gewerkt aan het opzetten van een “Centrum voor patiëntgebonden onderzoek in de Neurologie” (figuur 5).

De basis hiervan wordt gevormd door vanuit de vaste formatie plaatsen beschikbaar te maken voor medewerkers die de feitelijke organisatie van het onderzoek met betrekking tot het vinden van patiënten en het vergemakkelijken van het verzamelen van de gegevens ondersteunen en die de aanmaak, onderhoud en de bewerking van databases kunnen verzorgen.

```

graph TD
    WH[Waarnemend hoofd] --- V1[ ]
    V1 --- V2[ ]
    V2 --- AB[Adm. beheerder]
    V2 --- L1[ ]
    L1 --- V3[ ]
    L1 --- V4[Organisatie dbase management statistiek]
    L1 --- V5[ ]
    L1 --- V6[ ]
    V5 -.- G1[1e Geldstroom]
    V6 -.- G2[2e+3e Geldstroom]
  
```

Adviezen en uiteindelijke analyse door een statisticus zijn daarbij onontbeerlijk.

De definitieve vormgeving van dit centrum zal nog enige tijd vergen, maar het is plezierig, dat zowel de Faculteit als de Raad van Bestuur van het AZR zich steeds positief hebben opgesteld ten aanzien van deze plannen. In feite kon dan ook in juli van dit jaar de eerste aanzet gegeven worden.

23

bijdrage blijven leveren aan het klinisch wetenschappelijk onderzoek van onze faculteit, steeds met het uitgangspunt, dat alleen de gelijkwaardige samenwerking tussen klinisch-orgaangerichte instituten en meer fundamenteel pathogenetisch werkende instituten kan leiden tot de laatste twee fasen in het patiëntgebonden onderzoek: fundamenteel begrip van ziekten en de verdere ontwikkeling van therapie (tabel pag. 14 Fasen 4 en 5).

Het voorgaande ging over onderzoek; deels over feitelijk onderzoek van patiënten met het Guillain-Barré-syndroom, maar in belangrijkere mate over mijn visie op de organisatiestructuur van ons onderzoek in de toekomst. Dit past bij de groeiende nadruk op de managementtaken. De beheerder van een facultair instituut, tevens het hoofd van een grote klinische afdeling heeft als taak het leidinggeven aan een belangrijke groep mensen met als doel een optimale gezondheidszorg, optimaal onderwijs en optimaal wetenschappelijk onderzoek. Bij het laatste aspect heb ik langdurig stil gestaan. De eerste twee, optimale zorg voor onze patiënten en uitstekend onderwijs aan medische studenten en assistenten-in-opleiding tot neuroloog zijn echter zeker zo belangrijk.

In de gezondheidszorg staan ons nieuwe ontwikkelingen te wachten, o.a. ingegeven door een herstructurering van ons verzekeringssysteem. Binnen de afdeling zal de nieuwbouw van onze Intensive Care, waar we naar uitkijken, nog veel hoofdbrekens kosten. Hierna zal de voltooiing van de nieuwbouw van het Sophia Kinderziekenhuis belangrijke veranderingen geven. In het onderwijs is recentelijk een nieuw curriculum van start gegaan. Begin 1992 zullen nog colleges Neurologie oude stijl gegeven worden, waarna ook voor de Neurologie het blokonderwijs zal starten.

Al dergelijke veranderingen vragen een slagvaardige organisatie. Ik prijs mij gelukkig, dat de afdeling Neurologie gevormd wordt door mensen, die bereid zijn om mee te denken over en mee te werken aan veranderingen gericht op de toekomst en die daar ook verantwoordelijkheid voor willen dragen. Dat geldt voor de klinische staf, die ik erkentelijk ben dat zij mij zo

vloeiend accepteerden als de primus inter pares na mijn benoeming vanuit hun midden; dat geldt in bijzondere mate voor de hooggeleerde Busch, waarvoor ik je, Herman, graag speciaal wil bedanken. Evenzeer geldt deze positieve instelling de verpleegkundige staf, de paramedische medewerkers, de administrateur-beheerder en administratieve staf. Ik zal blijven bouwen op uw loyale samenwerking. Van mijn kant zal ik het als een taak zien u steeds houvast te geven door duidelijke uitgangspunten en beleidslijnen. Ik heb groot vertrouwen dat op deze wijze het neurologisch schip succesvol door woelige wateren van verandering kan worden geloodst.

In de zorg voor onze patiënten is het uiteindelijke resultaat niet alleen afhankelijk van onze eigen afdeling, maar ook van de samenwerking met vele andere klinische afdelingen. In het bijzonder noem ik hier de Neurochirurgie en Neuroradiologie. De goede persoonlijke contacten met collega Avezaat en zijn staf en met collega Tanghe vormen een wezenlijk onderdeel van ons dagelijks klinisch functioneren.

Tot slot een woord van dank.

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en het Bestuur van de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen dank ik voor mijn benoeming. Tevens wil ik hier de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam danken voor mijn benoeming tot hoofd van de klinische afdeling Neurologie. Ik zie uit naar een goede en prettige samenwerking met u allen, zoals ik die in de afgelopen maanden al heb mogen ervaren.

Bijzondere dank gaat uit naar mijn voorganger, de hooggeleerde Staal. Beste Arthur, jij hebt mij een rijke erfenis nagelaten. Een afdeling, jij noemt dat altijd een “tent”, die goed draait. Jij hebt mij ook veel meegegeven. Veel aspecten daarvan heb je zelf genoemd in je afscheidsrede. Het heeft alles van doen met attitude; attitude ten opzichte van patiënten, medewerkers, bestuurders. In de laatste periode heb jij mij ook ingewijd in de diepere geheimen van dit ambt, dat jij zolang met veel inzet en plezier hebt vervuld. Ik ben je daar zeer erkentelijk voor.

In de eerste minuten van deze rede noemde ik u de titel van het boek: “Speel nooit een uitwedstrijd” van Pieter Winsemius. Ik speel graag mijn thuiswedstrijd met Corinne en Pieter. De onnavolgbare spelanalyse van jou, Corinne, geeft mij speelruimte in de sportieve eredivisie-wedstrijd met Erasmus en AZR.

Ik dank u voor uw aandacht.

REFERENTIES

1. Winsemius P. Speel nooit een uitwedstrijd. Topprestaties in sport en management. Sijthoff 1988.
2. Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1916;40:1462-1470.
3. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. Ann Neurol 1982;11:136-141.
4. Hughes RCA, Newsom-Davis JM, Perkin GD et al. Controlled trial of prednisolon in acute polyneuropathy. Lancet 1978;ii:750-753.
5. Imbach P, Barandum S, d'Apuzzo V et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981;i:1128-1131.
6. Lanska DJ. The history of reflex hammers. Neurology 1989;39:1542-1549.
7. Leyden E. Ueber Poliomyelitis und Neuritis. In: Zeitschrift für Klinische Medicin. Fr.Th. Frerichs und E. Leyden (eds.) Berlin, August Hirschwald, 1880:387-434.
8. Wardrop J. Clinical observations on various diseases. Lancet 1834;i:380.
9. Kleyweg RP, Meché FGA van der, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré Syndrome with high-dose gammaglobulin. Neurology 1988;38:1639-1641.
10. Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré Syndrome. Neurology 1985;35:1096-1104.
11. Dutch Guillain-Barré Study Group. High-dose intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Submitted.