

# EEN LELIJK EENDJE?

W.F.M. Arts

1997  
rede  
020

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 1433

~~1997-Rede 020~~  
Rede EUR 1997-000

## EEN LELIJK EENDJE?

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt  
van bijzonder hoogleraar aan de Erasmus Universiteit Rotterdam,  
met als leeropdracht Kinderneurologie,

op vrijdag 24 October 1997,

door

W.F.M. Arts

*Erasmus*

Erasmus Universiteit Rotterdam

Wetenschappelijke Bibliotheek

E.O.A.

*Mijnheer de Rector,*

*Leden van het Bestuur van de Sophia Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek,*

*Dames en Heren,*

Op een doorsnee kinderneurologisch spreekuur worden heel wat kinderen met epilepsie gezien. Gemiddeld is dat zo'n 60% van het aantal spreekuurbezoekers. Voornamelijk zijn het kinderen die al vaker geweest zijn, sommigen komen al jaren. Epilepsie staat niet voor niets bekend als een veel voorkomende chronische aandoening. En die steeds terugkerende kinderen, waarbij de kinderneuroloog zich blijft afvragen wat hij nu weer eens voor behandeling moet proberen, zijn nog maar het restant van een veel groter aantal kinderen die epilepsie krijgen. De groep die snel op de behandeling reageert en dan na enige tijd geen medicijnen meer nodig heeft, is namelijk ruim twee keer zo groot als de groep waarbij de epilepsie echt moeilijk te behandelen is.

Opvallend aan die groep van chronische klantjes is dat zoveel verschillende neurologische ziekten als oorzaak van de epilepsie bij hen gevonden zijn. Epilepsie wordt gedefinieerd als het krijgen van toevallen of wegrakingen door massale ontlading van zenuwcellen in de hersenschors. Als we die definitie volgen, is er bij epilepsie slechts sprake van een symptoom van een onderliggende hersenaandoening of van een aanleg om gemakkelijker dan anderen toevallen te krijgen. Als er echt een hersenziekte is, is de epilepsie meestal moeilijker te behandelen dan wanneer het om een epileptische aanleg bij overigens intacte en gezonde hersenen gaat. Het komt er dus op neer dat de arts twee diagnoses moet stellen. Is het epilepsie? En: wat is de oorzaak?

Na een aantal spreekuren met zoveel patiëntjes met epilepsie heb ik dan ook een groot deel van het kinderneurologisch leerboek de revue zien passeren. Het lijkt dan wel alsof epilepsie en kinderneurologie samen een Januskop zijn, twee kanten van dezelfde medaille. Maar de relatie tussen kinderneurologie en epilepsie is meer omvattend. Een al wat oudere epidemiologische studie - de Isle of Wight studie uit 1970 - toonde aan dat epilepsie na gedragsstoornissen, migraine en leerstoornissen de meest voorkomende neurologische aandoening bij kinderen is. Het is dan nog maar de vraag of gedragsstoornissen en leerproblemen werkelijk een kinderneurologisch probleem in engere zin zijn. Daarnaast is epilepsie ook een grote stimulant voor fundamenteel onderzoek. Met name het genetisch onderzoek



deed de laatste jaren goede zaken. Verschillende genen voor erfelijke epilepsie-syndromen werden gelocaliseerd, zoals bijvoorbeeld twee genen die benigne familiale neonatale epilepsie veroorzaken. Andere werden zelfs geïdentificeerd, zoals het gen voor nachtelijke frontaalkwab epilepsie, en niet te vergeten de twee genen die de ziekte tubereuze sclerose kunnen veroorzaken. Deze laatste twee genen zijn beide in Rotterdam ontdekt, door de groep van dr. Halley. Tenslotte is het voor de kinderneuroloog van belang dat epilepsie bijzonder goede mogelijkheden biedt om te behandelen. Deze mogelijkheden zijn de afgelopen jaren sterk uitgebreid door de komst van nieuwe geneesmiddelen en de opkomst - ook bij kinderen - van de chirurgische behandeling van epilepsie. De komende jaren wordt een verdere uitbreiding van het therapeutische arsenaal verwacht.

Kortom, het wordt tijd om U te vertellen hoe epilepsie van het lelijke eendje tot een fraaie zwaan binnen de kinderneurologie is geworden. Om dat te kunnen doen moet ik U eerst iets meer vertellen over de ontwikkeling van de kinderneurologie als discipline in de afgelopen decennia.

De eerste stoot tot de ontwikkeling van de kinderneurologie in Nederland is gegeven door de Amsterdamse hoogleraar kindergeneeskunde Cornelia de Lange. In de twintiger en dertiger jaren van deze eeuw beschreef zij - vaak samen met de hoogleraar neurologie Brouwer - een aantal neurologische ziektebeelden, die zij bij kinderen waarnam. Die beschrijvingen waren gebaseerd op de in die tijd gebruikelijke zorgvuldige klinische observatie en uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek. Net als de algemene neurologie, die al een eeuw eerder tot ontwikkeling begon te komen en aan het eind van de 19e eeuw in veel landen - ook in Nederland - een afgebakend specialisme werd, begon het vak dus met waarnemen, beschrijven en catalogiseren. Verklaren, begrijpen en behandelen waren in die tijd nog slechts zelden mogelijk.

Ondanks het feit dat het na Cornelia de Lange tot het eind van de vijftiger jaren duurde voordat in Nederland de kinderneurologie weer serieus werd beoefend, nu meer komend vanuit de neurologie dan vanuit de kindergeneeskunde, was er toch een goede voedingsbodem voor een snelle ontwikkeling aanwezig. Die bestond uit het verlangen om een goede observatie van het kind en zijn ziekte in te bedden in een systematische analyse van klinische verschijnselen en pathologische processen. Het zal geen toeval geweest zijn dat de techniek van het kinderneurologisch onderzoek, vooral bij baby's, in Nederland voorwerp van heel wat studie is geweest. Al bij Cornelia de Lange was een kinderarts - Anna Schoo - gepromoveerd op een onderzoek getiteld "Criteria bij het neurologisch onderzoek van zuigelingen". Toen het vak tegen 1960 herleefde, promoveerde de neuroloog Willemse, de nestor van de klinische kinderneurologie in Nederland in zijn huidige vorm, op het-

zelfde onderwerp, en ontwikkelde zich in Groningen door toedoen van Prechtl een school voor het systematisch analyseren van motoriek en gedrag van groeiende kinderen in ontwikkelingsneurologische zin.

