

Over honderd ziekten

Dirk Ruiter, Lucas Boer & Jan Brabers

**RADBOUD
UNIVERSITY
PRESS**

Radboud Universiteit
SINCE 1923



Over honderd ziekten

Over honderd ziekten

A Century of Diseases

Dirk Ruiter
Lucas Boer
Jan Brabers

Over honderd ziekten

Uitgegeven door RADBOUD UNIVERSITY PRESS

Postbus 9100, 6500 HA Nijmegen

www.radbouduniversitypress.nl | radbouduniversitypress@ru.nl

Afbeeldingen omslag: Afbeelding: sterk uitvergrote, deels door malaria aangetaste rode bloedcellen, geprojecteerd over ziekelijk veranderd skeletspierweefsel. Rugfiguur: afbeelding van kunstwerk door Piet Hein Eek vervaardigd in opdracht van Afd. Pathologie, Radboudumc.

Ontwerp: Lucas Boer en Textcetera, Den Haag.

Drukwerk: Pumbo.nl

Er is naar gestreefd alle copyrights van de in deze uitgave opgenomen illustraties te achterhalen. Aan hen die desondanks menen alsnog rechten te kunnen doen gelden, wordt geadviseerd contact op te nemen met de uitgever.

ISBN: 978 94 9329 602 2

DOI: 10.54195/BCDU3054

Gratis te downloaden via: www.radbouduniversitypress.nl

© 2023 Dirk Ruiters, Lucas Boer en Jan Brabers

**RADBOUD
UNIVERSITY
PRESS**

Dit is een Open Access boek gepubliceerd onder de termen van de Naamsvermelding-NietCommercieel-GeenAfgeleideWerken 4.0 Internationaal (CC BY-NC-ND 4.0). De gebruiker dient de maker van het werk te vermelden, een link naar de licentie te plaatsen en aan te geven of het werk veranderd is. De gebruiker mag dat op redelijke wijze doen, maar niet zodanig dat de indruk gewekt wordt dat de licentiegever instemt met het werk of het gebruik van het werk. Gebruik voor commerciële doeleinden is onder deze licentie niet toegestaan. De gebruiker mag geen juridische voorwaarden of technologische voorzieningen toepassen die anderen er juridisch in beperken om iets te doen wat de licentie toestaat. Men mag het veranderde materiaal niet verspreiden als men het werk heeft geremixt, veranderd, of op het werk heeft voortgebouwd.

Hoewel aan de totstandkoming van deze uitgave de uiterste zorg is besteed, aanvaarden de auteurs en de uitgever geen aansprakelijkheid voor eventuele fouten en onvolkomenheden, noch voor de directe of indirecte gevolgen hiervan.

*“Het hoge aantal en de grote verscheidenheid aan ziekten zijn een
afspiegeling van de enorme rijkdom en diversiteit van de natuur”*

Vrij naar Spinoza

Inhoudsopgave

(contents)

Woord vooraf	10
Ten geleide	11
Verantwoording	12
Foreword	16
CELADAPTATIE EN CELSCHADE	19
Beriberi	21
Slaapziekte	25
Krop	28
Alcoholische leverziekte	31
Stoflongen	34
Hongersnood	37
Stralingsziekte(n)	40
Plotseling geheugenverlies	43
Veno-occlusieve leverziekte	46
Thalidomidesyndroom	49
Suikerziekte	52
Onvruchtbaarheid	55
Wiegendood	59
Zwaarlijvigheid	62
ONTSTEKING EN REPARATIE	65
Tandbederf	67
Reumatoïde artritis	71
Chronisch-vermoeidheidssyndroom	75
Psoriasis	78

INFECTIEZIEKTEN	81
Spaanse griep	83
Syfilis	86
Tuberculose	89
Bof	93
Vlektyfus	96
Rodehond	99
Virale leverontsteking	102
Kinderverlamming	105
Trilziekte	108
Hemolytisch-uremisch syndroom	111
Ziekte van Lyme	114
Ebola	117
AIDS	120
Maagzweer	123
Malaria	126
Gekkekoeienziekte	129
Q-koorts	132
Candida-infectie	135
Zikakoorts	138
COVID-19	141
 CIRCULATIESTOORNISSEN	 147
Tetralogie van Fallot	149
Hoge bloeddruk	152
Locked-in syndroom	156
Hartinfarct	159
Beroerte	163
Vrouwenhartziekte	166
 NIEUWVORMINGEN	 169
Baarmoederhalskanker	171
Acute leukemie bij kinderen	174
Longkanker	177
Mesothelioom	181
Melanoom van de huid	184
Adenocarcinoom van de vagina	188
Botkanker	191

Blaascarcinoom	194
Hoofd-halscarcinoom	198
Borstkanker	202
Maligne lymfoom	206
Mycosis fungoides	209
Multiple myeloom	212
Feochromocytoom en paraganglioom	215
Chronische myeloïde leukemie	218
Niercelkanker	222
Prostaatacarcinoom	226
Primaire hersentumor	230
IMMUNOLOGISCHE ZIEKTEN	235
IgA nefropathie	237
Systemische lupus erythematoses	240
Hyper-IgD syndroom	243
Afstoting van een niertransplantaat	246
ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN EN GENETISCHE ZIEKTEN	251
Uroptoë	253
De ziekte van Pompe	256
IJzerstapelingsziekte	259
Schisis	262
Panthothenate kinase-geassocieerde neurodegeneratie	265
Verkeerde tand- en/of kaakstand	268
Maligne hyperthermie	271
Energiestofwisselingsziekten	274
Open rug	278
Doofheid	281
Ataxia telangiectasia	284
Frank-Ter Haarsyndroom	288
Impulsieve gedragsstoornis	291
Myotone dystrofie	294
Nefrogene diabetes insipidus	298
Narcolepsie	301
Kleefstra syndroom	304

Erfelijke dikkedarmkanker	307
Aangeboren blindheid	310
Aangeboren vaatafwijking	313
Bloederziekte	316
Genderincongruentie	320
Cloacale exstrofie	323
VEROUDERINGSZIEKTEN	327
Artrose van de heup	329
Tandenloosheid	332
Ziekte van Parkinson	335
De ziekte van Alzheimer	339
MENTALE ZIEKTEN	343
Hysterie	345
Autismespectrumstoornis	348
Schizofrenie	351
De glas- en ijzerslikker	354
Posttraumatische stressstoornis	357
ADHD	360
Hypochondrie	363
Nabeschouwing	366
General discussion	371
Dankwoord	374
Over de auteurs	375

Woord vooraf

Waarom startte de universiteit niet direct in 1923 met een medische faculteit? De wens om een Faculteit der Geneeskunde op te richten leefde immers vurig bij de stichters van de Radboud Universiteit (toen nog (Rooms) Katholieke Universiteit Nijmegen geheten). Het antwoord is eenvoudig: zo'n faculteit was te duur. Doordat overheidsfinanciering ontbrak, was men wel genooddaakt te kiezen voor een start met de zogenaamde 'goedkope' faculteiten, die der Godgeleerdheid, Letteren en Wijsbegeerte en Rechtsgeleerdheid.

Toch heeft de medische faculteit vanaf het eerste uur op het netvlies gestaan, mede vanwege het besef dat het van grote meerwaarde is als een medicus gevoel en begrip heeft voor de beleavingswereld van een patiënt. Op die wijze zou ook een medische faculteit kunnen bijdragen aan de katholieke emancipatiebeweging waaruit de universiteit is voortgekomen.

Juist omdat de medische praktijk, buiten alle abstractie om, zoo intens ingrijpt in de concrete werkelijkheid. (J. Hoogveld In het Jaarboek der Sint Radboudstichting 929.)

In 1951 was het eindelijk zover, de universiteit kreeg een Faculteit der Geneeskunde met dank aan overheidsfinanciering. Sinds die tijd is de faculteit uitgegroeid tot een internationaal toonaangevend instituut met sterke wortels in de regio. Wat is gebleven is de persoonlijke

benadering van de patiënt, met begrip voor het eigen referentiekader. *Persoonsgerichte duurzame zorg* is niet voor niets het adagium van het Radboudumc. Ook voor de Radboud Universiteit blijft emancipatie hoog in het vaandel staan: we willen bijdragen aan een gezonde, vrije wereld met gelijke kansen voor iedereen. Vanuit dat perspectief is dit boek tot stand gekomen. Een boek over in de afgelopen honderd jaar opkomende en vaak ook weer verdwijnende ziekten, geschreven door emeritus hoogleraar pathologische anatomie Dirk Ruiters, conservator van het Museum voor Anatomie en Pathologie Lucas Boer en universiteitshistoricus Jan Brabers. Dankzij de bijzondere samenwerking van meerdere wetenschappelijke disciplines, kenmerkend voor de Radboud Universiteit, is het boek voor een brede doelgroep toegankelijk, voor zowel medici als niet-medici.

Ik wens u een goede gezondheid.

Daniël Wigboldus

Voorzitter College van Bestuur, Radboud Universiteit

Ten geleide

In het boek *Over honderd ziekten* nodigen de auteurs Dirk Ruiter, Lucas Boer en Jan Brabers ons uit om de geschiedenis van de 100-jarige Radboud Universiteit te aanschouwen door de vensters van 100 ziekten. Met het openen van deze vensters bieden zij een verrassend perspectief op de geschiedenis van de geneeskunde in relatie tot die van de Radboud Universiteit.

Het verhaal van de 100 ziekten gaat over de ziekten zelf, hun verschijnselen, oorzaken, gevolgen en behandelingen. Maar meer nog gaat het over de mensen achter deze ziekten. Mensen, verbonden aan onze universiteit, die een grote rol hebben gespeeld bij het begrijpen en bestrijden van de betreffende ziekten. Waar het nieuwsgierigheid gedreven onderzoek door velen als ultieme academische taak wordt gezien, is de Radboud Universiteit altijd gedreven geweest door het zoeken naar oplossingen voor belangrijke maatschappelijke vragen. Het ontstaan van de Radboud Universiteit zelf is het antwoord geweest op de maatschappelijke emancipatievraag van het rooms-katholieke volksdeel. In de geschiedenis van de Radboud Universiteit zijn er veel academici geweest die een prominente rol in de samenleving hebben gespeeld. Titus Brandsma is daar wellicht het meest indrukwekkende voorbeeld van. De Faculteit der Geneeskunde, inmiddels in de verschijningsvorm van het Radboudumc, heeft altijd een bijzondere plaats ingenomen in de universitaire ambitie die zij aanvankelijk heeft geformuleerd als een *significant impact on healthcare*.

In hun *Ter Verantwoording* geven de auteurs een beschouwing over de begrippen ziekte en gezondheid, in historisch en filosofisch perspectief. In het boek kiezen zij voor een klassieke, etiologische indeling van ziekten. Het Radboudumc heeft haar visie ondanks geherformuleerd als een *significant impact on health* (i.p.v. *healthcare*). Dit is een fundamentele keuze die conceptueel uitgaat van gezondheid als een complex en dynamisch systeem gezien waarin biologische, fysische-chemische en sociaal-psychologische factoren vele (tijdelijke) toestandsbeelden kunnen aannemen, die zich niet makkelijk in een binair 'ziek' of 'gezond' laten onderscheiden. Deze benadering leidt niet alleen tot de praktische keuze om bijvoorbeeld preventie als een van de strategische thema's te kiezen, maar leidt ook na de ontvlechting van Radboud Universiteit en Radboudumc tot een toenadering tussen de faculteiten, die gezamenlijk thema's als *healthy society* en *healthy landscape* formuleren. Wat vanuit medisch perspectief in deze benadering evident is, is dat de mens achter de ziekte niet in de eerste plaats de academicus of de zorgverlener is, maar juist de mens die lijdt aan een onvolkomenheid of gebrokenheid in zijn bestaan.

Zo kan het boek 'Over honderd ziekten' beschouwd worden als het verhaal van 'honderd zieken', het verhaal van mensen over lijden, gebrokenheid, empathie en zorgzaamheid. Het verhaal van een universiteit die bewogen is door mensen.

Jan Smit

Decaan en vicevoorzitter van de Raad van Bestuur van het Radboudumc

Verantwoording

Dit boek beschrijft en analyseert honderd ziekten die in de afgelopen honderd jaar in de belangstelling hebben gestaan. Het verschijnt naar aanleiding van het honderd-jarig bestaan van de Radboud Universiteit, die in 1923 werd gesticht en toen nog Roomsche Katholieke Universiteit te Nijmegen heette. Een boek over honderd ziekten kan allerlei vragen oproepen, zoals: wat is (een) ziekte? Waarom is gekozen voor honderd ziekten? Waarom juist deze honderd ziekten? Wat zijn redenen om een ziekte in een bepaalde tijdperiode te situeren? In deze verantwoording geven wij op deze vragen een eerste antwoord.

Wat is ziekte?

In het in 2018 verschenen handboek *Medische geschiedenis* plaatsen enkele Nederlandse medisch-historici ziekte in een historisch perspectief. Voor wat het huidige tijdsgewricht aangaat, wijzen zij onder anderen op de invloedrijke Amerikaanse psychiater Jerome Wakefield, die ziekte als een schadelijke dysfunctie omschrijft, en de Finse filosoof Lennart Nordenfelt, die ziekte ziet als verminderde capaciteit van het gehele lichaam. In de lange rij van denkers over deze thematiek schaarde zich ook de Nijmeegse (inmiddels emeritus) hoogleraar Toine Lagro-Janssen, die in haar oratie in 1997 wees op het bestaan van een biomedisch en van een integraal ziekteconcept. “De ziekte is hiermee onlosmakelijk verbonden met de zieke”, aldus Lagro-Janssen. Al eerder stelde de Nijmeegse arts, psycholoog en filosoof Frits Buytendijk (1887-1974) het ‘wetenschappelijke, causale denken’ in de geneeskunde tegenover de ‘antropologisch georiënteerde’ geneeskunde, en hij vlocht dit gedachtegoed in bij het ontwerpen

van de Faculteit der Geneeskunde die in Nijmegen in 1951 werd opgericht. Lagro-Janssen en Buytendijk kunnen worden gezien als wegbereiders van de ‘persoonsgerichte zorg’ die het huidige Radboudumc zo hoog in het vaandel voert.

In dit boek beschouwen wij een ziekte kortweg als een kortdurende (acute) of langdurige (chronische) verstoring van de gezondheid met bijbehorende verschijnselen. Over wat onder gezondheid, die bij ziekte wordt verstoord, moet worden verstaan, bestaat al evenzeer een langlopende discussie. Wij beperken ons tot de tijd waarin de moderne geneeskunde tot ontwikkeling kwam. In 1948 omschreef de World Health Organisation gezondheid als ‘*a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity*’. In 2011 publiceerde een team rond de Nederlandse arts en onderzoeker Machteld Huber een prikkelend en invloedrijk alternatief: ‘*Health is the ability to adapt and to self-manage, in the face of social, physical and emotional challenges*’. Het draait bij gezondheid in deze definitie dus om het vermogen van de mens zich aan te passen aan sociale, fysieke en emotionele uitdagingen: de kunst van de zelfredzaamheid.

Veel ziekten

Waarom bestaan er zoveel verschillende ziekten? Wij denken dat het hoge aantal en de grote verscheidenheid aan ziekten een afspiegeling zijn van de enorme rijkdom en diversiteit van de natuur. De beroemde filosoof Benedictus de Spinoza (1632-1677) zei al dat alles wat bestaat zon-

der uitzondering functioneert in overeenstemming met de wetten der natuur. En hij zei ook dat de mens noodzakelijk aan 'lijdingen' onderworpen is en daarbij de algemene orde der natuur volgt, gehoorzaamt en, voor zover de aard der dingen dit eist, zich daarbij aanpast. Dit geldt *mutatis mutandis* voor de biologische ziekteoorzaken: in de algemene ziekteleer heeft men van oudsher getracht een ordening in verschillende ziektegroepen en hun oorzaken aan te brengen. In navolging daarvan onderscheiden wij:

- Celadaptatie en celschade
- Ontsteking en reparatie
- Infectieziekten
- Circulatiestoornissen
- Nieuwvormingen
- Immunologische ziekten
- Ontwikkelingsstoornissen en genetische ziekten
- Verouderingsziekten
- Mentale ziekten

Deze indeling wordt sinds jaar en dag in de ziektekundige leerboeken gehanteerd en is stevig verankerd in de geneeskundige en biomedische opleidingsprogramma's. Door de steeds verdere ontwikkelingen van de wetenschap echter, komen nieuwe moleculaire en genetische veranderingen aan het licht die tot een ziekte kunnen leiden. Voor het begrijpen van ziekten is het van belang deze nieuwe ziekten zoveel mogelijk in het raamwerk van de ziektegroepen in te passen.

Honderd jaar

De gekozen honderd ziekten willen een tijdsbeeld geven van een eeuw ziekte in relatie tot ontwikkelingen in de medische wetenschap in de periode van 1923 tot 2023, de honderd jaar van het bestaan van de Radboud Universiteit. Met de beschrijving van een ziekte (en van het

medisch-wetenschappelijk onderzoek om die ziekte te bestrijden) willen we telkens even teruggaan naar de tijd waarin deze zich het meest nadrukkelijk manifesteerde of waarin de geneeskunde erin slaagde haar terug te dringen – zo wordt de ziekte een min of meer tijdgebonden verschijnsel, een spiegel van de geschiedenis.

Bij de oprichting van de Roomsche Katholieke Universiteit te Nijmegen in 1923 bestond het vurig verlangen om deze aan te vullen met een medische faculteit. Na veel arbeid en opofferingen kwam in 1951 eindelijk de Faculteit der Geneeskunde tot stand. In 1956 opende het St. Radboud Ziekenhuis zijn deuren als academisch ziekenhuis. De faculteit werd later uitgebreid met Tandheelkunde (1961) en Gezondheidswetenschappen (1984) en omgevormd tot een Faculteit der Medische Wetenschappen. Sinds de eeuwwisseling zijn faculteit en ziekenhuis samen ondergebracht bij het Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc). De medische wetenschappen zijn een onmisbaar onderdeel van de klassieke brede universiteit, die de Radboud Universiteit wil zijn.

Honderd ziekten en hun beschrijving

Voor dit boek hebben we in eerste instantie gelet op het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang van een ziekte. Was er sprake van een wetenschappelijke doorbraak of van anderszins hoogstaande wetenschappelijke activiteiten? De medische technologie maakte sinds 1923 grote sprongen. Waren er Nederlandse en/of Nijmeegse onderzoekers bij betrokken? Hoe groot was de maatschappelijke impact van de ziekte in termen van verspreiding en/of sterfte? Zijn het representatieve voorbeelden van de eerder genoemde ziektegroepen? Voor de duidelijkheid hebben wij de ziekten in dit boek volgens deze groepen ingedeeld. Per groep zijn de ziekten zo veel mogelijk chronologisch geordend.

Bij de keuze van de ziekten hebben wij dankbaar gebruik gemaakt van suggesties van (emeritus) hoogleraren bij het Radboudumc. Ook waren zij bereid om conceptteksten van commentaar te voorzien. Globale informatie over een ziekte verkregen wij door gebruik te maken van internetzoekmachines; voor specifieke informatie gingen we te rade bij wetenschappelijke databases als *PubMed*. Wij hebben geprobeerd aan te haken bij belangrijke medisch-technologische ontwikkelingen van de afgelopen jaren, zoals de moderne beeldvormende technieken *Computer Tomografie* (CT) en *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), veelomvattende genetische benaderingen als *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), de moleculaire diagnostiek bij infectieziekten, gezwellen en stofwisselingsziekten, en de analyse van *big data*. Daarnaast hebben wij rekening gehouden met belangrijke maatschappelijke veranderingen zoals het streven naar diversiteit en inclusiviteit.

Gezien de grote verscheidenheid van ziekten hebben we ten behoeve van de leesbaarheid gekozen voor een uniforme aanpak. Eerst lichten we toe waarom de ziekte in een bepaalde tijdsperiode relevant was. Vervolgens geven we de ziekte een plaats in de tijd en besteden we aandacht aan de oorzaak/oorzaken, de ontstaanswijze(n), de klinische presentatie, de diagnostiek en de behandeling, en waar mogelijk preventie. Dit zijn voor leken vaak wat moeilijke passages vanwege de – onontkoombare – medische terminologie. Onder het kopje ‘commentaar’ plaatsen we (waar relevant) kritische kanttekeningen en belichten we kort de wetenschappelijke bijdrage van Nederlandse en/of Nijmeegse onderzoekers. Daarna komen historische aspecten van de ziekte aan de orde, die licht werpen op veranderde inzichten over de ziekte in de loop van de tijd. Een en ander illustreren we aanschouwelijk met afbeeldingen van een zieke, radiologische beelden van het ziekteproces of van een pathologisch preparaat.

We hebben bij voorkeur preparaten uit het Museum voor Anatomie en Pathologie gebruikt. Onze verwachting is dat elke beschreven ziekte verwondering oproept en een leermoment bevat.

Voor wie

Over honderd ziekten is toegankelijk voor een breed, in ziektekunde geïnteresseerd publiek, variërend van medewerkers en studenten van de Radboud Universiteit en het Radboudumc tot betrokkenen bij alle denkbare facetten van de gezondheidszorg – inclusief, uiteraard, patiënten. Niettemin zijn sommige passages voor leken moeilijk leesbaar, maar dit is inherent aan het idioom van de medische wetenschap.

Graag willen wij de Radboud Universiteit gelukwensen met haar honderdjarig bestaan en hopen wij dat zij zich verder als succesvolle algemene universiteit met een bijzonder karakter zal ontwikkelen. Wij wensen alle lezers heel veel plezier toe, net zoveel als wij bij het schrijven en samenstellen van het boek hebben ondervonden.

Nijmegen, mei 2023

Dirk Ruiter, Lucas Boer en Jan Brabers

Literatuur

- Constitution of the World Health Organization on the definition of health. New York, 1948.
- Huber M, Knottnerus JA, Green L, Horst H van der, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, Meer JWM van der, Schabel P, Smith R, Weel C van, Smid H. How should we define health? BMJ. 2011; 343: d4163.
- Werkhoven S. Wat is ziekte? In: Hillen HFP, Houwaart ES, Huisman FG (red). Medische geschiedenis. Ziekte, kennis, dokter en patiënt – Gezondheidszorg en Maatschappij. Houten: Bohn, Stafleu & Van Loghum; 2018. p. 35-48.
- Yalom ID. Het Raadsel Spinoza. 18de druk. Amsterdam: Uitgeverij Balans; 2018.
- Rubin E, Reisner HM. Principles of Rubin's Pathology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- Lagro-Janssen ALM. De Tweeslachtigheid van het Verschil. Oratie Katholieke Universiteit Nijmegen, 1997.
- Mackenbach JP. Fundamentele oorzaken van ziekte – historisch perspectief. Ned Tijdschr Geneeskd. 2021; 165: 8-15.
- Brabers, J., Van betekenis. Een geschiedenis van de Radboud Universiteit 1923-2023. Amsterdam: Boom; 2023.
- Hillen HFP, Houwaart ES, Huisman FG (red). Medische geschiedenis. Ziekte, kennis, dokter en patiënt – Gezondheidszorg en Maatschappij. Houten: Bohn, Stafleu & Van Loghum; 2018.

Foreword

This book explores the relationship between time and 100 diseases of the last century. Much like Thomas Mann's famous 1924 Bildungsroman *The Magic Mountain*, disease and health are the key motifs in this treatise on time. We wrote this book to mark the centennial anniversary of Radboud University (formerly Roomsche Katholieke Universiteit Nijmegen), which was founded in 1923. A book about 100 diseases can raise many questions. What is disease? Why 100 diseases? Why write about these 100 diseases in particular? And why position a disease within a specific time period? We attempt to answer these questions below.

What is disease?

In this book, we define disease as a short-term (acute) or long-term (chronic) condition that negatively affects one's health, generally associated with specific signs and symptoms. Based on this definition, how do we define health? And what is the relationship between health and disease? We have limited ourselves to the age of modern medicine. In 1948, the World Health Organisation described health as a "state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity." In 2011, a team led by Dutch physician and researcher Machteld Huber offered a stimulating and influential alternative: "Health is the ability to adapt and to self-manage in the face of social, physical and emotional challenges." In other words: the art of self-sufficiency.

In the recently published textbook *Medische Geschiedenis* ('Medical History'), several Dutch medical historians positioned disease in a modern historical context. They cite American psychiatrist Jerome Wakefield, who describes disease as a harmful dysfunction, and Finnish philosopher Lennart Nordenfelt, who defines disease as a general impairment of the whole body. Among the ranks of such thinkers is Nijmegen professor emeritus Toine Lagro-Janssen, who viewed disease as a biomedical and integral concept. "Disease and patient are inextricably linked," she said in her 1997 inaugural address. Nijmegen physician, psychologist and philosopher Frits Buytendijk (1887-1974) pitted "scientific, causal" medicine against "anthropologically oriented" medicine – a concept he applied to the foundation of our new medical faculty in 1951. Lagro-Janssen and Buytendijk can be seen as the pioneers of the patient-oriented care pursued by Radboud university medical center.

Diseases

Why are there so many different diseases? We see the number and variety of diseases as a reflection of the richness and diversity of nature. The famous philosopher Benedictus de Spinoza (1632-1677) said that all life functions in accordance with the laws of nature. He also argued that man is enslaved to the "passions" and is designed to follow, obey and conform to the general orders of nature. This also applies to the biological causes of disease: in general pathology, we have traditionally tried to classify

different groups of diseases and their causes. We distinguish between the following disease categories:

- Cellular adaptations and cell injury
- Inflammatory diseases
- Infectious diseases
- Circulatory disorders
- Neoplasms
- Immunological diseases
- Developmental and genetic disorders
- Ageing-associated diseases
- Mental and behavioural disorders

This classification has long been used in medical textbooks and is firmly rooted in medical and biomedical study programmes. However, as science advances, new molecular and genetic changes are revealed that can lead to disease. In order to understand disease, it is important to classify new diseases into this existing framework. Incidentally, public health measures, such as the construction of sewers at the end of the nineteenth century, tend to be more effective at reducing disease than medical interventions.

100 years

The 100 diseases in this book paint a picture of a century of disease in relation to the medical developments that emerged between 1923 and 2023 – the 100 years of Radboud University's existence. We attempt to describe a disease (and the medical-scientific research used to combat it) in the context of the time in which it emerged or was eradicated through modern medicine. In this way, disease becomes a time-bound phenomenon, a mirror of history.

When Radboud University was founded in 1923, there was a strong desire to set up a medical faculty. After much hard work and sacrifices, the Faculty of Medicine was established in 1951. In 1956, St. Radboud Ziekenhuis

was founded as a teaching hospital. The faculty was later expanded to include Dentistry (1961) and Health Sciences (1984) and was renamed the Faculty of Medical Sciences. Since the turn of the century, both the faculty and the hospital have been housed at Radboud university medical center. The medical sciences are an indispensable part of the comprehensive university Radboud University aspires to be.

100 diseases and their descriptions

For this book, we initially considered the scientific and/or social relevance of a disease. Was the disease associated with a scientific breakthrough or other advanced scientific activities? Medical technology has made great leaps since 1923. Were any Dutch or Nijmegen researchers involved? What was the social impact of the disease in terms of transmissibility and mortality? Are the examples representative of the aforementioned disease categories? For the sake of clarity we have ordered the various diseases according to the disease groups mentioned. Per disease group a chronological division was used. What lessons can we learn from the history of a disease? When selecting the diseases in this book, we made grateful use of the suggestions from (emeritus) professors at Radboud university medical center. They also provided valuable feedback on our draft texts. For general information about the diseases we used the internet; for more specific information we consulted scientific databases such as PubMed. We tried to link our research to important medical and technological advancements, such as computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI); comprehensive genetic approaches such as the Genome-Wide Association Studies (GWAS); molecular diagnostics in infectious diseases, neoplasms and metabolic diseases; and big data analysis. We also took into account important social changes, such as the pursuit of diversity and inclusion.

Given the wide variety of diseases, we opted for a uniform approach for the sake of readability. First, we explain why the disease was relevant to a specific time period. We then position the disease in the historical timeline and explore the causes, origins, clinical presentation, diagnosis, treatment and (if applicable) prevention options. The commentary section offers a critical reflection and a brief discussion of the scientific contributions of Dutch and/or Nijmegen researchers. This is followed by a discussion of the historical relevance of the disease, which in turn sheds light on the disease's progression over time. Patient images, radiology scans and pathological specimens, many of which come from the Museum of Anatomy and Pathology, serve as visual illustrations. We expect each disease to evoke a sense of wonder and serve as a fascinating learning opportunity.

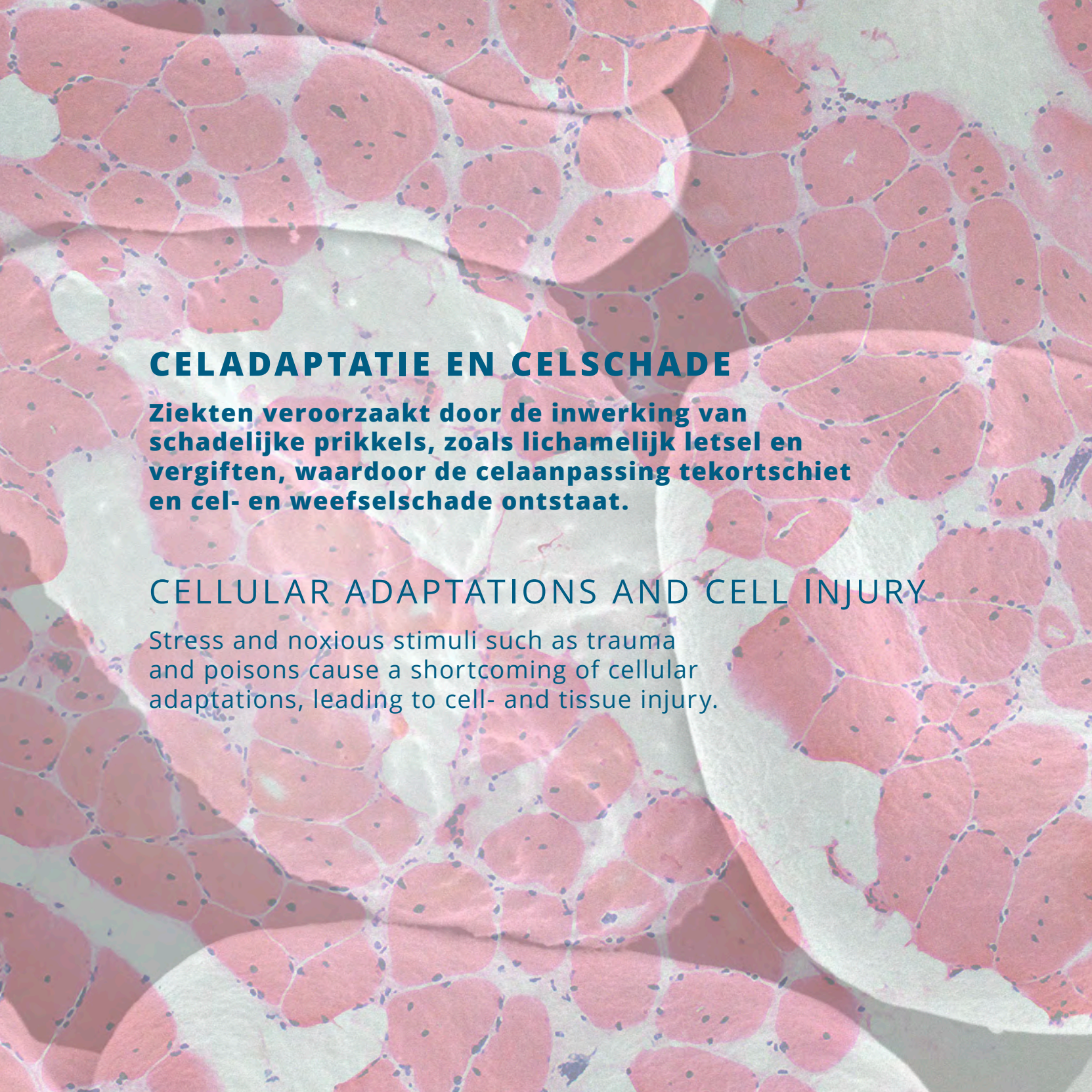
For whom

This book was written for a broad public interested in disease, ranging from employees and students of the Radboud University and the Radboud university medical center to those involved in every conceivable facet of healthcare – including, of course, patients. Nevertheless, some passages are difficult to read for laymen, but this is inherent in the idiom of medical sciences.

We would like to congratulate Radboud University on its 100th anniversary and look forward to watching as it continues to develop into a successful general university with a special denomination. We sincerely hope you enjoy reading this book as much as we enjoyed writing it.