Vanuit deze voedingsbodem is later een grote verscheidenheid aan ziektebeelden in Nederland uitvoerig bestudeerd. Men kan zeker spreken van belangrijke Nederlandse bijdragen aan de systematische ontwikkeling van de kennis omtrent zulke verschillende categorieën van aandoeningen als cerebrale aanlegstoornissen, infantiele encefalopathie, spierziekten, aandoeningen van de mitochondriën, peroxisomale ziekten en nog meer. Dat de kinderneurologie daarbij terecht kwam in een uitgebreid samenwerkingsnetwerk met celbiologen, genetici, biochemici, anatomen, pathologen, enzovoort, kan en mag de essentiële bijdrage van de klinici aan deze ontwikkelingen niet verhullen. Pas de vaardigheid om goed te observeren en daardoor een ziektebeeld te herkennen en correct te classificeren maakt immers de fundamentele research mogelijk die uiteindelijk de oorzaak en hopelijk een mogelijkheid tot behandeling zullen opleveren.

Waar blijft de epilepsie in dit fraaie panorama? Het moet gezegd worden: in de beginfase was epilepsie slechts een symptoom van veel kinderneurologische aandoeningen, dat zo goed en zo kwaad als het ging behandeld moest worden. Het was geenszins een voorwerp van onderzoek, maar louter een klinisch probleem. Een lastig probleem, dat wel, zeker gezien de beperkte behandelingsmogelijkheden die er toen waren. Omdat epilepsie op de kindleeftijd zoveel voorkomt, waren kinderneurologen in het algemeen wel zeer ervaren in het zo goed en zo kwaad als het gaat behandelen en begeleiden van hun patiëntjes met epilepsie. Nog herinner ik mij een gesprek met een collega assistent in opleiding tot neuroloog in het Amsterdamse Wilhelmina Gasthuis. Het ging over onze opleider in de kinderneurologie, de te vroeg overleden Paul Fleury. De betreffende assistent had al geruime tijd met hem meegelopen, en wist mij volstrekt duidelijk te maken dat als er iemand was die veel verstand had van epilepsie bij kinderen, het Fleury was. Dat hij gelijk had, heb ik later diverse malen ondervonden. Maar nogmaals: een lastig probleem, die epilepsie, maar geen research. Die was voorbehouden aan neurologen en neurofysiologen die zich in epilepsie als zodanig hadden gespecialiseerd. Later zijn die met een mijns inziens lelijk woord "epileptologen" gaan heten. Verreweg de meesten van hen waren en zijn verbonden aan de drie landelijke epilepsiecentra. Omdat daar niet zo vaak kinderen, met name hele kleine kinderen, worden opgenomen, is de aandacht voor research naar kinderepilepsie er in het algemeen gering geweest.

Ik was echter nog niet uitgesproken over de kinderneurologie in het algemeen. In de afgelopen decennia heeft de kinderneurologie zich ontwikkeld tot

een vak apart. Kinderneurologie heeft vestigingen in alle academische ziekenhuizen, met tenminste twee tot maximaal vijf kinderneurologen, vaak samen met fellows, arts-onderzoekers en wat dies meer zij. De Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie, opgericht in 1980, ontwikkelde criteria voor een opleiding tot kinderneuroloog die weliswaar niet tot een erkend specialisme maar wel tot een grondige kennis van het vak leiden, en die aansluiten bij wat internationaal gebruikelijk is. Tijdens de opleiding tot neuroloog wordt een stage kinderneurologie als een onmisbaar onderdeel beschouwd.

Getalsmatig lijkt er voor deze ontwikkelingen alle reden te zijn. Volgens de Amerikaanse Child Neurology Society in haar pamflet "Agenda in the Decade of the Brain" uit 1992 hebben 40 tot 60% van alle kinderen die daar in het ziekenhuis worden opgenomen een probleem waar het zenuwstelsel bij betrokken is. Eerdere schattingen in Europa kwamen tot lagere uitkomsten, maar de conclusie is duidelijk: kinderneurologie verdient de aandacht van diegenen die beleid maken op het gebied van klinische en poliklinische zorg voor kinderen, en in het onderwijs aan diegenen die die zorg moeten geven. Ik zou hier dan ook nog weer eens de aandacht willen vestigen op de noodzaak om in algemene ziekenhuizen meer samenwerking te ontwikkelen tussen de kinderartsen en de neurologen om een optimale behandeling van kinderen met neurologische problemen te garanderen. In veel ziekenhuizen bestaat een dergelijke samenwerking al, en is er een kinderarts of een neuroloog of beiden met een speciale interesse in de kinderneurologie. Dit is een zeer wenselijke ontwikkeling binnen het geheel van de tweedelijns zorg voor kinderen. Bovendien zal het iets van de druk kunnen wegnemen die op derdelijnscentra als het onze staat om veel kinderen te zien met min of meer alledaagse neurologische problemen. Voor een dergelijke ontwikkeling dient wel aan twee voorwaarden voldaan te zijn. Allereerst dient er een goed samenwerkingsverband te bestaan tussen de tweedelijnscentra en het academische centrum in de regio, zodat kinderen gemakkelijk verwezen en weer terugverwezen kunnen worden, en er structureel ruimte komt voor bij- en nascholing. Dat is een aspect dat in de komende tijd zeker verdere aandacht verdient in de regio Zuidwest Nederland. Nog belangrijker vind ik de voorbereiding van de toekomstige tweedelijns-specialisten op hun toekomstige samenwerking. De kinderartsen en neurologen in opleiding moeten leren elkaars taal te verstaan, en dat kan m.i. alleen maar door intensieve samenwerking tijdens een gelijktijdige stage kinderneurologie van de toekomstige kinderartsen en neurologen. Kennis kan men opdoen op cursussen, door het bestuderen van literatuur e.d.; de juiste attitude moet geoefend worden. Vandaar dat het mij van het allergrootste belang lijkt om op zo kort mogelijke termijn een stage kinderneurologie voor assistent-kinderartsen in het Sophia Kinderziekenhuis te realiseren. De meeste academische opleidingsklinieken zijn ons in deze al voorgegaan.