Nijmegen, May 2023

Dirk Ruiter, Lucas Boer and Jan Brabers

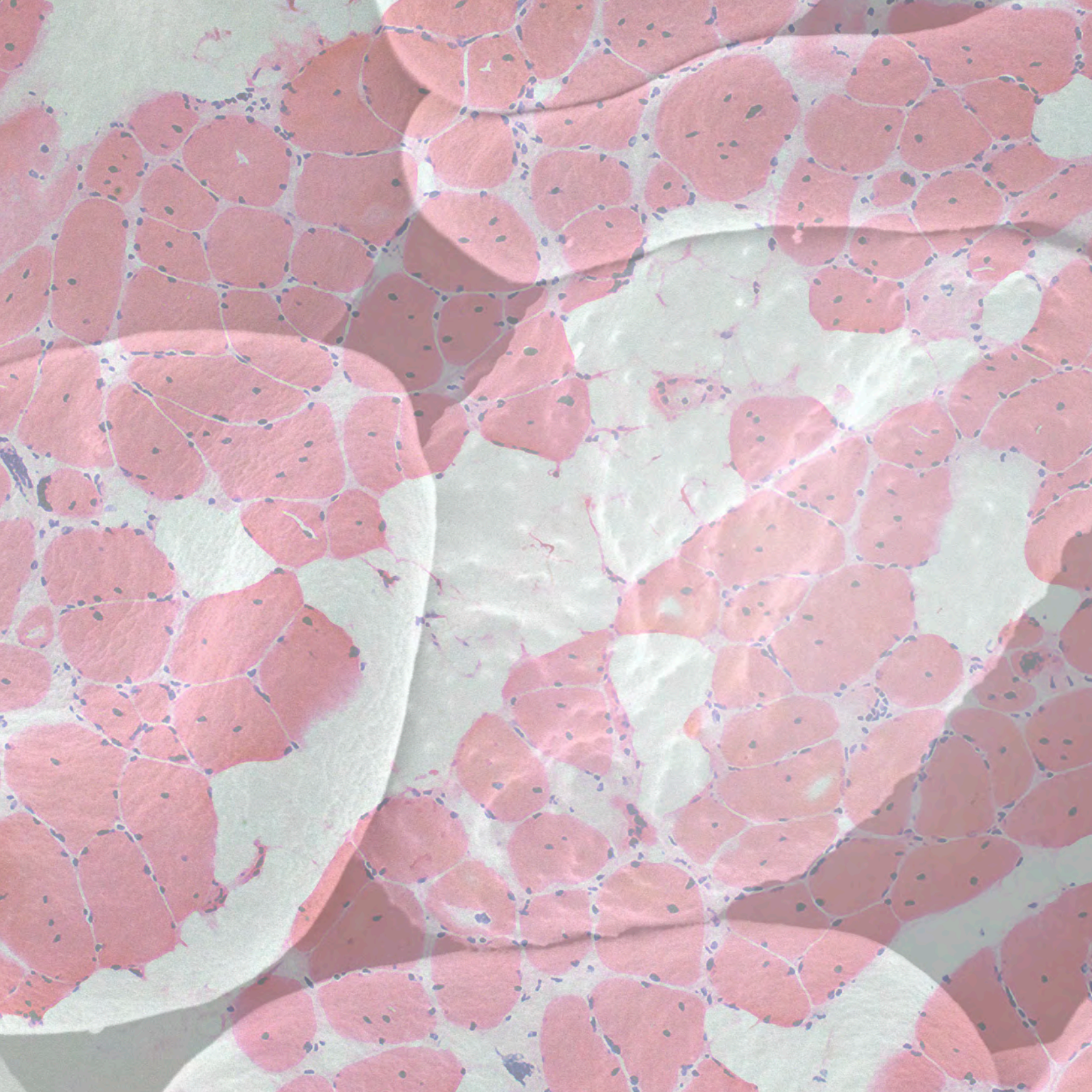


CELADAPTATIE EN CELSCHADE

Ziekten veroorzaakt door de inwerking van schadelijke prikkels, zoals lichamelijk letsel en vergiften, waardoor de celaanpassing tekortschiet en cel- en weefselschade ontstaat.

CELLULAR ADAPTATIONS AND CELL INJURY

Stress and noxious stimuli such as trauma and poisons cause a shortcoming of cellular adaptations, leading to cell- and tissue injury.



Beriberi

(Beriberi)

Beriberi kwam vooral voor in Azië. In de westerse wereld zag men de ziekte met name bij chronische alcoholisten door een combinatie van tekortschietende voeding en een verstoorde voedingsopname. De naam beriberi is afkomstig uit het Singalees en betekent 'ernstige zwakte'. De Utrechtse medisch microbioloog en patholoog Christiaan Eijkman (1858-1930) ontving in 1929 samen met de Engelsman Frederick Gowland Hopkins (1861-1947) de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde voor hun onderzoek naar beriberi. Hun bevindingen legden de basis voor de ontdekking dat beriberi wordt veroorzaakt door een tekort aan vitamine B1. Eijkman kwam aan het eind van de negentiende eeuw tot het inzicht dat de oorsprong van de ziekte gelegen was in voeding, meer in het bijzonder het gebruik van gepelde rijst, dat wil zeggen: rijst zonder het buitenste vlies van de korrels. Hij verrichtte zijn onderzoek in het voormalige Nederlands-Indië, waar de ziekte vaak voorkwam.

De oorzaak van beriberi bleek, na vervolgonderzoek door anderen, te liggen in een tekort aan thiamine, later het wateroplosbare vitamine B1 genoemd. Door voeding te verrijken met vitamine B1 konden de ziekteverschijnselen bij kippen en mensen succesvol worden bestreden. Dat een tekort aan een specifieke voedingsstof een ernstige ziekte kon veroorzaken werd pas in 1916 betoogd door de Poolse biochemicus Casimir Funk (1884-1967). Hij stelde dat aandoeningen als beriberi, scheurbuik en Engelse ziekte (rachitis) door een dergelijk tekort ontstonden en hij gebruikte hierbij als eerste de term 'vitamines'.

Beriberi heeft twee verschijningsvormen: 'natte' beriberi, waarbij het hart- en vaatsysteem zijn aangedaan, en 'droge' beriberi, die het zenuwstelsel aantast. Deze vormen kunnen tegelijkertijd bij één patiënt voorkomen. De klinische verschijnselen bij de eerste vorm bestaan uit kortademigheid en vochtophoping in de weefsels, bij de tweede vorm uit spierzwakte, met name in de benen (Figuur), perifere verlammingen en een verminderde tastzin. Klinisch wordt hierbij de term 'polyneuritis' gebruikt. Hoe deze ziekelijke veranderingen in de weefsels precies ontstaan is niet duidelijk. De veranderingen aan de zenuwen en spieren kunnen worden aangetoond door elektrofysiologisch onderzoek.

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinische beeld en de bepaling van thiamine in het bloed. Beriberi wordt behandeld met thiaminehydrochloride, toegediend als tablet of per injectie. Bij de natte vorm dient het aanwezige hartfalen apart te worden bestreden.

Commentaar

Samen met zijn medewerker Gerrit Grijns (1865-1944) voerde Eijkman een reeks van goed opgezette experimenten uit, waaruit bleek dat de verschijnselen van beriberi bij kippen konden worden opgewekt door langdurig voeren met witte (gepelde) rijst. De verschijnselen konden worden voorkomen en de ziekte genezen door zemelen aan het voer toe te voegen. Eijkman dacht aan het bestaan van een 'anti-beriberi-factor' die tegen een vermeend zenuwgif in gepelde rijst zou beschermen en publiceerde deze veronderstelling in 1897. Zijn medewerker Grijns

SUMMARY

Beriberi was gradually discovered to be a consequence of a dietary deficiency of the water-soluble vitamin B1 (thiamin). The disease used to be a serious problem in Southeast Asia. It presents itself in two different forms, a 'dry' and a 'wet' one, that may occur in the same patient. The clinical signs of the dry form consist of muscular weakness in the legs, peripheral palsy and a loss of sensitivity. It was called 'polyneuritis'. In the wet form dyspnea and edema in the lower limbs predominate as a result of cardiovascular failure.

Groundbreaking research into beriberi was conducted in the Dutch East Indies by Christiaan Eijkman and Gerrit Grijns. Eijkman observed that chickens fed with white (peeled) rice developed a leg paralysis or 'polyneuritis', whereas chickens fed with brown (whole grain) rice did not. Grijns concluded correctly that food contained unknown substances essential to the peripheral nervous system. In 1926, Barend Jansen and Willem Donath isolated and crystallized a substance (thiamin, vitamin B1) that cured polyneuritis in pigeons. Together with Frederick Gowland Hopkins, Eijkman received the Nobel prize in Physiology or Medicine in 1929 for their contribution to the discovery of vitamin B1 deficiency as the cause of beriberi. Although Eijkman made the pioneering findings, it was Grijns who interpreted them correctly. On hindsight, it would have been appropriate if they had been jointly honored.

Deficiency diseases such as scurvy, which is caused by a prolonged insufficient intake of vitamin C, have been known for a long time. Skeletal abnormalities typical for scurvy could be demonstrated in 4000 years old Egyptian mummies and skeletons. Scurvy was a common problem in the world's navies from the fifteenth century and is estimated to have affected two million sailors.

kwam echter met het idee dat juist het ontbreken van een bepaalde voedingsstof tot de ziekte leidde. Eijkman was hiervan pas overtuigd nadat de Nederlandse onderzoekers Barend Jansen en Willem Donath in 1926 thiamine hadden geïsoleerd. Kort daarop herhaalde Eijkman in Utrecht zijn oorspronkelijke studies met kippen en bevestigde dat de kristallijne stof van Jansen en Donath polyneuritis kon voorkomen. Achteraf zou het wellicht juist zijn geweest als Eijkman de Nobelprijs met andere Nederlandse onderzoekers had gedeeld.

De Nijmeegse hoogleraar interne geneeskunde Cees Majoor heeft in 1982 met zijn medewerker Harry Hillen, de latere hoogleraar interne geneeskunde in Maastricht, een artikel geschreven over beriberi bij alcoholisten.

Historische aspecten

Gebreksziekten, veroorzaakt door een tekort aan vitaminen, bestaan al heel lang. Zo konden tekenen van scheurbuik, ook wel scorbuut genoemd, worden vastgesteld aan het skelet van ongeveer 4000 jaar oude Egyptische mummies. Aangezien scheurbuik door een langdurig tekort aan vitamine C ontstaat, is deze bevinding bij de onderzochte personen opmerkelijk, daar zij tot een hoge



Aziatische patiënt met tekenen van spierzwakte aan beide benen, passend bij beriberi. Collectie Tropenmuseum, part of the National Museum of World Cultures. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0. Asian patient with signs of muscular weakness in both legs, compatible with beriberi. Collection Tropenmuseum, part of the National Museum of World Cultures. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

sociale klasse behoorden en dus adequaat gevoed zouden moeten zijn. De befaamde Griekse arts Hippocrates (ca. 460-370 v.Chr.) zou de ziekte al hebben beschreven. Scheurbuik kwam sinds de eerste ontdekkingsreizen aan het eind van de vijftiende eeuw veel voor op schepen die lang onderweg waren. Men schat dat in de loop der eeuwen zo'n twee miljoen zeelieden door de ziekte werden getroffen, vaak met dodelijke afloop. Verschijnselen van

scheurbuik zijn onder meer algemene slaphed, stijve en pijnlijke ledematen, zwelling van het tandvlees en bloedingen, zowel oppervlakkige (met name aan de onderbenen) als inwendige. Er is geen duidelijke aantasting van de buik, zodat de naam 'scheurbuik' (wellicht een verbastering van het Latijnse *scorbutus*) misleidend is. De Schotse scheepsarts James Lind (1716-1794) ontdekte dankzij vergelijkend voedingsonderzoek onder zeelie-

den dat toediening van citrusvruchten een genezende werking had. Op grond daarvan kregen zeelieden van de Royal Navy citroensap toegevoegd aan hun dagelijkse portie verdunde rum. Britse matrozen kregen de reputatie de gezondste ter wereld te zijn. In de toevoeging van het citroensap ligt ook de oorsprong van de bijnaam 'limeys' voor alle Britten besloten. Aan het begin van de negentiende eeuw slaagden de Noorse artsen Axel Holst (1830-1931) en Theodor Froehlich (1870-1947) erin scheurbuik op te wekken in cavia's. Opmerkelijk is dat Holst eerst Christiaan Eijkman in Batavia opzocht om advies te vragen bij het opzetten van het dierexperimentele onderzoek. In 1887 werd het Centraal Geneeskundig Laboratorium opgericht te Weltevreden, vlakbij Batavia, de hoofdstad van het toenmalige Nederlands-Indië. In het laboratorium vond onderzoek plaats naar tropische ziekten en werd controle uitgevoerd op voedingsmiddelen en dranken. In 1898 volgde de benoeming van Christiaan Eijkman tot hoogleraar in de hygiëne, medische politie en gerechtere lijke geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Utrecht.

Literatuur

- Eijkman C. Beri-beri: Zur Abwehr. Arch Schiffs Tropen Hyg. 1898; 2: 103.
- Carpenter KJ. The Discovery of Thiamin. Ann Nutr Metab. 2012; 61: 219-23.
- Majoor CLH, Hillen HFP. Cardiale beriberi met melkzuuracidose en cardiovasculaire collaps (sjosjin), een bij alcoholici niet zeldzaam ziektebeeld, dat gemakkelijk wordt miskend. Ned Tijdschr Geneeskd. 1982; 126: 749-57.
- Nerlich AG, Rohrbach H, Zink A. Paläopathologie altägyptischer Mumien und Skelette. Untersuchungen zu Auftreten und Häufigkeit spezifischer Krankheiten in verschiedenen Zeitperioden der altägyptischen Nekropole von Theben-West. Pathologie 2002; 23: 379-385.
- Carpenter KJ. The Discovery of Vitamin C. Ann Nutr Metab 2012; 61: 259-264.

Slaapziekte

(Encephalitis lethargica)

In 1927 richtte de welgestelde New Yorkse zakenman William Matheson een Commission for the Study of Epidemic Encephalitis op. Deze Commissie-Matheson had als doel de oorzaak en de ontstaanswijze van de zogenaamde slaapziekte of *encephalitis lethargica* (hersenontsteking, met slaapzucht gepaard gaand) op te helderen en te adviseren over de behandeling. Matheson zelf was kort daarvoor van de ziekte genezen en dacht dat de commissie binnen twee jaar de gestelde doelen zou kunnen halen. De naam 'slaapziekte' was bedacht door de uit Roemenië afkomstige neuropatholoog Constantin von Economo, die de ziekte in 1917 voor het eerst had beschreven bij een reeks patiënten in de *Klinik für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* van het universiteitsziekenhuis in Wenen. Von Economo beschreef het gevarieerde klinische beeld en de neuropathologische veranderingen bij obductie. Enige tijd later rapporteerde de Franse arts René Cruchet overeenkomstige bevindingen.

De ziekte dook waarschijnlijk al in 1916 op in Roemenië, verspreidde zich via Oostenrijk (1917) naar Frankrijk en Engeland (1918) en bereikte in 1919 de rest van Europa (inclusief Nederland), de Verenigde Staten van Amerika, Canada, Midden-Amerika en India. Er was dus sprake van een pandemie, die in 1920 en 1924 zijn piek bereikte en waaraan naar schatting meer dan een half miljoen mensen stierven.

De oorzaak en de ontstaanswijze van de ziekte zijn nog steeds onbekend, ondanks uitgebreide inspanningen van de Commissie-Matheson, die pas in 1942 haar eindrapport

publiceerde, en die van latere onderzoekers. Aanvankelijk werd gedacht aan een toxische of infectieuze (met name virale) oorzaak. Meer recent wordt weer gezocht in de richting van een auto-immuunreactie op een eerder door-gemaakte (streptokokken)infectie. Volgens deze theorie, die ook eerder al werd overwogen, zouden antilichamen die de gastheer tegen de bacterie heeft opgewekt, zich tegen de eigen zenuwcellen in bepaalde delen van de hersenen richten en deze beschadigen.

Klinisch uit de ziekte zich in een acute en een chronische fase. In de acute fase staan slaapzucht (waarbij de patiënt aanvankelijk wekbaar is maar naderhand in coma kan geraken), oogspierverlammingen, koorts en bewegingsstoornissen op de voorgrond (Figuur). Ook kunnen hinderlijke hikaanvallen optreden. De chronische fase, die zich maanden tot jaren later kan voordoen, kenmerkt zich vooral door bewegingsstoornissen zoals bij de ziekte van Parkinson. De sterfte in de acute fase bedraagt tussen de twintig en vijftig procent; in de chronische fase kan de sterfte nog hoger oplopen.

Bij obductie van een in de acute fase overleden patiënt treft men macroscopisch sterk doorbloede hersenvliezen aan, weke vochtrijke grote hersenen en een rode verkleuring van de hersenstam. De grote hersenen bij een patiënt in de chronische fase zijn (deels) geschrompeld, passend bij doorgemaakt celverlies. Microscopisch ziet men afhankelijk van de fase ontstekingsverschijnselen, respectievelijk resten daarvan.

SUMMARY

Encephalitis lethargica is a neurological syndrome that made its first appearance in the winter of 1916-17 and subsequently spread across Europe and then the world. The pandemic continued well into the 1930s. Although the exact number of patients with this disease during the pandemic period is unknown, it is estimated to be more than half a million worldwide. The cause of the disease is still unknown. During the acute phase, patients show excessive sleepiness, disorders of ocular motility, fever, and movement disorders. The mortality amounts to twenty to fifty percent of patients. The chronic phase is characterized by parkinsonism, but psychiatric manifestations also occur. In this phase the mortality is higher than in the acute phase. Although one hundred years have elapsed since the beginning of the epidemic many questions remain about this mysterious illness.

Commentaar

Het is opvallend dat de ziekte in de periode 1918-1929 pandemische vormen aannam en daarna slechts sporadisch is opgedoken. Sommige onderzoekers suggereren gezien de deels overlappende tijdsperiode een samenhang tussen encephalitis lethargica en de Spaanse griep, die in 1918 en 1919 woedde. Aangezien de oorzaak van de ziekte nog steeds niet bekend is, blijft dit speculatief.

Hoewel de chronische vorm meestal gepaard gaat met Parkinson-achtige verschijnselen, kunnen zich ook schizofrenieachtige beelden voordoen, waardoor de patiënt langdurig in een psychiatrische inrichting opgenomen moet worden. Deze chronische fase onttrekt zich aan het oog van de buitenwereld, maar gaat wel gepaard met een hogere sterfte dan de acute fase.

Encephalitis lethargica heeft niets van doen met de Afrikaanse trypanosomiasis, ook wel bekend als slaapziekte, waarbij tseetseevliegen een rol spelen.

Historische aspecten

In de jaren zestig van de vorige eeuw werd het geneesmiddel levodopa ontwikkeld voor de behandeling van Parkinsonpatiënten. De bekende Brits-Amerikaanse neuroloog Oliver Sacks kwam op het idee om patiënten in de chronische fase van encephalitis lethargica, die als het ware 'bevroren waren in hun ziekte', met dit middel te behandelen. Hij boekte hiermee opzienbarende resultaten: de patiënten 'ontwaakten' uit hun zombieachtige bestaan en konden weer bewegen en praten. Helaas was de euforie van korte duur. De patiënten kregen ernstige bijwerkingen van de behandeling, zoals schizofrenie en dwanghandelingen. De behandeling moest worden gestaakt en de patiënten keerden voorgoed terug in hun 'bevroren' staat. Sacks schreef over deze episode in 1973 een aangrijpend boek, getiteld *Awakenings*, dat in 1990 werd verfilmd met Robert De Niro als patiënt en Robin Williams als zijn neuroloog.



Patiënte met encephalitis lethargica ligt in een vreemde houding op bed door de catatonie waarmee haar ziekte gepaard gaat. Bron: Curschmann, H. Klinische Abbildungen: Sammlung von Darstellungen der Veränderung der äusseren Körperform bei inneren Krankheiten. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1894. Patient with encephalitis lethargica lying in a strange position on a bed because of the catatonia that accompanies her illness. Source: Curschmann, H. Klinische Abbildungen: Sammlung von Darstellungen der Veränderung der äusseren Körperform bei inneren Krankheiten. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1894.

Literatuur

Hoffman LA, Vilensky JA. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain*. 2017; 140: 2246-51.
 Koning L. Encephalitis lethargica in Nederland. Hernieuwde belangstelling voor een mysterieuze ziekte. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2009; 153: B326.

Krop

(Goitre)

De schildklier heeft jodium nodig als bouwstof voor de aanmaak van de hormonen tri-jodothyronine (T3) en thyroxine (T4). Een tekort aan jodium in de voeding leidt tot schildkliervergroting, die krop of struma wordt genoemd. Omstreeks 1920 werd in Nederland voor het eerst aandacht gegeven aan de preventie van krop, een ziekte die in bepaalde gebieden van ons land optrad. Het preventiebeleid, dat in 1928 werd ingezet, bestond uit het op de markt brengen van gejodeerd keukenzout ('Jozo-zout'), waardoor de bevolking extra jodium ging opnemen. Aangezien krop in het oosten en het zuiden van ons land toch bleef voorkomen, werd in deze gebieden in 1932 begonnen met het toevoegen van kaliumjodide aan het drinkwater. In 1941 moest dat beleid worden gestaakt omdat er vanwege de oorlog gebrek was aan kaliumjodide. Na de oorlog werd besloten om het broodzout bij de bakkerijen te joderen. Dit werd in 1968 voor alle bakkers in Nederland verplicht gesteld. Op advies van de Gezondheidsraad volgde in 1982 een verhoging van het jodidegehalte van broodzout en de herinvoering van Jozo-zout. Wetenschappelijk onderzoek in 1987 toonde echter aan dat deze maatregelen niet resulteerden in een optimale gemiddelde dagelijkse opname van jodium. Sinds 2008 mag jodium aan vrijwel alle voedingsmiddelen worden toegevoegd. In de praktijk komt endemische krop eigenlijk niet meer voor onder de autochtone bevolking in Nederland, maar soms nog wel bij mensen met een niet-westerse migratieachtergrond. Jodiumtekort is in Afrika en Zuid-Azië nog steeds een aanzienlijk probleem.

Op de remming van de aanmaak van T3 en T4 door het jodiumtekort reageert de hypofyse met een verhoogde uitstoot van thyreoïdstimulerend hormoon (TSH). TSH zet de schildkliercellen aan tot vermeerdering (hyperplasie), waardoor het orgaan zich vergroot. In sommige gevallen is er sprake van een erfelijke factor. Belangrijk is dat een jodiumtekort tijdens de zwangerschap en in de eerste levensjaren van het kind kan leiden tot geestelijke achterstand, aangezien T3 en T4 belangrijke factoren zijn bij de vroege ontwikkeling van de hersenen. Het tekort aan schildklierhormonen op deze jonge leeftijd leidt tevens tot dwerggroei. De combinatie van deze afwijkingen wordt cretinisme genoemd.

De vergroting van de schildklier hoeft niet altijd zichtbaar te zijn, maar is wel te voelen door een ervaren arts. De vergroting kan ook heel fors en op afstand al zichtbaar zijn (Figuur). De schildklierfunctie is doorgaans niet duidelijk gestoord. Bij ernstig jodiumtekort kan wel een functietekort ontstaan. Na aanvulling van jodium gaat de schildkliervergroting meestal binnen enkele jaren terug. Bij een blijvende forse krop is een gedeeltelijke chirurgische verwijdering nodig om verdringing van omgevende organen, zoals de luchtpijp, te voorkomen.

Pathologisch-anatomisch ziet men een fors vergroot, veelal knobbelig orgaan, dat microscopisch bestaat uit wisselend grote, vaak goed gevulde follikels met kubisch tot afgeplat epitheel.

SUMMARY

Iodine deficiency early in life impairs cognition and growth, but iodine status is also a key determinant of thyroid disorders in adults. Severe iodine deficiency causes goitre and hypothyroidism. In mild-to-moderate iodine deficiency, increased thyroid activity can compensate for low iodine intake and maintain euthyroidism in most individuals. Goitre is the most visible effect of iodine deficiency in this situation. For the prevention of endemic goitre iodized salt was introduced in the Netherlands in 1928. In 1968 this measure was changed to the compulsory use of iodized bread salt by bakeries. The amount of iodide in bread salt was increased in 1982 and iodized salt was reintroduced. However, these measures did not achieve the desired result of an optimal national iodine supply. Optimisation of population iodine intake still is an important component of preventive health care to reduce the prevalence of thyroid disorders.

Commentaar

In bijna alle landen van de wereld wordt extra jodium toegevoegd aan het zout voor de voeding – een eenvoudige, doeltreffende, veilige en goedkope maatregel. Kaliumjodaat is de meest stabiele vorm. Momenteel gebruikt meer dan zeventig procent van de huishoudens in ontwikkelingslanden gejodeerd zout. In ontwikkelde landen is de toevoeging van jodide aan keukenzout alleen niet meer voldoende, omdat de zoutconsumptie hier afneemt om andere gezondheidsredenen. Dat kan een risico zijn voor zwangere vrouwen en jonge kinderen. Een oplossing zou het gebruik van gejodeerd zout door de voedingsindustrie kunnen zijn, bij voorkeur op basis van wetgeving. Opmerkelijk genoeg bestaat er in landen als het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten van Amerika geen overheidsbeleid op dit gebied. In deze landen komt licht tot matig jodiumtekort bij bepaalde bevolkingsgroepen nog steeds voor.

Historische aspecten

In zijn schilderij 'De Nar' beeldde de vijftiende-eeuwse kunstenaar Giovanni Pietro da Birago een nar van middelbare leeftijd uit met opvallende, mandarijngrote zwellingen in de hals, die al gesticulerend aandacht vraagt voor zijn optreden. Zijn meerknobbelige krop heeft hem waarschijnlijk geen windeieren gelegd, omdat deze het publiek aantrok en aanzette tot het geven van geld. In de middeleeuwen was een lichamelijke handicap niet zelden een bron van inkomsten. Het schilderij van Francisco de Goya y Lucientes (1746-1828) 'De armen aan de bron' beeldt een moeder uit met twee kinderen, van wie één een kleine gestalte heeft en een gelaat met tekenen van geestelijke achterstand. Bovendien lijkt het kind het koud te hebben, passend bij een verminderd functioneren van de schildklier. Dit beeld past dus heel goed bij cretinisme.



Een vrouw met een zeer grote krop door een tekort aan jodium. Bron: Wikimedia Commons.
A woman with a massive goiter due to iodine deficiency. Source: Wikimedia Commons.

Literatuur

- Rees van-Wortelboer MM, Schroeder-Elst van der JP, Lycklama A, Heide van der D. Jodium en krop in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk. 1987; 131: 1821-24.
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 286-95.

Alcoholische leverziekte

(Alcoholic liver disease)

Nog afgezien van de sociale gevolgen is alcoholmisbruik wereldwijd een van de belangrijkste oorzaken van ernstige gezondheidsproblemen. Met name de lever wordt vaak aangetast. Dat kan zich uiten in drie verschillende aandoeningen: leververvetting, alcoholische hepatitis en fijnknobbelige (micronodulaire) levercirrose.

Blootstelling aan alcohol leidt bij alle individuen tot leververvetting, maar slechts bij een kleine minderheid tot alcoholische hepatitis en levercirrose, waarbij het orgaan blijvend is omgebouwd tot een veelheid van onregelmatige regeneratieknobbels omgeven door bindweefselschotten (Figuur). De duur en intensiteit van het alcoholmisbruik vormen de belangrijkste factoren voor het optreden van deze ernstige leverschade. De door alcohol teweeggebrachte weefselschade in de lever ontstaat waarschijnlijk door een direct celdodend (cytotoxisch) effect van alcohol en de afbraakproducten van alcohol. Het voortdurende verval van levercellen leidt vervolgens tot steeds terugkerende ontsteking en bindweefselvorming. Het idee dat een tekort aan voedingsstoffen bij alcoholische leverschade een rol speelt, is inmiddels verlaten. Wel zijn er bijkomende schadelijke factoren, zoals de van darmbacteriën afkomstige giftige kapseleiwitten (lipopolysaccharides), die via verhoogde absorptie uit de darm via de poortadervaten de lever bereiken.

Bij vervetting is de lever veelal duidelijk vergroot. Microscopisch bevatten veel leverepitheelcellen afgeronde vetvacuolen ('vetblaasjes') van wisselende grootte, waar

door een schuimig aspect ontstaat. Deze veranderingen kunnen echter ook bij andere aandoeningen voorkomen en zij kunnen geheel verdwijnen na het stoppen van de schadelijke prikkel. Er zijn geen duidelijke klinische verschijnselen. Bij alcoholische hepatitis daarentegen lijden de patiënten aan onwel bevinden, vermindering van eetlust, koorts, buikpijn en geelzucht. Ongeveer tien procent van de patiënten overlijdt hieraan. Bij doordrinken ontwikkelt circa zeventig procent levercirrose. Microscopisch ziet men verval van leverparenchymcellen met klontering van celbestanddelen (Mallory-Denk lichaampjes), ophoping van segmentkernig ontstekingsinfiltraat en na enige tijd fijnvezelige bindweefselvorming. Bij levercirrose ziet men een sterk wisselend klinisch beeld, afhankelijk van de intensiteit van het celverval en de ontsteking enerzijds en de verandering van de architectuur van het orgaan anderzijds. Alcoholische cirrose wordt microscopisch gekenmerkt door een fijnknobbelige (micronodulaire) ombouw met bindweefselschotten. De levercellen zijn vaak vervet. Een actieve levercirrose kan binnen enkele jaren tot de dood leiden. De kleinere knobbeltjes kunnen in de loop van de tijd evolueren tot grotere knobbels (Figuur).

Commentaar

Behalve tot leverschade kan alcoholmisbruik leiden tot aantasting van de slijmvliezen van mond, slokdarm, maag, dunne en dikke darm. Daardoor ontstaat een verhoogde kans op kanker, zeker in combinatie met andere schadelijke factoren zoals roken. Daarnaast kan een chronische ontsteking ontstaan van de alvleesklier. Als late

SUMMARY

The harmful use of alcohol is a worldwide problem. Alcohol abuse may represent the world's third largest risk factor for disease, being involved as causal factor of about fifty types of diseases and injuries. It has been known for a long time that the liver is a major victim of the harmful use of alcohol. Alcohol and its bio-active products are directly and indirectly toxic to the liver. Fatty liver, alcoholic hepatitis and micronodular liver cirrhosis are induced by alcohol abuse. However, alcohol also produces harmful effects to the mucosa of the mouth, esophagus, stomach, small and large bowel and may also cause pancreatitis. As a result, there is an increased risk for developing cancer in these organs.

complicatie van levercirrose, wanneer de ontgiftingsfunctie van de lever sterk verstoord is, kan ernstige hersenschade met uiteindelijk coma optreden.

Historische aspecten

Overmatig alcoholgebruik is van alle tijden. Zevenduizend jaar geleden al vloeiende de wijn, en later ook het bier, rijkelijk in Mesopotamië. Nadien breidde het gebruik van wijn zich uit naar Egypte, Griekenland en het hele Romeinse Rijk. Ook in andere delen van de wereld was er al vroeg sprake van het gebruik van alcoholhoudende dranken.

Micronodulaire levercirrhose met vervetting van het orgaan werd voor het eerst beschreven door de Franse arts René-Theophile Laennec (1781-1826), die bekendheid verwierf door de uitvinding van de stethoscoop. Dit type cirrose wordt nog steeds naar hem genoemd.

De bestrijding van drankmisbruik kent inmiddels ook een respectabele geschiedenis. Als gevolg van de industrialisatie, de urbanisatie en de verpaupering van de stedelijke bevolking nam het alcoholmisbruik in westerse landen in de loop van de negentiende eeuw grote vormen aan. In Nederland werden rond 1900 allerlei verenigingen tot

drankbestrijding opgericht, die met name hoopten de maatschappelijke gevolgen van drankgebruik in te dammen. Deze vaak zuilgebonden drankweer-initiatieven (christelijk, katholiek, socialistisch) probeerden de bevolking op allerlei manieren aan te sporen tot matigheid of zelfs geheelonthouding. Het internationaal beroemdste voorbeeld van een poging van overheidswege om drankmisbruik en alcoholisme radicaal aan te pakken was de zogeheten Drooglegging in de Verenigde Staten. De Amerikaanse regering besloot daartoe in de jaren twintig, vooral onder invloed van religieuze pressiegroepen. Productie en verkoop van alcoholische dranken werden strikt verboden. Dat had onvoorziene gevolgen, zoals de toename van illegale handel in drank en de opkomst van de georganiseerde misdaad. Zelfs het drankgebruik nam toe. In 1933 werd een einde gemaakt aan de Drooglegging. Het drankprobleem was inmiddels mogelijk nog ernstiger geworden dan voorheen.

In 1935 richtten de alcoholist Bill W (William Wilson, 1895-1971) en de arts Dr. Bob (Robert Smith, 1879-1950) in Akron (Ohio) de organisatie Alcoholics Anonymous (AA) op om de gevolgen van overmatig drankgebruik te verhelpen. In Nederland ging de eerste AA-groep in 1948 van start.



Leverpreparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met fijn- en grofknobbelige opbouw passend bij Laennecse cirrose.

Liver specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing a fine and coarse nodular architecture compatible with Laennec cirrhosis.

Literatuur

Alcoholics Anonymous Comes of Age. A Brief History of A.A.

New York: Alcoholics Anonymous, 1990.

Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: Liver and beyond. World J Gastroenterol. 2014; 20: 14652-9.

Stoflongen

(Pneumoconiosis)

Het was al in de negentiende eeuw bekend dat mijnwerkers in de Britse steenkoolwinning zogenaamde stoflongen konden ontwikkelen. Ook in Nederland, waar in Zuid-Limburg de eerste steenkoolmijnen rond 1900 openden, werden mijnwerkers getroffen door de stoflongziekte, die ook wel *pneumoconiose*, *silicose*, mijnwerkerslong of kortweg *sjtöb* ('stof') werd genoemd. In 1917 besloten de Staatsmijnen en de Oranje-Nassaumijnen om een gemeenschappelijke geneeskundige dienst in te stellen, waaruit in 1923 de centrale Geneeskundige Dienst der Nederlandse Steenkoolmijnen ontstond. Deze hield zich aanvankelijk vooral bezig met het treffen van stofbestrijdingsmaatregelen, maar het bestaan van gezondheidsrisico's voor mijnwerkers werd door mijndirecties en de Geneeskundige Dienst jarenlang ontkend. Na een lange strijd, buiten en binnen het parlement, werd in 1938 de 'mijnwerkerslong' tegen de zin van de mijndirecties als beroepsziekte erkend. De stoflongziekte werd opgenomen in de Ongevallenwet, die verplichtingen van werkgevers jegens door beroepsziekte invalide geworden werknemers regelde.

Stoflongziekte is een longaandoening die wordt veroorzaakt door het langdurig inademen van stofdeeltjes, zoals kwarts (kiezelzuur), asbest, talk en metalen. Bij mijnwerkers betreft het vooral kwarts, ook wel silicaat genoemd, en koolstof. Koolstofdeeltjes zijn inert en leiden niet tot weefselschade, wel tot koolzwarte verkleuring van het longweefsel. De ziekte wordt daarom ook wel silico-antracose genoemd (*anthrax* betekent kool in het Grieks). De grootte van de stofdeeltjes speelt een rol bij

het ontstaan van weefselschade. Deeltjes tussen de 1 en 5 micrometer zijn het schadelijkst, omdat zij vastlopen in de kleinste luchtwegen en door een voortdurende prikkeling een aanhoudende ontsteking veroorzaken. Na een periode van zeker tien jaar blootstelling aan deze schadelijke deeltjes leidt de ontsteking tot bindweefselvorming met verlittekening van het aangedane longweefsel. In de jaren vijftig bracht onderzoek onder Nederlandse mijnwerkers aan het licht dat ruim twintig procent een lichte vorm van silico-antracose had en bijna vijf procent een matige. Een sterke silico-antracose werd niet vastgesteld. Het aantal patiënten dat in Nederland aan silico-antracose overleed bleef beperkt tot enkele tientallen. Wel moet worden opgemerkt dat veel mijnwerkers door deze aandoening invalide werden, zoals bleek uit het hoge aantal uitkeringen.

Klinisch uit silico-antracose zich door hoesten en opgeven van slijm (sputum), in de loop van de tijd gevolgd door toenemende benauwdheid. Radiologisch ziet men een versterkte tekening van het longbeeld en puntvormige verdichtingen. Passend hierbij treft men histopathologisch bindweefselknobbeltjes aan met een diameter van 3 tot 5 mm, die vaak stervormig zijn en geheel of gedeeltelijk het longweefsel innemen. In latere stadia komen ook grove bindweefselknobbels voor. Een bijkomende bevinding is de verwijding van de kleine luchtruimtes, ook wel haardvormige (focaal) emfyseem genoemd. Het longweefsel is door de afzetting van koolstof in wisselende mate zwart verkleurd (Figuur), afhankelijk van de ernst en de duur van de blootstelling. De pathologen Jethro

SUMMARY

Coal workers' pneumoconiosis (CWP) is a lung disease caused by the inhalation of coal mine dust, which includes both carbonaceous (coal) and non-carbonaceous minerals such as silica and silicates. The composition of coal mine dust and the severity of exposure varies with the miner's job description. Like silicosis, CWP is classified as simple or complicated depending on the size of individual lesions. On macroscopical examination coal macules (spots) appear as barely palpable darkly pigmented foci, ranging in size from approximately 1 to 5 mm. Microscopically, macules are formed by the deposition of black pigment, with varying fibrosis within and around the walls of respiratory bronchioles and alveolar ducts. Airspace dilatation around the macule, so-called focal emphysema, is an integral component of the lesion. The fibrotic nodules may be stellate or rounded. Examination of large lung sections, as developed by Welsh pathologists Gough and Wentworth, gives a good idea of the nature and extent of the lung lesions.

Gough en zijn collega J.E. Wentworth uit Cardiff (Wales, waar zich veel kolenmijnen bevonden) ontwikkelden in de jaren vijftig een techniek waarbij een bij obductie uitgenomen long eerst doorspoeld werd met een fixatievloeistof. Vervolgens werd de long in dunne schijven gesneden, ingebed in gelatine, in bevroren toestand gebracht en met een sledemicrotoom in dunne plakjes van 400 micrometer gesneden. Deze plakjes werden uiteindelijk op papier vastgeplakt, met als resultaat een fraai overzicht van de longafwijkingen. In Nederland heeft de Heerlense patholoog Herman van der Zalm de verschillende stadia van de 'mijnwerkerslong' op deze wijze onderzocht en vastgelegd in een fraaie platenatlas.

Commentaar

De steenkolenindustrie in Zuid-Limburg bestond gedurende een periode van zeventig jaar, tot de sluiting van de laatste mijn in 1974. Hoewel de omvang van het probleem aanvankelijk werd onderschat, kwam ook in de Nederlandse mijnen veel silico-antracose voor, soms in combinatie met longtuberculose. Het effect van schadelijk stof

op de longen werkte nog lang door, waardoor stoflongziekte bij voormalige mijnwerkers nog geruime tijd na het sluiten van de kolenmijnen voorkwam.

Tegenwoordig is silico-antracose in westerse landen weer in opmars doordat arbeiders in de keuken- en badkamerindustrie en interieurinrichting worden blootgesteld aan kwartsstof uit composietmaterialen. Het dragen van stofmaskers is een eerste stap ter bescherming, maar volstaat doorgaans niet.

Historische aspecten

Emile Zola beschrijft in zijn roman *Germinal* (1885) hoe de oude mijnwerker Bonnemort reageert op het opgeven van pikzwart sputum ('*crachat noir*') door een van zijn collega's met een extreme vorm van stoflongen. Het sputum was zo massaal dat de man erin stikte en kwam te overlijden. Bonnemort (*nomen est omen*) is de bijnaam van een personage dat driemaal door een speling van het lot is ontsnapt aan de dood in de mijnen, maar hij lijdt zelf ook aan silicose.



Longpreparaat uit het *Berliner Medizinhistorische Museum der Charité* met uitgebreide zwarte verkleuring passend bij silico-antracose. Bron: Christoph Weber, Berlin.

Lung specimen from *Berliner Medizinhistorische Museum der Charité* with extensive black coloration compatible with coal workers' pneumoconiosis. Source: Christoph Weber, Berlin.

Literatuur

Appelman AC, Roelfsema J. Pneumoconiose bij arbeiders in Nederlandse steenkolenmijnen; een terugblik met betrekking tot de mijnsluitingen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1979; 123: 2131-5.

E.J.G. van Royen. De Nederlandse mijnondernemingen en het silicosevraagstuk in de jaren dertig. In: *Jaarboek voor de Geschiedenis van Bedrijf en Techniek* (1987), pp 210-27.

Hongersnood

(Malnutrition)

Hongersnood is een toestand van honger als gevolg van voedselschaarste bij een gehele bevolking, een bevolkingsgroep of een individu. Deze toestand is bedreigend voor de gezondheid, omdat ze kan leiden tot ziekelijke veranderingen. De gevolgen van hongersnood kunnen dus als een ziekte worden beschouwd. Op wereldschaal vormt hongersnood een groot sociaal en medisch probleem, in het verleden en ook in het heden. In Nederland deed de laatste hongersnood zich voor tegen het einde van de Tweede Wereldoorlog. In de winter van 1944-1945 (de Hongerwinter) werd ten gevolge van een spoorwegstaking en de daarop volgende Duitse represailles de aanvoer van voedsel naar het westen van Nederland onderbroken. Dit leidde tot een aanzienlijke sterfte onder de bevolking. Veel mensen stierven door de honger of de gevolgen ervan, zoals allerlei infecties.

De Verenigde Naties hanteren verschillende criteria voor de definitie van hongersnood. Er is sprake van hongersnood wanneer ten minste twintig procent van de huishoudens in een bepaald gebied lijdt aan een extreem tekort aan voedsel (minder dan 2.100 calorieën per gezin per dag), wanneer de acute ondervoeding meer dan dertig procent van de bevolking treft, wanneer de dagelijkse sterfte hoger is dan twee sterfgevallen per tienduizend inwoners en hoger dan vier per tienduizend kinderen. De Voedsel- en Landbouworganisatie (FAO) en het Wereldvoedselprogramma (WFP) van de VN gebruiken sedert 2008 de volgende indeling van voedseltekort: matige voedselonzeekerheid, acute crisis van voedings- en levensmiddelen, humanitaire noodsituatie en hongersnood/

catastrofe. Achterliggende oorzaken van een hongersnood zijn vaak (burger)oorlogen, economisch wanbeleid, slecht openbaar bestuur, corruptie en natuurrampen, zoals langdurige droogte waardoor oogsten mislukken. In de twintigste eeuw stierven wereldwijd miljoenen mensen aan de gevolgen van hongersnood. Op dit moment sterven elke dag nog duizenden mensen aan de gevolgen van honger. De cijfers zijn vermoedelijk lager dan tien of twintig jaar geleden, maar ondanks de dalende trend is hongersnood nog steeds een aanzienlijk probleem waarvoor de WHO blijft waarschuwen.

Een sterk ondervoede persoon toont een extreme vermagering, lichamelijke en vaak ook geestelijke verzwakking en daarna uitputting. Vooral bij kinderen ziet men een gezwollen buik door waterzucht (Figuur). Dit ziektebeeld wordt ook wel *kwashiorkor* genoemd. Langdurige hongersnood leidt in veel gevallen tot de dood, vaak door complicaties als infecties zoals dysenterie. Dit geldt in sterkere mate voor kinderen, aangezien zij kwetsbaarder zijn dan volwassenen. Hongersnood bij jonge kinderen kan bovendien ook nog op latere leeftijd de gezondheid aantasten, bijvoorbeeld in de vorm van chronische nierziekte. Hongersnood bij zwangere vrouwen kan leiden tot ziekelijke veranderingen bij het ongeborn kind.

Commentaar

Ondervoeding is niet altijd het gevolg van een hongersnood. In een bijzonder geval kan sterke ondervoeding ontstaan door een psychiatrische aandoening, namelijk *anorexia nervosa*, waarbij de patiënt bewust minder eet of

SUMMARY

Famine is a widespread scarcity of food caused by various factors such as conflict and (civil) war, currency inflation, crop failure, population imbalance, government policies, and climate change. This leads to malnutrition, starvation and opportunistic infections causing death in many patients, especially children. Although the number of persons dying from famine worldwide has been falling for some decades, the World Food Program of the United Nations warns that hunger and malnutrition remain a considerable problem. Malnutrition can also be the result of various diseases such as gastrointestinal disorders and late stage cancer. The importance of good nutrition is highlighted by recent projects in which patients waiting for surgical procedures are given physical exercise and an enriched diet. First results are promising: patients make a better recovery and can be released from the hospital sooner.

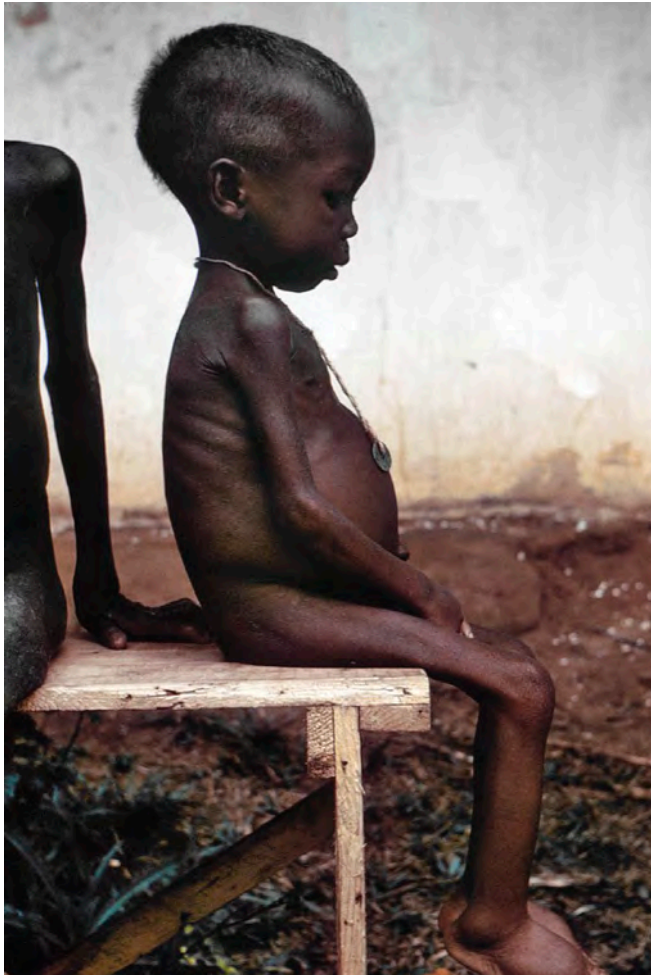
het eten uitbraakt. Deze ziekte kan dodelijk verlopen wanneer de patiënt niet toegankelijk is voor behandeling en er zich irreversibele ziekelijke veranderingen in de stofwisseling voordoen.

Ondervoeding kan ook optreden als gevolg van een lichamelijke aandoening, zoals bepaalde chronische darmziekten waarbij de opname van voedsel is verminderd, of kanker in een vergevorderd stadium, waarbij overmatige afbraak van eiwitten optreedt en de patiënt uitgeleerd raakt. Men spreekt dan van chronische ondervoeding. Dit leidt tot schadelijke, meetbare veranderingen van de lichaamssamenstelling en van het lichamenlijk en geestelijk functioneren. Men spreekt van acute ondervoeding bij een verhoogde energiebehoefte, zoals bij een trauma of chirurgische ingreep. Om patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan beter voor te bereiden is recent in het Radboudumc een programma gestart om hen fitter te maken door meer actief te bewegen en verrijkte voeding tot zich te nemen. De hoogleraar chirurgie Harry van Goor, de emeritus hoogleraar paramedische specialismen Ria Nijhuis-van der Sanden en de hoogleraar verplegingswetenschappen Hester Vermeulen, zijn daar

bij betrokken. De belangrijkste resultaten zijn een snellere genezing en een korter verblijf in het ziekenhuis.

Historische aspecten

Hongersnood is een fenomeen dat zich in de loop van de geschiedenis overal wel heeft voorgedaan. Bekende voorbeelden in de Europese geschiedenis zijn de hongersnoden gedurende de Middeleeuwen (in 1124-1125 en in 1315-1317 ten gevolge van misoogsten), tijdens de Dertigjarige Oorlog in Duitsland (1618-1648) en als gevolg van de mislukte aardappeloogsten in Ierland (1845-1849). De hongersnood in de Volksrepubliek China tijdens de Grote Sprong Voorwaarts (1959-1961) was, met naar schatting tussen de dertig en drieënveertig miljoen dodelijke slachtoffers, wellicht de omvangrijkste hongersnood uit de gehele wereldgeschiedenis. In Afrika komt hongersnood tot op de dag van vandaag op grote schaal voor. De hongersnood tijdens de oorlog in Biafra (1967-1970) leidde destijds tot wereldwijde publiciteit, met name door de aangrijpende foto's van uitgeleerde kinderen, maar ook de hongersnoden in de Sahel (1968-1974) en in de Hoorn van Afrika (2006, 2011) waren zeer ernstig. Hongersnood vormt helaas nog steeds een aanzienlijk probleem op dit continent.