Zoals eerder beschreven heeft de kinderneurologie in zijn ontwikkeling - trouwens net als de "grote" neurologie - meestal gebruik gemaakt van de inductieve manier van redeneren. Eerst de waarneming, dan de waarheid. Door het goed observeren en onderzoeken van zeldzame of nog niet eerder beschreven ziekten en hun bijzondere pathofysiologie komt ook de waarheid omtrent veel normale processen in het menselijk lichaam ineens aan het licht of in een ander licht te staan. Het blijft ook in de toekomst zeker nog mogelijk om dit soort bijzondere waarnemingen te doen. Onderbelicht is in de afgelopen periode echter de research die wordt verricht langs deductieve lijnen. In principe is dat onderzoek waarbij de juistheid van een algemene hypothese wordt getoetst in allerlei bijzondere situaties. Dat kan op veel manieren, maar die hebben meestal één gemeenschappelijk kenmerk. Omdat de menselijke natuur nooit 100% waarheden produceert - er zijn immers altijd uitzonderingen -, zal men hooguit kunnen bewijzen dat de geformuleerde hypothese in een bepaald percentage, m.a.w. met een zekere mate van waarschijnlijkheid, waar is. Om dan conclusies te kunnen trekken past men statistische methoden toe. Voor dergelijke onderzoeken is daarom vaak een groot aantal patiënten nodig. Op die manier kan men toch komen tot meer inzicht in het beloop van een ziekte, het resultaat van een nieuwe behandeling en dergelijke. Een voorbeeld van de achterstand op dit terrein van de kinderneurologie in het algemeen, en van epilepsie in het bijzonder, is het geneesmiddelenonderzoek. De laatste jaren wordt een verheugend aantal nieuwe geneesmiddelen tegen epilepsie ontwikkeld en geregistreerd. Op het moment van registratie zijn deze middelen echter meestal nog niet bij kinderen getest, laat staan dat zij speciaal voor toepassing bij kinderen zouden zijn ontwikkeld. Terwijl een aandoening als epilepsie juist een sterk verhoogde incidentie op de kindleeftijd heeft, kunnen deze geneesmiddelen dus niet voor gebruik op deze leeftijd geregistreerd worden. Veelal is 12 jaar de leeftijdsgrens. De achterstand die zo ontstaat, kan consequenties hebben voor veel zieke kinderen. Het is dan ook een welkom initiatief dat een werkgroep van kinderartsen en klinisch farmacologen in het AZR, AZL en het Juliana Kinderziekenhuis in Den Haag is opgericht om samen onderzoek naar de effectiviteit en de bijwerkingen van geneesmiddelen bij kinderen te doen. Bij dit soort onderzoeken is - juist bij kinderen - grote procedurele zorgvuldigheid vereist. Onlangs is door de Tweede Kamer het wetsontwerp "Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen" aanvaard. Onderzoek bij wilsonbekwamen, waaronder minderjarigen, wordt door deze wet slechts onder voorbehoud toegestaan. Een reeds gegroeide praktijk wordt hiermee tot voorschrift verheven. Voor een zorgvuldige uitvoering van deze regels is begeleiding van trials door een objectieve derde partij in mijn ogen een goed uitgangspunt. De kinderneurologische afdelingen van de genoemde ziekenhuizen, alle toch al wel enigszins ver-

trouwd met het uitvoeren van geneesmiddel-trials, zullen zich dan ook graag bij dit initiatief aansluiten, met name voor het uittesten van nieuwe middelen tegen epilepsie.

Over nieuwe anti-epileptica moet mij hier trouwens nog iets van het hart. Weliswaar staat dit enigszins los van de lijn van mijn betoog, en ik hoop dus maar dat U mij verontschuldigt als ik op dit moment kort de tegenwoordige frustratie van ervaren epilepsie-behandelaars ter sprake breng. Ik zei al dat het ontwikkelen van anti-epileptische medicijnen de afgelopen 10 jaar in een stroomversnelling is gekomen. Helaas profiteren Nederlandse epilepsiepatiënten onvoldoende van deze ontwikkelingen. Nieuwe medicijnen, krachtiger en met minder bijwerkingen dan hun voorgangers, lijken zich aan te dienen, maar na de registratie blijven zij in Nederland voor de patiënten onbereikbaar, omdat zij te duur zijn. Opname in het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem (GVS) blijft om die reden achterwege, of vindt slechts met veel vertraging plaats. Oplossingen om de toepassing van de nieuwe middelen na opname in het GVS te beperken, en zodoende toch de patiënten die aan zo'n nieuw middel écht behoefte hebben, te kunnen helpen, zijn gesuggereerd, maar niet geëffectueerd. Zo zouden deze middelen alleen toegepast mogen worden door speciaal aangewezen specialisten met een grote expertise op dit gebied. Dit lijkt inderdaad een moeilijk begaanbare weg. Een andere mogelijkheid is misschien om deze middelen alleen te gebruiken bij patiënten die daarvoor op grond van tevoren vastgestelde criteria in aanmerking komen. Die criteria kunnen te maken hebben met het falen van eerder ingestelde behandelingen. Maar het is wellicht ook mogelijk om criteria te ontwikkelen die gebaseerd zijn op de al kort na de diagnose aanwezige verwachting dat een patiënt een slechte prognose heeft, en daarom voor een daarop toegesneden behandeling in aanmerking komt.

Dat laatste brengt mij terug naar waar ik in mijn betoog over het toepassen van hypothetisch-deductieve research en statistiek in de kinderneurologie naar toe wilde. Statistiek kan immers meer dan de uitkomst van trials berekenen. Aan de hand van de geobserveerde resultaten van een behandeling, dan wel de geobserveerde afloop van een ziekteproces, kan men in groepen patiënten, of zelfs bij individuele patiënten, in een vroeg stadium de waarschijnlijkheid van een bepaalde afloop berekenen. Het hanteren van de daaruit voortkomende gegevens bij de keuze van de ene of de andere behandelingswijze heeft een naam gekregen: predictieve geneeskunde. Met andere woorden: de waarschijnlijkheid van een bepaalde afloop geeft de mogelijkheid de patiënt te informeren over zijn kansen, en beïnvloedt de keuze van de te volgen beleidslijn. Om tot een verantwoorde besliskundige analyse van een medisch probleem te komen, is het noodzakelijk om de kansen die bij de ver-

schillende mogelijkheden horen, van tevoren goed te kunnen inschatten. Steeds vaker wordt getracht dergelijke perspectieven te vangen in een formule, een model, dat bij een gegeven set aan individuele parameters voor de betreffende patiënt de kans op een goede of slechte afloop berekent. Oncologie en genetica maken ieder op hun eigen wijze al lang veel gebruik van deze aanpak. In het epilepsie-onderzoek is deze methode gebruikt om te voorspellen hoe groot de kans van een individuele patiënt was op een recidief van de toevallen, als na een lange aanvalsvrije periode de antiepileptische medicatie werd gestaakt. Een dergelijk model voor kinderen is door Dick Poortvliet en mij ontwikkeld, gebaseerd op werk van Leo Visser. Er bestaat een dergelijk model voor alle leeftijden, ontwikkeld door een Engelse onderzoeksgroep. Momenteel zijn er in ons land en elders een aantal modellen in ontwikkeling waarmee getracht wordt de prognose van epilepsie bij kinderen direct na het stellen van de diagnose te bepalen.

Wat is de winst die hiermee geboekt kan worden? Epilepsie is tot nu toe een ziekte geweest die ongeacht de oorzaak op een uniforme manier wordt behandeld. Alleen een onderscheid in verschillende aanvalsoorten beïnvloedt in een aantal gevallen de keus van het voor te schrijven geneesmiddel. De hypothese is nu dat we de behandeling zouden kunnen verbeteren als de individuele prognose van een kind bekend is. Zou het bij een kind met een bij uitstek goede prognose wel altijd nodig zijn om überhaupt medicijnen voor te schrijven? Die medicijnen hebben bezwaren en bijwerkingen. Maar we moeten wel eerst heel zeker weten dat de prognose gunstig is. Het zou onverantwoord zijn om medicijnen te onthouden aan kinderen die deze hard nodig hebben. Een trial met als doel het effect van niet behandelen versus wel behandelen te toetsen kan dus alleen in een subgroep met een inherent goede prognose.

Omgekeerd zouden we ook graag willen onderzoeken of het mogelijk is om de groep met een slechte afloop kleiner te maken. Momenteel blijft - ondanks de komst van nieuwe geneesmiddelen - zo'n 20% van de kinderen met epilepsie echt moeilijk te behandelen. Deze kinderen worden niet aanvalsvrij, krijgen vaak hoge doseringen anti-epileptica, vaak combinaties van twee, drie of vier middelen, met navenante bijwerkingen. Bij deze kinderen is sprake van een ernstige, chronische handicap, puur op basis van de epilepsie. Nu wordt verondersteld dat zo'n chronische onbehandelbare vorm van epilepsie ontstaat kort nadat voor het eerst symptomen zijn opgetreden. Onderzoekers die dit standpunt aanhangen, geloven dat een ongunstige reactie op de initiële standaardbehandeling de patiënt als het ware onbehandelbaar maakt. Daar valt over te twisten: het zou ook goed kunnen dat de neiging om onbehandelbaar te worden er al vanaf het begin in zit, en zowel de slech-

te initiële reactie als het chronische beloop verklaart. Als de eerste mogelijkheid juist is, is er voor de patiënten nog hoop: de epilepsie moet dan in het beginstadium rigoureuus de kop worden ingedrukt. Als daarentegen de tweede mogelijkheid de juiste is, kunnen we met de beschikbare mogelijkheden niet veel extra doen om onbehandelbaarheid in deze groep te voorkomen. Het antwoord op dit dilemma kan alleen komen van een onderzoek waarin in een groep pas gediagnostiseerde patiënten bij wie op betrouwbare wijze een slechte prognose is voorspeld, het effect van de standaardbehandeling wordt vergeleken met het effect van een vanaf het begin veel aggressievere benadering.

De werkgroep Zuidhollands Kinder epilepsie Onderzoek, waarover zo dadelijk meer, is van plan de beide hierboven genoemde onderzoeken te gaan uitvoeren in het kader van een internationaal samenwerkingsproject, waarvan de contouren inmiddels zichtbaar worden. Dit project zal in de komende jaren veel aandacht van onze afdeling vragen.

Ik schets U de structuur waarin deze plannen werkelijkheid moeten worden. In de klinisch-epidemiologische research van epilepsie hebben de kinderneurologische afdelingen van het Sophia Kinderziekenhuis, het Academisch Ziekenhuis Leiden, en het Juliana Kinderziekenhuis en het Westeinde Ziekenhuis in Den Haag inmiddels een samenwerkingstraditie van ruim 10 jaar, de laatste jaren samen met de kinderneurologische afdeling van het Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht. Om die samenwerking tot stand te brengen was een ontdekking nodig. Begin jaren tachtig bleek dat zowel de Leidse als de Rotterdamse afdeling onafhankelijk van elkaar een onderzoek hadden lopen naar de mogelijkheid van het weglaten van anti-epileptische medicijnen als kinderen met epilepsie al geruime tijd geen aanvallen meer hadden gehad. De uitkomsten van die studies hadden veelzeggender kunnen zijn, als de gegevens hadden kunnen worden samengevoegd. Door het gebruik van verschillende methoden van onderzoek kon dat niet meer. Toen het toenmalige hoofd van de kinderneurologie in Leiden, Boudewijn Peters, en ik van elkaars onderzoek vernamen, besloten wij dat toekomstig werk op dit gebied samen zou moeten worden opgezet. Dat leidde tot het Zuidhollands Kinder epilepsie Onderzoek, later tamelijk onbescheiden omgedoopt tot Dutch Study of Epilepsy in Childhood. Een onderzoek met diverse bijzondere aspecten, waarvan ik er nu één wil noemen: de dubbele basis voor een goede samenwerking die bestond uit voortreffelijke onderlinge verhoudingen tussen de onderzoekers enerzijds en een welbegrepen eigenbelang anderszijds. Iedere onderzoeker bracht in het onderzoek namelijk zijn eigen vraagstelling in, en kon die beantwoorden aan de hand van het gehele patiëntenmateriaal van de deelnemende centra tesamen.