Apathisch kind tijdens de Biafra-oorlog met onder meer gezwollen voeten en een opgezet buik, passend bij kwashiorkor. Bron: Wikimedia Commons. *Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA Public Health Image Library (PHIL); ID 6901.*

Apathic child during the Biafra war showing, amongst others, edema of the feet and a swollen abdomen compatible with kwashiorkor. Source: Wikimedia Commons. *Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA Public Health Image Library (PHIL); ID 6901.*

Literatuur

Cheng Q, Trangucci R, Nelson KN, Fu W, Collender PA, Head JR, et al. Prenatal and early-life exposure to the Great Chinese Famine increased the risk of tuberculosis in adulthood across two generations. *Proc Natl Sci USA*. 2020; 117: 27549-55.

Lv S, Shen Z, Zhang H, YU X, Chen J, Gu Y, Ding X, Zhang X. Association between exposure to the Chinese famine during

early life and the risk of chronic kidney disease in adulthood. *Environmental Res*. 2020; 184: 109312.

Noort HHJ van, Witteman BJM, Vermeulen H, Huisman-de Waal G, namens de Basic Care Revisited research group. An outpatient nursing nutritional intervention to prehabilitate undernourished patients planned for surgery: A multicentre, cluster-randomised pilot study. *Clin Nutr*. 2020; 39: 2420-27.

Stralingsziekte(n)

(radiation disease(s))

De Amerikaanse atoombommen die op respectievelijk 6 en 9 augustus 1945 op Hiroshima en Nagasaki vielen, hebben een onmetelijk grote invloed gehad. Zij dwongen Japan tot capitulatie, waarmee de Tweede Wereldoorlog versneld ten einde kwam. Tegelijkertijd bevestigden zij de status van de Verenigde Staten van Amerika als militaire supermacht en vormden zij de eerste zet in de wapenwedloop met de Sovjet-Unie in de spoedig ontluikende Koude Oorlog. De ontwikkeling van dit dodelijkste wapentuig uit de geschiedenis was een bewijs van ongekend wetenschappelijk vernuft. Dat de mens bereid was dit verschrikkelijke wapen ook daadwerkelijk te gebruiken wierp echter een enorme slagschaduw over de moraal en over de toekomst van diezelfde mensheid.

Eerst en vooral veroorzaakten de kleine (*'Little boy'*) uraniumbom op Hiroshima en de omvangrijke plutoniumbom (*'Fat man'*) op Nagasaki voor onnoemelijk leed onder de inwoners van beide steden. De explosies leidden tot een enorme schokgolf, een verzengende hitte en het massaal vrijkomen van radioactieve straling. Ongeveer 140.000 mensen overleden meteen bij de inslag in Hiroshima; in Nagasaki waren er 74.000 directe slachtoffers. Enige dagen later overleden mensen aan de gevolgen van een ernstige stralingsziekte, met name door aantasting van het bloedvormend beenmerg en het maagdarmsstelsel. Drie jaar na de bombardementen openbaarde zich een duidelijke toename van leukemiegevallen bij de overlevenden en tien jaar erna ook van andere vormen van kanker. Naar schatting zijn ruim 400.000 mensen aan de gevolgen van beide bombardementen overleden.

Radioactieve straling veroorzaakt ziekelijke veranderingen, zowel enkele dagen na de blootstelling eraan als jaren later. De effecten op korte termijn zijn dosis-afhankelijk, de latere effecten niet. Bij een dosis van 0,5 Gray (geabsorbeerde hoeveelheid) krijgen snel delende cellen in het bloedvormende beenmerg en de slijmvliezen van het maagdarmsstelsel een dodelijke prikkel toegediend. Dit leidt tot een uitval van de aanmaak van bloedcellen met als gevolg een verlies van afweer tegen infecties en een verhoogde bloedingsneiging. Een uitgebreide infectie en/of massale bloeding, vaak gepaard met een bloedige diarree, is zonder adequate behandeling dodelijk. Bij patiënten die deze fase overleven treden een rode verkleuring van de huid en haaruitval op. Tevens zijn tekenen van verbranding van de huid zichtbaar (Figuur).

Het effect van radioactieve straling op de langere termijn ontstaat door blijvende genetische schade in de vorm van mutaties, waardoor zich kanker kan voordoen. Het risico op kanker is bij kinderen gemiddeld hoger dan bij volwassenen. Zoals gezegd kan leukemie (een kwaadaardige woekering van bloedcellen in beenmerg en bloed) al drie jaar na blootstelling optreden. Andere vormen van kanker, zoals blaas-, borst-, long- en schildklierkanker openbaren zich na ongeveer tien jaar.

Klachten bij leukemie zijn doorgaans moeheid, bleekheid en spontane bloedingen en/of een onverwacht heftige infectie. Histopathologisch ziet men dat het bloedvormende beenmerg geheel verdrongen is door een massale woekering van onrijpe bloedcellen.

SUMMARY

The cohort study of Japanese survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki (the Life Span Study) is considered the most reliable source of information about the health effects of exposure to radiation. It has become fundamental to risk assessment in the radiation protection system of the International Commission on Radiological Protection. Radiation exposure increases the risk of cancer throughout life, so a sustained follow-up of survivors is essential. People exposed as children have a higher risk of radiation-induced cancer than those exposed at a later age. Early tissue reactions to radiation include bone marrow failure (e.g. anemia and leukocytopenia), gastrointestinal symptoms (e.g. hemorrhagic diarrhea) and skin disorders (e.g. erythema and epilation). These early effects are dose-related, in contrast to later effects which are to a large extent random. The relation between exposure and effects in low doses of radiation still requires further investigation.

Commentaar

Dankzij zorgvuldig epidemiologisch onderzoek in Japan door middel van de zogenaamde *Life Span Study* heeft men de late gevolgen van de blootstelling aan radioactieve straling nauwkeurig in kaart weten te brengen. Dit onderzoek heeft in belangrijke mate bijgedragen aan het systeem van risicoschatting bij de inwerking van radioactieve straling dat is opgesteld door de *International Commission on Radiological Protection*. De verhoogde kans op kanker bij blootgestelde personen is blijvend en noopt derhalve tot levenslange controles. Dit dringende advies is ook van toepassing gebleken op slachtoffers van kernrampen waarbij radioactieve straling vrijkwam, zoals het ongeluk in de kerncentrale van Tsjernobyl in 1986 en de desastreuze gebeurtenissen in de kerncentrale van Fukushima na een zeebeving in 2017.

Behalve van lichamelijke schade is er ook vaak sprake van psychisch leed, leidend tot depressie (met een verhoogde neiging tot suicide) en terugkerende angst (Post-Traumatisch Stress Syndroom), waarvoor psychosociale hulp noodzakelijk is.

Historische aspecten

In Hiroshima, waar zich een *Peace Memorial Museum* bevindt, wordt sedert 6 augustus 2007 elk jaar een *Peace Declaration* uitgesproken namens de *hibakusha*, de slachtoffers van de atoombom. Het betreft een korte terugblik op de dramatische gebeurtenissen in 1945 en de gevolgen ervan. Een pleidooi tegen de opslag van kernwapens wordt uitgesproken en de campagne *Cities Are Not Targets* wordt opnieuw onder de aandacht gebracht. Het uiteindelijke doel is om te komen tot een wereld zonder kernwapens.

Literatuur

- Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, Niwa O, Kodama K, Takamura N, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet*. 2015; 386: 469-78.
- Bromet EJ, Havenaar JM. Psychological and perceived health effects of the Chernobyl disaster: A 20-year review. *Health Phys*. 2007; 93: 516-21.
- Akiba T. Peace Declaration. The City of Hiroshima. August 6, 2007.



Japanse vrouw blootgesteld aan het effect van de atoombom op Hiroshima met uitgebreide verbranding van de huid. Bron: Wikimedia Commons. Gonichi Kimura – U.S. National Archives and Records Administration.

Japanese woman exposed to the atomic bombing of Hiroshima showing extensive burning of the skin. Source: Wikimedia Commons. Gonichi Kimura – U.S. National Archives and Records Administration.

Plotseling geheugenverlies

(Acute amnesia)

Henry Molaison (1926-2008), afkomstig uit Mansfield, een klein plaatsje in de buurt van Hartford in het Amerikaanse Connecticut, leed vanaf zijn tiende levensjaar aan epilepsie. Op negenjarige leeftijd had hij een hoofdletsel opgelopen, maar dit werd nadien als te gering beschouwd om het ontstaan van de epilepsie te verklaren. Toen hij vijftien jaar oud was kreeg hij last van steeds ernstiger aanvallen. Zijn huisarts verwees Henry door naar de neurochirurg William Beecher Scoville (1906-1984) in Hartford, die deskundig was op dit gebied en ook een deeltijdaanstelling had aan *Yale University Medical School*. Scoville onderzocht de patiënt uitgebreid en stelde een maximale medicamenteuze behandeling in. De behandeling werkte echter onvoldoende en Molaison kreeg op den duur wel tien aanvallen per dag, die hem volledig uitputten. Na tien jaar medicamenteuze behandeling stelde Scoville voor om met een neurochirurgische ingreep de hersengebieden, die verantwoordelijk waren voor de epileptische aanvallen, uit te schakelen.

Met toestemming van de patiënt verwijderde Scoville op 25 augustus 1953 via twee boorgaten door het voorhoofdsbeen, juist boven de oogkassen, de middelste delen van de slaapkwabben (temporale kwabben) van de grote hersenen beiderzijds. Molaison was tijdens de ingreep bij bewustzijn, zodat Scoville kon controleren of er geen uitval plaatsvond van gevoel en/of beweging. In het verwijderde hersenweefsel bevonden zich het voorste deel van de hippocampus en de hippocampale winding (gyrus), het haakvormige uiteinde hiervan (uncus) en de amandelkern (amygdala). Molaison was de eerste patiënt

die deze uitgebreide experimentele neurochirurgische ingreep onderging. Zijn epilepsie nam na de ingreep duidelijk af, maar verdween niet helemaal.

Kort na de ingreep openbaarde zich bij de patiënt een opvallend verlies van het vermogen om zich recente gebeurtenissen te herinneren en nieuwe herinneringen op te slaan. Via collega-neurochirurg Wilder Penfield uit Montreal kwam Scoville in contact met de psychologiestudente Brenda Milner, die de geheugenstoornis van Molaison en van andere, min of meer vergelijkbare patiënten, verder onderzocht. Zij duidde deze als retrograde amnesie. Scoville en Milner kwamen vervolgens tot de conclusie dat de hippocampus en de middelste (mediale) slaapkwab (Figuur) verantwoordelijk waren voor de vorming van nieuwe herinneringen en onderbouwden dat in een later klassiek geworden publicatie uit 1957. Milner en haar latere medewerkster Suzanne Corkin kwamen, nadat zij Molaison jarenlang hadden getest, tot het inzicht dat er verschillende vormen van geheugen bestaan die een verschillende plaats in de grote hersenen hebben. Hun werk gaf de cognitieve neurowetenschappen een krachtige impuls. Milner ontwikkelde zich tot een vooraanstaande neuropsychologe en maakte internationaal furore.

Het lot van patiënt Molaison was een persoonlijke tragedie maar tegelijk een uitgelezen kans voor het neurowetenschappelijk onderzoek van geheugen en geheugenstoornissen. In de vele publicaties hierover werd hij vanwege de vereiste anonimiteit van een patiënt stevast als 'patiënt H.M.' aangemerkt. Onder die aanduiding werd hij

SUMMARY

In 1953, neurosurgeon William Beecher Scoville performed a bilateral mesial lobe resection on patient Henry Molaison, who suffered from severe epilepsy. The operation was novel as a treatment for epilepsy and had an unexpected consequence: a marked deterioration of Molaison's anterograde memory. Scoville and the neuropsychologist Brenda Milner concluded in their landmark publication in 1957 that mesial temporal lobe structures, particularly the hippocampi, were crucial to the formation of new, recent memories. Several researchers have since then studied Molaison's memory, behavior and learning skills, making him one of the most famous patients ('patient H.M.') in the history of cognitive neuroscience. Following his death in 2008, his brain was scanned *in situ* and *ex vivo* and then sectioned into 2401 sections. Scoville regretted Molaison's surgical outcome and spoke vigorously about the dangers of bilateral mesial temporal lobe surgery.

wereldberoemd. Na zijn dood in 2008 werden zijn hersenen door een team van neurowetenschappers onderzocht.

Commentaar

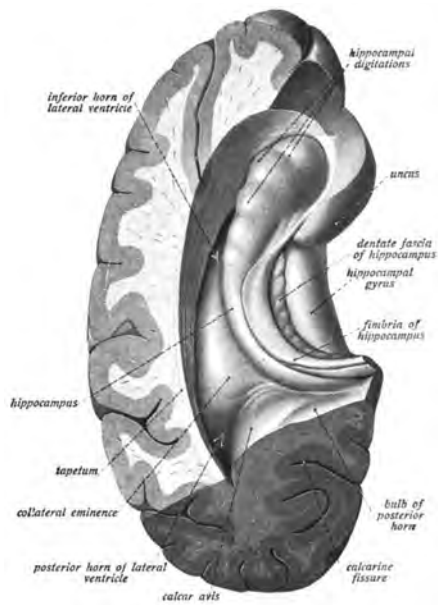
Tegenwoordig wordt het geheugen onderverdeeld in kortetermijngeheugen (werkgeheugen) en langetermijngeheugen, dat bestaat uit declaratief geheugen (waarbij men opgeslagen kennis bewust kan beleven of oproepen) en niet-declaratief geheugen (waarbij geen bewuste beleving van of toegang tot opgeslagen kennis bestaat). Bij patiënt H.M. was alleen het declaratieve geheugen verstoord.

Dit inzicht komt voort uit jarenlang klinisch en neuropsychologisch onderzoek bij patiënten en gezonde proefpersonen, en uit hoogwaardig dierexperimenteel onderzoek bij knaagdieren, waarbij elektrodes in bepaalde hersendelen werden geplaatst om hier elektrische activiteit te meten in relatie tot bepaalde opdrachten die het proefdier uitvoerde. Ook onderzoek met behulp van moderne beeldvorming zoals de functionele MRI heeft hieraan bijgedragen.

In Nijmegen verricht de groep van Guillén Fernández, hoogleraar cognitieve neurowetenschappen, in het *Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour* sedert geruime tijd hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek naar de werking van het geheugen. Hierbij kon de cruciale rol van de hippocampus als 'ontvangst- en doorgeefstation' voor nieuwe informatie worden bevestigd en de rol van de voorkwab-hersenenschors (prefrontale hersenschors) bij de definitieve opslag hiervan (consolidatie) verder aannemelijk worden gemaakt. Fernández ziet het geheugen als een complexe hersenfunctie waarbij verschillende dimensies een rol spelen, zoals aandacht, eerder vergaarde kennis in de vorm van schema's, emotie, *novelty* (hoe nieuw is een bepaalde indruk?) en de betrokkenheid van verschillende zintuigen.

Historische aspecten

'*Primum non nocere*' (gij zult ten eerste geen kwaad aanrichten) is een van de eerste onderdelen uit de eed van Hippocrates, die iedere arts heeft afgelegd. Dit betekent dat de medicus uiterste terughoudendheid moet betrachten alvorens een onbekende behandeling te beginnen



Anatomische weergave van de hippocampus met aangrenzende middelste slaapkwab. Bron: Wikimedia Commons. Dr. Johannes Sobotta – Sobotta's Textbook and Atlas of Human Anatomy 1908.

Anatomical drawing of the hippocampus with adjacent medial temporal lobe. Source: Wikimedia Commons. Dr. Johannes Sobotta – Sobotta's Textbook and Atlas of Human Anatomy 1908.

teneinde door de arts of door de geneeskundige behandeling teweeggebrachte (iatrogene) schade te voorkomen. Ondanks het feit dat neurochirurg Scoville pas na ampele overwegingen de ingreep bij patiënt Molaison verrichtte, heeft hij later grote spijt gehad toen hij zag welke schade aan het geheugen van zijn patiënt was toegebracht. Hij sprak herhaaldelijk van een 'tragische vergissing' en waar-schuwde zijn collega-neurochirurgen nadrukkelijk voor beschadiging van de hippocampus en de omgevende regio tijdens hersenoperaties.

Overigens was een neurochirurgische ingreep van de grote hersenen, ook in het gebied van de slaapkwab, in de jaren vijftig van de vorige eeuw bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie, gebrui-kelijk. Men sprak zelfs van 'psychochirurgie'. Scoville had

hiermee uitgebreide ervaring. Die ingrepen waren echter minder uitgebreid dan bij patiënt Molaison.