Misschien is dat een opzet die wij aan anderen zouden kunnen suggereren. Bij dit onderzoek heeft het in ieder geval zeer vruchtbaar gewerkt. Het eerste, grote project bereikt dit jaar de mijlpaal dat alle ca. 500 kinderen die erin participeren, allemaal 5 jaar vervolgd zijn. Een nieuw project, eigenlijk een combinatie van twee, die parallel lopen, is anderhalf jaar geleden gestart. Diverse kleinere onderzoeken, hetzij zelfstandig, hetzij als spin-off van het grote onderzoek, lopen of zijn inmiddels afgerond. Een behoorlijk aantal publicaties is tot stand gekomen of staat op stapel; op dit moment zijn twee promoties gepland. Meerdere nieuwe projecten dienen zich aan. Al dit werk kan worden gedaan dankzij subsidies van het Nationaal Epilepsie Fonds, waardoor een - in Rotterdam gevestigd - onderzoeksbureau, bemand door Cees van Donselaar en Ada Geerts, kan worden onderhouden. U kunt zich voorstellen dat de betrokken onderzoekers de stap naar internationale samenwerking wel aandurven.

Misschien kan ik U de gang van zaken tijdens de Dutch Study het best toelichten aan de hand van een aantal patiëntenvoorbeelden.

*Patiëntje 1 is een jongen van 6 jaar met een tot nu toe normale ontwikkeling. Op een nacht vinden zijn ouders hem bewusteloos in bed, met trekkingen van armen en benen en schuim op de mond; dit duurt nog 2 minuten. Bij aankomst op de Eerste Hulp is hij helder en vertoont geen neurologische afwijkingen. Hij heeft geen koorts.*

Het stellen van de diagnose "epileptisch insult" gebeurt op grond van de beschrijving van de gebeurtenis door de getuigen, soms aangevuld met informatie die de patiënt zelf geeft, zoals bijvoorbeeld dat hij iets voelde aankomen. Niet altijd is de beschrijving zo duidelijk als hier het geval is. Om de diagnose epileptische aanval zo zeker mogelijk te maken, ontwikkelde Cees van Donselaar praktische criteria die voor de diagnose van ieder soort aanval bij volwassenen gebruikt konden worden. Na aanpassing aan de soorten aanvallen die bij kinderen voorkomen, werden deze criteria gebruikt voor discussies in een comité van de deelnemende kinderneurologen. Dezen moesten overeenstemming over de diagnose bereiken: wel of niet epileptisch, en zo ja, welk soort aanval. Als de diagnose epileptische aanval verworpen werd, waren er twee mogelijkheden: direct een andere diagnose, of "onduidelijk". De groep "onduidelijk" werd gedurende één jaar vervolgd. Als zich in dat jaar echt epilepsie ontwikkelde, werd het kind alsnog in de studie opgenomen. Overigens bleek dit slechts een klein aantal kinderen te betreffen: 12 uit een groep van 178 met een of meer onduidelijke aanvallen.

*Patiëntje 1 bleek een normaal EEG te hebben, en ook het EEG na partiële slaaponthouding was normaal. Hij werd gedurende twee jaar vervolgd, en kreeg in die tijd geen recidief aanval.*

Hoewel een electroencefalogram niet bijdraagt aan de diagnose epileptische aanval - die wordt op de anamnese gesteld - zou het EEG wellicht iets kunnen zeggen over de vooruitzichten. Dit was al bij volwassenen vastgesteld, en bleek ook voor kinderen op te gaan: met een normaal EEG was de herhalingskans 40%, bij een EEG met epileptiforme afwijkingen 70%. In de hele groep was de kans op een tweede epileptische aanval ongeveer 50%.

De onderzoeken naar de betrouwbaarheid en accuraatheid van de diagnose insult, naar de lotgevallen van kinderen met onduidelijke aanvallen, naar de herhalingskans bij kinderen met een eenmalig insult en hun vooruitzichten als ze eenmaal een tweede aanval gehad hebben, maken alle deel uit van het promotie-onderzoek van Hans Stroink.

*Patiëntje 2, een meisje van 5 jaar, heeft sinds enige maanden momenten van afwezigheid waarbij ze mummelend voor zich uit staart met wijd open ogen, waarbij je de ogen af en toe wat weg ziet draaien. In de spreekkamer lukt het een dergelijke wegraking te provoceren door het meisje te laten hyperventileren. Op het EEG zijn typische gegeneraliseerde epileptische ontladingen met een frequentie van drie per seconde te zien. Het meisje wordt behandeld en reageert zeer snel: na enige weken is zij aanvalsvrij, en blijft dat gedurende de daaropvolgende 6 maanden. Volgens het protocol wordt zij dan - na toestemming van de ouders - gerandomiseerd voor ofwel direct stoppen van de medicatie ofwel nog een half jaar doorgaan en dan stoppen. Het lot beslist dat zij direct zal stoppen; nadien blijft zij gedurende een follow-up periode van twee jaar aanvalsvrij.*