Literatuur

- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957; 20: 11-21.
- Annese J, Schenker-Ahmed NM, Bartsch H en nog negen andere auteurs. Postmortem examination of patient H.M. based on histological sectioning and digital 3D reconstruction. Nat Commun. 2014; 5: 3122.
- Fernández G, Morris RGM. Memory, novelty and prior knowledge. Trends Neurosci. 2018; 41: 654-659.

Veno-occlusieve leverziekte

(Veno-occlusive disease of the liver)

De Nederlandse patholoog Gerrit Bras (1913-2008), die geneeskunde had gestudeerd in Batavia (hoofdstad van het voormalige Nederlands-Indië) en er ook zijn specialisatienopleiding had doorlopen, vertrok in 1951 naar Jamaica, waar hij in 1955 hoogleraar pathologische anatomie werd aan de *University of the West Indies*. Hij verdiepte zich in een leverziekte bij jonge kinderen die daar vaak voorkwam en soms ook volwassenen trof. Samen met zijn Britse collega K.R. Hill bracht hij het klinisch-pathologische beeld van deze ziekte in kaart en noemde deze, op basis van het meest in het oogspringende histologische kenmerk (afsluiting van kleine leveradertakken), *veno-occlusive disease* (VOD). Ook wees hij op de waarschijnlijke oorzaak van de ziekte.

Op grond van de grote gelijkenis van het ziektebeeld met dat bij runderen stelden Bras en collega's dat VOD werd veroorzaakt door een giftige stof in kruidenthee ('*bush tea*'), een aftreksel uit Jacobskruid dat gebruikt werd als middel tegen verkoudheid en buikklachten. De giftige stof werd als kruiskruid geïdentificeerd. Ondervoeding gold als een bijdragende oorzakelijke factor.

Klinisch worden drie verschillende, deels overlappende stadia onderscheiden: acuut, subacuut en chronisch. Het acute stadium wordt gekenmerkt door plotseling optredende buikpijn, forse leververgroting en dito vochtophoping in de buikholte (ascites), vaak gepaard gaand met braken. Verreweg de meeste patiënten genezen hiervan volledig, maar sterfgevallen kunnen wel degelijk voorkomen. Het subacute stadium manifesteert zich door

een forse, aanhoudende leververgroting zonder klachten, waardoor het vaak slechts bij toeval wordt ontdekt. Volledige genezing is gebruikelijk, maar een overgang naar het chronische stadium is mogelijk. In het chronische stadium is sprake van de klachten en verschijnselen van levercirrose, die relatief snel tot leverfalen kunnen leiden.

Het histopathologisch kenmerkende verschijnsel van het acute stadium van VOD bestaat uit een afsluiting van de kleine leveraders door vochtvorming onder de bekleddende (endotheliale) cellaag die gepaard gaat met een forse stuwing van bloed in de omgevende sinusoiden en een verdrukking van levercelbalkjes (Figuur). De vochtophoping gaat over naar bindweefselvorming in het subacute stadium. Uiteindelijk ontstaat er in het chronische stadium een volledige ombouw van de leverarchitectuur naar een veelheid van regeneratieknobbeltjes gescheiden door bindweefselchotten (micronodulaire levercirrose).

Commentaar

Gerrit Bras had zich tijdens zijn Japanse gevangenschap aan de Birmaspoorlijn en in de kolenmijnen in Zuid-Japan onderscheiden door het toepassen van een doeltreffende behandeling van cholera, een toen vaak voorkomende infectieziekte in de internerings- en werkkampen. Hij trachtte uitdroging van de patiënten te voorkomen door het toedienen van zelfgemaakt fysiologisch zout. Hiermee oogstte hij bewondering bij vriend en vijand; hij verkreeg de bijnaam 'Dr. Cholera'. Tijdens zijn werkzame leven op Jamaica kwam hij op het spoor van VOD, een ziekte die hij zorgvuldig en systematisch karakteriseerde. In 1971 werd

SUMMARY

Veno-occlusive disease of the liver (VOD) is a disorder caused by non-thrombotic occlusion of the small branches of the hepatic veins in the liver lobules. The clinical features include painful hepatomegaly, ascites, unexplained weight gain and jaundice. In the past, VOD was rather infrequent, and was linked to the absorption of toxic agents ("bush tea" in Jamaica), liver irradiation or chemotherapy. However, the intensification of treatment protocols in advance of hematopoietic stem cell transplants has considerably increased its incidence. The disease nowadays is denominated as sinusoidal obstruction syndrome (SOS), with toxic sinusoidal endothelial damage as central pathogenic event.

hij benoemd tot hoogleraar pathologische anatomie aan de Rijksuniversiteit Utrecht en het Academisch Ziekenhuis aldaar. Later trad hij toe tot de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen (KNAW).

Kort na de beschrijving van VOD bleek dat een dergelijke leverschade ook veroorzaakt kon worden door bestraling van de lever met een hoge dosis. In India en Israël deden zich in de jaren zeventig uitbraken voor van een VOD-achtig beeld door vergiftiging met pyrrolizidine alkaloiden afkomstig van planten. Later trad VOD op als complicatie van intensieve cytotoxische behandeling bij patiënten die werden voorbereid voor beenmergtransplantatie, daarna ook in het kader van stamceltransplantatie en cytotoxische behandeling bij levermetastase van dikkedarmkanker. Men spreekt tegenwoordig van sinusoidaal obstructie syndroom (SOS) van de lever en neemt aan dat de toxische beschadiging van de binnenbekleding van de kleine leveraders de belangrijkste pathogenetische gebeurtenis vormt.

Historische aspecten

Al of niet onopzettelijke vergiftiging door toediening van kruidenextracten door leken en artsen om allerlei klachten bij patiënten te verhelpen is van alle tijden. In het oude Griekenland werden veroordeelde misdadigers ter dood gebracht met gif, dat zij moesten drinken. De gifbeker die de filosoof Socrates in het jaar 399 voor Christus moest leegdrinken was gevuld met een extract van de gevlekte scheerling (*Conium maculatum*). Heel giftig is ook het extract van de gele of blauwe monnikskap (*Aconitum vulparia* respectievelijk *napellus*), dat in de loop van de geschiedenis op tal van manieren is gebruikt om tegenstanders uit te schakelen of anderszins kwaad aan te richten. Gezien de ontgiftende rol van de lever loopt dit orgaan schade op als de ontgifting tekort schiet.

Literatuur

- Bras G, Hill KR. Veno-occlusive disease of the liver; essential pathology. Lancet. 1956; 271: 161-3.
- Stuart KL, Bras G. Clinical observations on veno-occlusive disease of the liver in Jamaican adults. Br Med J. 1955; 2: 348-52.
- Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). J Clin Exp Hepatol. 2014; 4: 332-46.



Microscopisch beeld van acute VOD met een duidelijke verdikking van de subendotheliale ruimte in een levervenetakje. Bron: 1996 – 2023 Humpath.com – Human pathology.

Microscopic image of acute VOD showing marked increase of the subendothelial space within a liver vein tributary. Source: 1996 – 2023 Humpath.com – Human pathology.

Thalidomidesyndroom

(Phocomelia)

Thalidomide, ook wel Softenon of Contergan genoemd, werd eind jaren vijftig van de vorige eeuw door de Duitse farmaceutische firma *Chemie Grünenthal* op de markt gebracht als een niet-verslavend, non-barbituraat kalmeringsmiddel. Het was zowel in Duitsland als Engeland zonder doktersrecept verkrijgbaar. Het werd heel veel gebruikt, ook door zwangere vrouwen, omdat het de misselijkheid in een vroege fase van de zwangerschap bestreed. In 1961 betoogde de Australische gynaecoloog/obstetricus William McBride (1927-2018), dat thalidomide-gebruik tijdens de zwangerschap verantwoordelijk was voor bepaalde ernstige aangeboren afwijkingen van de ledematen. Dat werd door de Duitse kinderarts Widukind Lenz (1919-1995) in 1962 bevestigd. Spoedig daarna werd Softenon van de markt gehaald, maar het kwaad was al geschied. Uiteindelijk bleken wereldwijd meer dan 10.000 pasgeborenen het slachtoffer te zijn geworden. Het was een van de grootste door de mens veroorzaakte medische rampen in de geschiedenis.

Het precieze werkingsmechanisme van thalidomide op het menselijke embryo is niet bekend. Aannemelijk is dat het kalmeringsmiddel een negatief effect heeft op eiwitten als cereblon en tubuline, die betrokken zijn bij de vorming van nieuwe bloedvaten. Door remming van de bloedvatvorming komt de uitgroei van het hierdoor verzorgde lichaamsdeel, vaak een ledemaat, niet of onvolledig tot stand. Dit effect vindt plaats bij inwerking van thalidomide tussen de 20ste en 36ste dag van de zwangerschap. Het treedt ook op bij verscheidene diersoorten, maar het effect is niet duidelijk bij knaagdieren als muizen, die

doorgaans voor het uittesten van geneesmiddelen worden gebruikt. Waarschijnlijk is het schadelijke effect van thalidomide om die reden gemist.

Bij de klinische verschijnselen staat focomelie op de voorgrond: een sterke verkorting of afwezigheid van armen en/of benen, waarbij de handen en voeten direct tegen de romp geplaatst zijn (Figuur). Deze onderontwikkeling van de ledematen is ook radiologisch duidelijk. Ook kunnen zich afwijkingen aan de gewrichten, het hart, de ogen en oren, inwendige organen en geslachtsorganen voordoen. De combinatie van deze door thalidomide veroorzaakte afwijkingen wordt het thalidomide-syndroom genoemd. Er zijn geen afwijkingen aan de hersenen beschreven.

Commentaar

Het thalidomidesyndroom kwam niet voor in de Verenigde Staten, omdat Softenon ondanks herhaalde pogingen van *Chemie Grünenthal* niet door de *Food and Drugs Administration* werd toegelaten. De verantwoordelijke arts van Canadese origine, Frances Kelsey (1914-2015), had gereede twijfel over de veiligheid van het geneesmiddel, zeker bij gebruik tijdens de zwangerschap. Zij hield voet bij stuk, ook onder druk van *Chemie Grünenthal*. Voor haar wijze beslissing zou zij in 1962 van president John F. Kennedy de *President's Award for Distinguished Federal Civilian Service* ontvangen. De firma *Chemie Grünenthal* heeft het bestaan van het thalidomidesyndroom jarenlang ontkend. Pas in 2012 bood het bedrijf in het openbaar zijn excuses aan.

SUMMARY

Thalidomide is a teratogen that primarily induces limb truncations like phocomelia, but it affects many organs. Rodents, especially mice, are thalidomide resistant. In the 1950s, this has led to the misinterpretation of animal tests and to the tragical assumption that the drug was safe for pregnant women to use against morning sickness. The result was one of the worst disasters in medical history: more than 10,000 infants with birth defects were born in Europe. Nevertheless, thalidomide has been proven to be effective in the treatment of a number of chronic diseases, such as leprosy, Crohn's disease, HIV/AIDS and Kahler's disease (multiple myeloma). The anti-angiogenic effect of thalidomide, which is harmful for the embryo, successfully interferes with the progression of these diseases.

Later werd ontdekt dat thalidomide door het anti-angiogene effect (het afremmen van de vorming van nieuwe bloedvaten) heel effectief is bij de behandeling van enkele chronische ziekten, zoals lepra, de ziekte van Crohn, HIV/AIDS en de ziekte van Kahler (multipel myeloom). Het medicijn remt deze ziekten, maar hierbij treedt wel ontsteking van zenuwen als bijverschijnsel op. Door onzorgvuldig gebruik van het geneesmiddel in Brazilië kwamen daar in de jaren negentig weer kinderen met aangeboren afwijkingen ter wereld.

Historische aspecten

Het verschijnsel focomelie, de afwijking waarbij ledematen onderontwikkeld of zelfs geheel afwezig zijn, kent een lange geschiedenis. Al in de eerste eeuw voor Christus beschreef de Romeinse dichter en filosoof Lucretius in zijn gedicht *De Rerum Natura* ('Over de natuur der dingen') misvormde wezens, bij wie handen en voeten aan de romp vastzaten waardoor zij niet goed konden functioneren. Vanaf de zeventiende eeuw zijn er verscheidene beschrijvingen van de aandoening gepubliceerd. De term 'phocomelie' is afgeleid van het oud-Griekse *phoke* ('zeehond') en *melos* ('ledemaat'), dus: 'zeehondenledematen'. De naam

werd in de eerste helft van de negentiende eeuw bedacht door de Franse natuuronderzoeker Étienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772-1844).

Literatuur

- McBride W. Thalidomide and congenital malformations. *Lancet*. 1961; 1: 358.
- Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1962; 1: 271-2.
- Vargeson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015; 105: 140-156.
- Knoblauch J, Jungck D, Koch A. The molecular mechanisms of thalidomide teratogenicity and implications for modern medicine. *Curr Mol Med*. 2017; 17: 108-17.
- Kalter H. Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol*. 2003; 25:131-282.



Kind aangedaan door focomelie met afwezige armen en sterk verkorte benen. Bron: Wikimedia Commons.

Child affected with phocomelia showing abscent upper limbs and markedly shortened lower limbs. Source: Wikimedia Commons.

Suikerziekte

(Diabetes mellitus)

Diabetes mellitus, of suikerziekte, is een chronische aandoening. Zij wordt gekenmerkt door herhaald verhoogde glucosewaarden in het bloed, verlies van glucose in de urine (glucosurie) en overmatig veel dorst (polydipsie). De term 'diabetes' stamt uit het Grieks en betekent 'doorlopen'. De Latijnse toevoeging 'mellitus' komt uit de zeventiende eeuw en betekent 'honingzoet'; het geeft aan dat de urine van een diabetespatiënt zoet smaakt. In 1979 erkende de *National Diabetes Data Group* uit de Verenigde Staten formeel twee verschillende vormen van diabetes mellitus, type I en type II. Het was een logische consequentie van wetenschappelijk onderzoek, waaruit was gebleken dat er een insulineafhankelijke (type I) en een insuline-onafhankelijke (type II) vorm van diabetes bestond. De prevalentie van diabetes mellitus neemt wereldwijd toe. In West-Europese landen ligt deze tussen de vier en zeven procent van de volwassen bevolking.

De oorzaken van diabetes mellitus type I en type II zijn heel verschillend. Type I is een auto-immuunziekte gekenmerkt door een immunologisch bewerkstelligde afbraak van de bètacellen in de eilandjes van Langerhans (Figuur), het endocriene (hormoonproducerende) deel van de alvleesklier. Hierdoor valt de aanmaak van insuline, het hormoon dat de opname van glucose uit de weefsels bevordert, uit. In negentig procent van de gevallen kunnen auto-antilichamen tegen bètacellen worden aangetoond. De achterliggende oorzaak van de auto-immuunziekte is echter niet bekend. Type I treft vooral jeugdige mensen. Type II wordt gekenmerkt door een resistentie tegen insuline in de weefsels, met name de lever en de skelet-

spieren. Deze resistentie wordt gecompenseerd door een verhoogde insulineaanmaak. Mogelijk speelt leververvetting een rol bij het ontstaan van insulineresistentie in dit orgaan. Een ongezonde leefstijl, met overmatig eten en bewegingsarmoede, werkt een vettoename in de weefsels in de hand zoals bij obesitas. De overproductie van insuline leidt in de loop van jaren tot uitputting van de overbelaste bètacellen. Type II komt vooral voor bij oudere mensen, hoewel met het toenemend voorkomen van obesitas ook steeds meer jongere personen worden aangedaan. De combinatie van diabetes mellitus met roken, hoge bloeddruk en een te hoog cholesterolgehalte in het bloed, wordt ook wel metabool syndroom genoemd: een clustering van risicofactoren op het optreden van hart- en vaatziekten.

De diagnose diabetes mellitus wordt gesteld bij een bloedglucosewaarde boven 7 millimol per liter ('nuchter') en boven de 11 millimol per liter ('niet nuchter'). Bij type I vindt men een verhoogd bloedglucosegehalte en geen tot weinig c-peptide (HbA1c), bij type II ook een verhoogd bloedglucosegehalte, maar tevens een verhoogd bloedinsuline-niveau. Complicaties bij diabetes mellitus, met name type II, zijn sclerose van de kransvaten in het hart, van de hersenvaten en beenvaten, sclerose van de kleine vaatjes in het netvlies, de nieren en perifere zenuwen. Berucht is de zogenaamde diabetesvoet, waarbij tenen kunnen afsterven. Ontregeling van de bloedglucose-spiegel (te hoog of te laag) kan aanleiding geven tot een coma.