Over de diagnose hier geen twijfel: ook ons panel was natuurlijk van mening dat hier sprake was van idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie van het absence type. De reactie op behandeling is bij veel van de kinderen die aan deze leeftijd-gebonden vorm van epilepsie lijden, gunstig. Het gaat in dit geval om de behandelduur. Hoe lang moet een kind aanvalsvrij zijn om de medicatie te kunnen stoppen met een zo gering mogelijke kans dat de epilepsie weer terugkomt? De behandelduur, m.a.w. de blootstelling aan medicijnen met al hun bijwerkingen, is de afgelopen jaren bij kinderen die aanvalsvrij geworden waren, stelselmatig verkort, van 5 naar 4 naar 2 jaar aanvalsvrijheid, zonder dat dit leidde tot een toename van de kans op het weer opleven van de epilepsie. Onze groep veronderstelde dat het nog korter kon. Dus ontwierpen de Leidse kinderneurologen Boudewijn Peters en Oebo Brouwer een protocol waarbij kinderen die snel, d.w.z. binnen twee maanden, op de behandeling reageerden, na 6 maanden aanvalsvrijheid gerandomiseerd werden voor hetzij direct hetzij pas na 12 maanden staken van de medicijnen. De twee groepen die zo ontstonden, werden vergeleken met elkaar en met de oudere onderzoeken. Tussen de twee onderzoeksgroepen

bleek er uiteindelijk geen significant verschil te zijn. In vergelijking met de langere behandelduur was de kans op terugvallen wat groter: ruim 40 tegenover ongeveer 30%. Een deel van het verschil zit hem in een aantal kinderen die ook als ze langer behandeld zouden zijn, nog tijdens de behandeling opnieuw aanvallen gehad zouden hebben. Vooral de kinderen met absences deden het in dit onderzoek goed: zij recidiveerden duidelijk minder vaak. De conclusie was dat korter behandelen dan tot nu toe gebruikelijk is, in geselecteerde groepen kinderen wel degelijk mogelijk is. Hoewel de kans op een recidief iets groter is, blijft dit risico zeer acceptabel en de moeite van het proberen waard.

*Patiëntje 3, een meisje van 3 jaar, ontwikkelt aanvalletjes waarbij zij gedurende ongeveer 40 seconden afwezig is en voor zich uitstaart. Haar ontwikkeling, die toch al wat achter liep, met name waar het de spraak betreft, blijft sindsdien stilstaan. Later worden ook langere wegrakingen gezien waarbij zij onrustig heen en weer loopt en bizarre automatische handbewegingen vertoont. Bij onderzoek heeft zij verschillende gedepigmenteerde vlekjes die leiden tot de diagnose tubereuze sclerose. De epilepsie wordt gediagnostiseerd als complex partiël en behandeld met carbamazepine. Hierop ontstaat een huiduitslag die als overgevoeligheidsreactie wordt gedeut. Na overzetten op oxcarbazepine gaan de langdurige wegrakingen wel enigszins over, maar er ontstaan vervelende aanvallen waarbij zij abrupt valt of waarbij het hoofd voorover knikt. Het EEG toont ernstige epileptiforme afwijkingen: multifocale stoornissen afgewisseld met een beeld dat aan secundair gegeneraliseerde epilepsie doet denken. Dan wordt gestart met valproaat; oxcarbazepine wordt gestopt. Desondanks blijft het kind aanvallen houden. De valpartijen verdwijnen echter weer, en de wegrakingen duren wat minder lang. De ontwikkeling begint weer een beetje op gang te komen, zij het veel te traag. De voorgeschreven medicatie veroorzaakt wel bijwerkingen: gewichtstoename, prikkelbaarheid en ook een lichte tremor van de handen en vingers.*

Bij dit kind blijven de aanvallen bestaan ondanks diverse pogingen om hen onder controle te krijgen. Toch is er in de loop van de tijd wat veranderd. De aanvallen zijn minder lang, minder ernstig, de valpartijen blijken onderdrukt te kunnen worden, en het functioneren van het kind verbetert weer. Als we alleen kijken naar het aantal aanvallen dat het kind heeft of de frequentie ervan, zullen we deze veranderingen ten gunste missen. Daar staat tegenover dat er bijwerkingen optreden van de voorgeschreven medicatie: het kind ontwikkelde een allergische huiduitslag tegen het ene middel, kreeg nare valaanvallen op het tweede, en het derde middel veroorzaakte enige toxische effecten.



De term "outcome assessment" staat voor een poging om ook dit soort veranderingen te waarderen als we praten over het resultaat van de behandeling. Voor dit doel zijn bij volwassenen vragenlijsten, zogenaamde schalen, ontwikkeld waarop de patiënt zijn subjectieve beleving omtrent de aanvalsernst, de ernst van de bijwerkingen van de medicatie en de als gevolg van de epilepsie bestaande beperkingen kan weergeven. Deze zijn voor volwassen patiënten in Liverpool ontwikkeld door Gus Baker en zijn groep, en door Hans Carpay in samenwerking met Bert Aldenkamp in Nederland omgezet voor gebruik door ouders van kinderen. Deze vragenlijsten meten wat ze verondersteld worden te meten, zij zijn betrouwbaar en reproduceerbaar, en ze geven waardevolle extra informatie over het beloop van de epilepsie. Toepassing in de dagelijkse praktijk, bij klinisch-epidemiologisch onderzoek, en bij geneesmiddel-trials zal naar mijn overtuiging leiden tot een verbetering van de zorg voor individuele patiënten, en van de weergave van de resultaten van onderzoek. Dat deze benadering succes heeft, bewijst het feit dat al op diverse plaatsen, ook in het buitenland, van deze schalen gebruik wordt gemaakt.

In het voorafgaande heb ik U de ziektegeschiedenissen van drie kinderen kort weergegeven. Verschillende aspecten van de behandeling: starten en staken, passeerden de revue, alsmede manieren om de afloop zo goed mogelijk in kaart te brengen: outcome assessment. Een belangrijke vraag die overblijft, is of er keuzes zijn in de strategie die men wil volgen bij de behandeling. Moeten we medicatie voorschrijven of niet? Zo ja, schrijven we dan aan iedereen min of meer hetzelfde voor, ongeacht de prognose, of is het mogelijk de behandeling verder te verfijnen door differentiatie? In de patiëntengroep van de Dutch Study is onderzocht welke strategieën de behandelende kinderneurologen volgden. Zij waren geheel vrij in de keuze daarvan. Allereerst bleek dat een veel groter aantal kinderen dan misschien verwacht kon worden, niet werd behandeld: bijna 30%! Twee jaar later was nog steeds de helft daarvan, dus 15% van het totaal, zonder behandeling, en die kinderen deden het - je zou haast zeggen: natuurlijk - uitstekend. Dit betekent dat ervaren kinderneurologen in staat zijn om op het moment dat de keuze wel of niet behandelen moet worden gemaakt, een redelijke inschatting van de prognose te maken. Een wat meer exacte voorspelling van de prognose na twee jaar kan worden gedaan door factoren die een significante relatie met de prognose hebben, in een model in te voeren en daarmee de kans op een goede of slechte afloop te berekenen. Ik zal U niet al die modellen voorzetten, maar slechts enige voorbeelden geven.

Van de drie boven beschreven kinderen kan de kans op een slechte afloop - gedefiniëerd als nog steeds aanvallen hebben in het laatste half jaar van een

twee-jaars follow-up periode - met behulp van een model worden berekend. De kans op zo'n slechte afloop was voor het kind met een eenmalig gegeneraliseerd insult 16%, voor het kind met absences 20%, en voor het kind met symptomatische partiële epilepsie op basis van tubereuze sclerose bijna 60%. Het is duidelijk dat dit soort grote verschillen uitnodigen tot een differentiatie van de behandelstrategie. De eerste patiënt werd dan ook terecht niet met medicijnen behandeld; dat is in de meeste Westeuropese landen overigens standaard-praktijk, maar niet in de Verenigde Staten. De tweede patiënt had slechts een lage dosis van één anti-epileptisch middel nodig om aanvalsvrij te worden. Het is echter niet bekend of dat kind ook zonder behandeling aanvalsvrij geworden zou zijn: we weten domweg niets over het natuurlijk beloop. Tot op heden wordt het immers als onethisch beschouwd om kinderen met epilepsie medicijnen te onthouden. Nu is aangetoond dat dat in een aantal gevallen wel kan, ligt het voor de hand om in een trial bij kinderen bij wie een goede prognose is berekend, het natuurlijk beloop te gaan vergelijken met het resultaat van directe behandeling. En dat is dan ook precies wat we gaan doen.

Het laatste kind daarentegen had bij uitstek een slechte prognose. Dat werd nog duidelijker toen bleek dat zij een half jaar na het starten van de behandeling nog niet 3 maanden aanvalsvrij was geweest. Daarmee nam haar kans op een slechte afloop toe tot 72%! De vraag doet zich dan voor of daarop geen invloed mogelijk is. Het antwoord weten we niet. Ik vertelde U al eerder dat onze groep ook gaat onderzoeken of een agressievere behandeling zo'n slechte afloop kan voorkomen.

Aan de kliniek gebonden research op het gebied van kinderepilepsie zal in Rotterdam berusten op vier pijlers: behandelstrategie, geneesmiddelenonderzoek, epidemiologie en genetica. De plannen voor wat betreft de eerste twee beschreef ik U al. Wat epidemiologie betreft: van de grote expertise in Rotterdam op het terrein van epidemiologische research zal gebruik gemaakt worden om basale Nederlandse data over epilepsie bij kinderen vast te leggen, in samenhang met gegevens over anderssoortige morbiditeit. Een dergelijk onderzoek is in ons land niet eerder verricht. Samen met het bestuderen van andere databestanden kan het ook een impuls geven aan het bevredigen van onze altijd aanwezige nieuwsgierigheid naar genetische mechanismen en achtergronden, die in veel gevallen van epilepsie, zoals we gezien hebben, een grote rol spelen. Dat in Rotterdam voldoende know-how aanwezig is om ons ook bij dergelijk onderzoek te helpen, mag haast vanzelf spreken. Overigens betreft het ook in het laatste geval een samenwerkingsproject met de Leidse universiteit.

Dames en heren, de Rotterdamse afdeling kinderneurologie is, net als Nederland binnen de EU, de grootste van de kleintjes in het Sophia Kinderziekenhuis. Van oudsher is er sprake geweest van vooral een grote taak op het gebied van de patiëntenzorg. Ook nu nog is dit een verantwoordelijkheid die zowel kwalitatief als kwantitatief hoge eisen stelt aan de medewerkers. Onze polikliniek voor kinderneurologie is de grootste in zijn soort in ons land. Van oudsher is getracht om daarnaast een basis te creëren voor wetenschappelijk onderzoek en actief deel te nemen aan het onderwijs zowel binnen de vakgroep neurologie als binnen het kader van het Sophia Kinderziekenhuis. Mijn voorganger, Christa Loonen, had wetenschappelijke interesse in neuromusculaire en genetisch bepaalde aandoeningen. Nog steeds is dit een belangrijk aandachtspunt, met name in het zogenaamde Pompe-project, waarin zij zelf nog steeds een belangrijke rol speelt. Als kinderneuroloog van het eerste uur heeft ook zij altijd een bijzonder oog gehad voor het observeren en in kaart brengen van de ontwikkeling van een kind met een neurologische aandoening. Dat heeft geleid tot heel wat werk op het gebied van degeneratieve en metabole aandoeningen.

De ontwikkeling van een kind speelt ook een grote rol in de neuro-oncologie. Na een "succesvolle" behandeling blijft vaak een kind over dat veel minder goed functioneert, thuis en op school, dan vóór het ziek werd. De effecten van de behandeling zelf - neurochirurgie, chemotherapie, radiotherapie - zijn daaraan mede debet. In het Sophia Kinderziekenhuis bestaat veel aandacht voor deze problematiek. De nazorg voor kinderen met een hersentumor is op een speciale manier georganiseerd. Research naar de verschillende neuropsychologische defecten die kunnen ontstaan, loopt al enige jaren, en wordt binnenkort bekroond met een promotie. Hopelijk kan binnenkort een tweede neuropsycholoog worden aangesteld om dit belangrijke onderzoek dat onder leiding staat van Corine Catsman en Huug van Dongen, voort te zetten.

Hoewel epilepsie de komende jaren de belangrijkste research-interesse van onze afdeling blijft, zullen de hier genoemde raakvlakken naar de genetica en de oncologie leiden tot veelal multidisciplinaire projecten die het onmogelijk maken dat wij ons op één onderwerp blind staren.

Zo zijn er in de loop van de afgelopen veertig minuten diverse lelijke eendjes de revue gepasseerd. Zij allen zijn uitgegroeid tot de fraaie zwaan uit het sprookje. Ik heb U aangetoond dat epilepsie-research binnen het vakgebied van de kinderneurologie zeker geen lelijk eendje meer is. Hetzelfde geldt misschien niet zozeer voor kinderneurologie als zodanig, maar toch zeker wel voor de Rotterdamse afdeling kinderneurologie. Na een moeilijke periode waarin de zittende medewerkers ternauwernood het hoofd boven water konden houden, is nu immers hopelijk een periode van voorspoed en gezonde

productiviteit aangebroken. En dat geldt temeer, omdat tijdens mijn tijdelijke afwezigheid uit het Academisch Ziekenhuis ook het gebouw dat luistert naar de naam Sophia Kinderziekenhuis van een lelijk eendje is veranderd in een prachtig gebouw, een volwassen kliniek waar een klimaat heerst dat goed werken en goed samenwerken stimuleert.

Het vraagteken in de titel van deze oratie slaat echter vooral op de kinderneurologische patiëntjes. Het antwoord op de vraag "Een lelijk eendje?" luidt voor hen naar mijn vaste overtuiging: "Nee!"

## Dankwoord.

Aan het eind van deze rede wil ik een aantal personen en instellingen danken voor hun bijdrage aan het feit dat ik hier nu voor U sta.

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit heeft zijn goedkeuring verleend aan het instellen van de bijzondere leerstoel kinderneurologie aan de Erasmus Universiteit en aan mijn benoeming op deze leerstoel.

Het Bestuur van de Sophia Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek heeft het initiatief genomen tot het instellen van de leerstoel kinderneurologie. Beide besturen ben ik erkentelijk voor deze stappen die het gezicht van de kinderneurologie in Rotterdam de komende jaren mede zullen bepalen. De afdeling kinderneurologie was naar mijn overtuiging toe aan deze "upgrading". Ik voel mij bijzonder vereerd door het in mij gestelde vertrouwen en zal mij maximaal inzetten om de mij opgedragen taak naar beste kunnen uit te voeren.

Daarbij zal ik ongetwijfeld voortdurend kunnen rekenen op de hulp en het advies van het hoofd van de afdeling neurologie, Prof. Van der Meché. Beste Frans, jouw stugge volharding was de juiste eigenschap nodig om de instelling van deze leerstoel door alle procedures en vertraging heen te loodsen. De manier waarop je je hebt ingezet om een en ander zijn beslag te laten krijgen, gaf mij al veel vertrouwen voor onze toekomstige samenwerking. De eerste maanden in het SKZ hebben mij gesterkt in het vertrouwen dat jij de afdeling kinderneurologie de ruimte, de plaats en de zelfstandigheid wil toekennen die in onderlinge saamhorigheid tot een goed resultaat zullen leiden.

Mijn voorganger als hoofd van de afdeling Kinderneurologie, Dr. Loonen, heeft haar loopbaan in dienst gesteld van het functioneren van haar afdeling. Beste Christa, je hebt dat zo goed gedaan dat de instelling van het professoraat kinderneurologie een vanzelfsprekendheid werd. De dag van vandaag mag jij dan ook als de kroon op jouw werk beschouwen!

Mijn collega's van de afdeling kinderneurologie dank ik voor hun enorme inzet voor het goed functioneren van onze afdeling. Met name Hans Stroink en Corine Catsman hebben de afdeling door een buitengewoon moeilijke periode van 2 jaar heengeslept. Met zijn tweeën deden zij het werk waar nu vier mensen hun handen aan vol hebben. Ik heb het grootste respect voor deze prestatie. Het geeft mij vertrouwen dat de nieuwe mogelijkheden tot ont-plooiing voor onze afdeling door jullie, en door onze nieuwe kinderneuroloog René de Coö, volledig zullen worden benut. Wij zullen de afdeling, op zijn Haags gezegd, "op zeker" tot bloei laten komen.

Dames en Heren studenten, het zenuwstelsel coördineert vele lichaamsprocessen en U zult de kinderneurologie dan ook in diverse hoeken van de kindergeneeskunde en bij vele ziekten die te maken hebben met "Groei en Ontwikkeling", zoals ons blok heet, tegenkomen. Ik wens U de open blik op dit onderwerp toe die zo stimulerend kan zijn bij het verwerven van inzicht in en interesse voor die sturende rol van het zenuwstelsel. Dat is wat dit vak mede zo fascinerend maakt.

In de persoonlijke sfeer ben ik dank verschuldigd aan zovelen dat het onmogelijk is iedereen bij naam te noemen. De uitzonderingen die ik maak, zullen de niet genoemden mij willen vergeven. Allereerst dank ik mijn opleiders, wijlen professor den Hartog Jager, dokter van Trotsenburg, en professor Bethlem, die ieder op hun eigen manier, maar duidelijk complementair, respectievelijk als grand old man, als clinicus pur sang, en als stimulerende begeleider van promotie-onderzoek, aan de basis van mijn bestaan als neuroloog hebben gestaan.

Mijn collega's neurologen in het Haagse Westeinde Ziekenhuis dank ik voor de samenwerking in de afgelopen elf jaar. De mogelijkheden die in dat ziekenhuis geboden worden tot het doen van wetenschappelijk onderzoek, zijn voor een perifere ziekenhuis volstrekt uniek te noemen.

Mijn vader en moeder kunnen helaas niet meer bij deze plechtigheid aanwezig zijn. Van hen kan ik zeggen dat zij de motor achter mijn ontwikkeling waren, en nog steeds zijn. Als vanzelfsprekend gebeurde dat in een sfeer van zorg en aandacht. Dat maakt de herinnering des te dierbaarder.

Onze kinderen zijn er wel, ik zeg dat met grote trots. Ook jullie jeugdige elan is een voorbeeld en een stimulans om door te gaan. Tegelijk is ook de balans die jullie schijnbaar moeiteloos vinden tussen ernst en plezier, werk en vrije tijd, een aansporing aan de oudere generatie om zorgvuldiger een evenwicht te zoeken tussen de prioriteiten die het leven stelt.

Maria, met jou en de kinderen voel ik me geborgen in een veilig nest. Je begrip en het tijdig op de rem trappen heb ik beide nodig, ik dank je daarvoor en voor nog heel veel meer. Na zoveel jaren kan ik nog steeds zeggen dat we vol vertrouwen samen de toekomst tegemoet gaan.

Ik heb gezegd.