SUMMARY

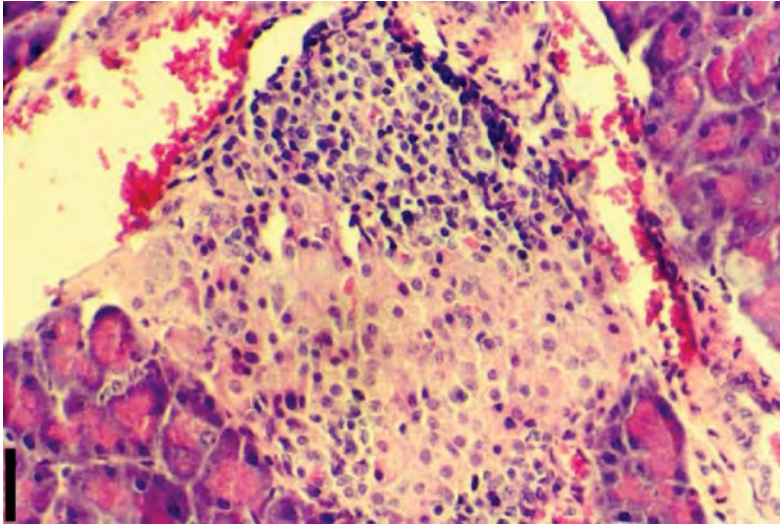
Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease, involving inappropriately elevated blood glucose levels. The main subtypes of diabetes mellitus are type I and type II. Type I presents in children or adolescents and results from defective insulin secretion following auto-immune destruction of the beta cells in the islets of Langerhans in the pancreas. Type II affects middle-aged and older adults who have prolonged hyperglycemia due to poor lifestyle and dietary choices. This leads to insulin resistance in fatty tissue, liver and skeletal muscle. Today, diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases worldwide. In 1922, Frederick Banting, Charles Best and James Collip purified the hormone insulin from the pancreas of cows at the University of Toronto, Canada, laying the foundation for an effective treatment of diabetes mellitus. Before long, in 1923, the Nobel prize in Medicine or Physiology was awarded to Banting and John Macleod, his scientific supervisor.

Bij de behandeling van beide types diabetes mellitus zijn dieet- en leefstijladviezen heel belangrijk. Bij type I is insulinetoediening via injecties of een pompje noodzakelijk. De behandeling bij type II wordt ingezet met glucoseverlagende medicamenten. In de loop van de tijd kan bij type II ook insulineafhankelijkheid ontstaan. Recent is het voor patiënten mogelijk geworden om zelf hun insulinebloedspiegel via een geïmplanteerde sensor met hun smartphone af te lezen.

Commentaar

Insuline is een peptide hormoon dat geproduceerd en vrijgemaakt wordt door de bètacellen van de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. Dit hormoon bewerkstelt de opname van glucose uit het bloed naar vetweefsel, lever en skeletspierweefsel en beïnvloedt hierdoor de stofwisseling van koolhydraten, vet en eiwitten. Rond 1910 werd de term 'insuline' voor het eerst genoemd door – onafhankelijk van elkaar – de Engelse onderzoeker Edward Sharpey-Schafer (1850-1935) en de Belgische onderzoeker Jean de Meyer (1878-1934). Eind negentiende

en begin twintigste eeuw probeerden onderzoekers om bij proefdieren opgewekte diabetes mellitus te behandelen met alvleesklierextracten. Deze extracten waren doorgaans niet zuiver, zodat de behandeling faalde. Alleen de Franse fysioloog en endocrinoloog Eugene Gley en de Roemeense arts Nicolae Paulescu rapporteerden een verbetering van de ziekte, maar dit kreeg geen aandacht. Pas toen de Canadese orthopedisch chirurg Frederick Banting (1891-1941), samen met de hoogleraar fysiologie uit Toronto, John Macleod (1876-1935), de student-assistent Charles Best en de klinisch-chemicus James Collip, er in 1921 en 1922 in slaagden om zowel bij honden als bij een mens met diabetes mellitus een gunstig effect te verkrijgen met behulp van een gezuiverd insulinepreparaat afkomstig van koeien, kwam de erkenning. Deze prestatie leidde al in 1923 tot het toekennen van de Nobelprijs in de Geneeskunde of Fysiologie aan Banting en Macleod, die het prijzengeld deelden met Best en Collip. In 1958 werd de Nobelprijs in de Chemie toegekend aan de Britse biochemicus Frederick Sanger (1918-2013) voor het ontrafelen van de chemische structuur van insuline, en in 1964 aan



Microscopisch beeld van een eilandje van Langerhans met aantasting van bètacellen door lymfocytair infiltraat, passend bij auto-immuunziekte. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution 2.0 Generic — CC BY 2.0.

Microscopical image of an island of Langerhans showing lymphocytes infiltrating beta cells compatible with an autoimmune disease. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution 2.0 Generic — CC BY 2.0.

de Engelse biochemica Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin (1910-1994) voor het ontdekken van de fysieke structuur van het hormoon.

De Nijmeegse hoogleraar interne geneeskunde en diabetes mellitus Cees Tack is een van de voortrekkers van nationaal en internationaal klinisch wetenschappelijk onderzoek, zoals het NFU-Parelsnoerinitiatief, dat het verzamelen van biomaterialen en gegevens over ziekten coördineert, en de LEADER trial, een onderzoek naar het effect van liraglutide op het risico op cardiovasculaire problemen bij patiënten met diabetes type II.

Historische aspecten

De term 'diabetes' werd voor het eerst gebruikt door de Griekse arts Apollonius van Memphis, die leefde in de derde eeuw voor Christus, en kort daarna ook door zijn landgenoten Demetrius van Apamea of Aretaeus van Cappadocia. De ziekte was al in de Egyptische tijd bekend en later ook in India, China en het Romeinse Rijk. De Britse

arts Thomas Willis (1621-1675) voegde in 1674 'mellitus' toe om de ziekte te onderscheiden van diabetes insipidus, waarbij alleen smaakloos vocht door de nieren wordt uitgescheiden. De Engelse arts Matthew Dobson (1732-1784) gaf in 1776 aan dat diabetespatiënten suiker in de urine uitscheiden.

Literatuur

- Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M en 13 andere auteurs. NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2. 2018: 1-136.
- Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016; 92: 63-9.
- Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The discovery of insulin: important milestone in the history of medicine. *Frontiers Endocrinol*. 2018; 9: 613.
- Tack CJ, Jacob S, Desouza C en 10 andere LEADER Trial Investigators. Long-term efficacy and safety of combined insulin and glucagon-like peptide-1 therapy: evidence from the LEADER trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 2450-8.

Onvruchtbaarheid

(Infertility)

Een echtpaar wordt 'onvruchtbaar' genoemd als onomstotelijk is vastgesteld dat één of beide partners niet in staat is/zijn om nageslacht te verwekken. Van 'verminderde vruchtbaarheid' (subfertiliteit) is sprake wanneer de vrouw na één jaar van onbeschermde seks niet zwanger is. Verminderde vruchtbaarheid komt voor bij ongeveer tien procent van de paren en kan een serieus probleem zijn bij een kinderwens. Tot de jaren tachtig was het aantal behandelmogelijkheden beperkt. Op 25 juli 1978 werd echter de eerste reageerbuisbaby geboren, Louise Brown uit Oldham (Engeland). Dat betekende een doorbraak in de voortplantingsgeneeskunde. De procedure, in-vitro fertilisatie (IVF), was ontwikkeld door Robert Edwards (1925-2013), voortplantingsfysioloog en hoogleraar aan de universiteit van Cambridge, in samenwerking met de gynaecoloog Patrick Steptoe (1913-1988) en de verpleegkundige Jean Purdy (1945-1985). Edwards had gedurende vele jaren fundamenteel embryologisch onderzoek verricht naar de rijping van de bevruchte eicel. In 1968 ontmoette hij Steptoe, die zich had bekwaamd in het uitvoeren van een kijkoperatie in de buik (laparoscopie), waardoor hij heel nauwkeurig en veilig rijpe eicellen uit de follikels in de eierstokken kon verwijderen. Sindsdien richtte Edwards zich op de toepassing van IVF bij de behandeling van onvruchtbaarheid. Aangezien de reguliere onderzoeksfondsen IVF een moreel te heikel onderwerp vonden, moesten Edwards en Steptoe hun toevlucht zoeken tot private financiering. Ook nadat de effectiviteit en veiligheid van IVF was aangetoond, verliep de inbedding in de gangbare gezondheidszorg zo moeizaam dat Edwards en Steptoe, organisatorisch onder-

steund door Purdy, een aparte IVF-kliniek in de buurt van Cambridge opzetten. In 2010, vele jaren na dato, ontving Edwards de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde; zijn twee mede-onderzoekers waren toen al overleden. Deze late erkenning is waarschijnlijk een gevolg van de maatschappelijke en ethische controverse die lang rond IVF speelde.

De oorzaak van verminderde vruchtbaarheid is evenwichtig over de geslachten verdeeld. In dertig procent ligt deze bij de man, in dertig procent bij de vrouw en in eveneens dertig procent bij beiden. In tien procent van de gevallen kan de oorzaak niet worden achterhaald. Onderliggende oorzaken bij de man zijn onder meer een stoornis bij de aanmaak van zaadcellen (afwijking in een zaadbal) of een stoornis bij de afvoer van het zaad (afwijking aan een zaadleider). Bij de vrouw kan onder meer sprake zijn van een hormonale stoornis of van een afsluiting van de eileiders. Bij beiden kan sprake zijn van seksuele problematiek.

Bij een onvervulde kinderwens zoekt een echtpaar eerst hulp bij de huisarts, die soms een basaal vruchtbaarheidsonderzoek uitvoert. Vaak volgt dan een doorverwijzing naar een gynaecoloog met speciale deskundigheid op het gebied van vruchtbaarheidsstoornissen, die onder meer microscopisch onderzoek van het zaad laat verrichten en gynaecologisch en echografisch onderzoek van de inwendige geslachtsorganen van de vrouw. Heden ten dage zijn de volgende behandelingen in gebruik. Ten eerste intra-uteriene inseminatie, waarbij het zaad in de baarmoeder wordt gebracht. Ten tweede IVF zelf (Figuur).

SUMMARY

Infertility is a serious problem in about ten percent of couples. A breakthrough in the treatment of infertility was the successful introduction of in vitro fertilization (IVF) by Robert Edwards, Patrick Steptoe and Jean Purdy from Cambridge, England. Their efforts resulted in the birth of Louise Brown in July 1978. Robert Edwards was, belatedly, awarded the Nobel prize for Physiology or Medicine in 2010. The data obtained by IVF research yield important insights in natural reproduction and continue to contribute to our understanding of the early stages of human development.

En ten derde intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI), waarbij alleen de laboratoriumprocedure verschilt van IVF: er wordt één spermacel onder microscopische controle rechtstreeks in een eicel ingebracht. Tegenwoordig vormt vrijwel iedere vruchtbaarheidsstoornis uiteindelijk een indicatie voor IVF. De klassieke indicatie voor IVF is een afsluiting van de eileiders beiderzijds. ICSI wordt toegepast bij een mannelijke vruchtbaarheidsstoornis.

De IVF-procedure begint met het winnen van een eicel via laparoscopie: een naald wordt met echoscopische begeleiding in elke follikel gestoken. De follikel wordt vervolgens gespoeld met warm spoelmedium en de oöcyt (beginnende eicel) wordt samen met de omringende cumuluscellen in een steriele houder gezogen. De eicel wordt vervolgens in contact gebracht met een druppel gecapaciteerd sperma (dat wil zeggen: geselecteerd op kwaliteit en beweeglijkheid van de zaadcellen) voor de bevruchting en de eerste celdeling. Het resultaat wordt in het achtcellige of blastocyststadium overgebracht naar de baarmoeder via een canule die door de vagina en de baarmoederhals wordt ingebracht. Omdat de kans op een meerlingzwangerschap evenredig toeneemt met het aantal geplaatste embryo's, worden in Nederland nooit meer dan twee embryo's teruggeplaatst.

Commentaar

In Nederland wordt IVF vanaf 1982 succesvol toegepast, hetgeen resulteerde in de geboorte van vele duizenden kinderen. Wereldwijd waren het er in 2019 meer dan acht miljoen. Aanvankelijk was een vergunning van overheidswege nodig om deze behandeling te mogen verrichten. Later werd vanwege de Ziekenfondsraad een subsidie-regeling van kracht, waaronder vier academische (ook het Radboud Ziekenhuis in Nijmegen) en een niet-academisch ziekenhuis vielen. Eind 1989 werd krachtens de wet Ziekenhuisvoorzieningen aan twaalf laboratoria een IVF-vergunning verleend. De overheid trachtte hiermee het verstrekkingenpakket te beheersen en wildgroei bij de implementatie van IVF te voorkomen. Sinds 2006 kent ons land een nieuw zorgstelsel met een basisverzekering en aanvullende verzekeringen. De basisverzekering vergoedt niet meer dan drie IVF- of ICSI-behandelingen.

In het Radboudumc bestaat grote belangstelling voor vruchtbaarheidsproblematiek. Deze belangstelling heeft in 2001 een belangrijke impuls gekregen door de aanstelling van Didi Braat als afdelingshoofd en hoogleraar gynaecologie/obstetrie en voortplantingsgeneeskunde. De gynaecoloog en voortplantingsgeneeskundige Jan Kremer ontwikkelde in 2003 een website als platform



Schematische voorstelling van de IVF-procedure. Links is de afname van eicellen afgebeeld, in het midden de *in vitro* bevruchting, en rechts het inbrengen van de zygoote in de uterus. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 4.0 International — CC BY-SA 4.0.

Schematic illustration of the IVF procedure. It shows the removal of oocytes (left), the *in vitro* fertilization (middle), and the implantation of the zygote in the uterus (right). Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 4.0 International — CC BY-SA 4.0.

voor de bezoekers van de polikliniek Fertiliteit. Deze Digitale IVF Poli is bedoeld om de informatievoorziening en de communicatie met patiënten te verbeteren. Kremer werd in 2007 benoemd tot hoogleraar voortplantingsgeneeskunde; zijn leeropdracht werd in 2013 omgezet in patiëntgerichte innovatie.

Hoewel het Radboudumc geworteld is in de katholieke traditie heeft het ziekenhuis zich sinds medio jaren tachtig, toen de gynaecoloog hoogleraar Rune Rolland een succesvol IVF-programma tot stand bracht, gedistantieerd van Vaticaanse dogma's op het gebied van de onvruchtbaarheidsbehandeling en een eigen, goed onderbouwd beleid met een gerichte indicatiestelling voor IVF ontwikkeld.

Historische aspecten

De eerste embryo-implantatie werd door Walter Heape (1855-1929) in 1891 in het Engelse Oldham verricht bij konijnen. Gregory Pincus (1903-1967) en Ernst Vincenz Enzmann uit de Verenigde Staten voerden in 1934 de eerste IVF door, ook bij konijnen. In 1937 experimenteerden de Amerikaanse onderzoekers John Rock (1890-1984) en Miriam Menkin (1901-1992) met bevruchte en onbevruchte menselijke eicellen teneinde de vroege fasen van de menselijke embryonale ontwikkeling vast te leggen. Hieruit kwam in 1954, samen met Arthur Hertig (1904-1990), een belangrijke wetenschappelijke publicatie voort. Edwards en zijn echtgenote Ruth Fowler (1930-2013) publiceerden in 1957 over hormonaal bewerkstelligde rijping van eicellen bij muizen, en Edwards en medewerkers in 1969 over de eerste IVF bij de mens.

Literatuur

- Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Fertilization and cleavage in vitro of preovulatory human oocytes. *Nature*. 1970; 227: 1307-9.
- Hertig AT, Rock J, Adams EC. A description of 34 human ova within the first 17 days of development. *Am J Anat*. 1956; 98: 435-93.
- Johnson M. Human in vitro fertilization and developmental biology: a mutually influential history. *Development*. 2019; 146: dev183145.
- Helmerhorst FM, Keirse MJNC. In vitro-fertilisatie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1990; 134: 2077-80.
- Haagen EC, Tuil W, Hendriks J, Bruijn RPJ de, Braat DDM, Kremer JAM. Current Internet use and preference of IVF and ICSI patients. *Hum Reprod*. 2003; 18: 2073-8.

Wiegendood

(Sudden infant death syndrome)

Wanneer een zuigeling onverwacht levenloos wordt aangetroffen is sprake van wiegendood. Aangezien de baby kort tevoren in goede gezondheid verkeerde, moet het een extreem kortdurende aandoening betreffen die het overlijden veroorzaakte. Door het onverwachte karakter is het een uitermate tragisch voorval, dat ouders hard treft. Wiegendood was lange tijd een belangrijke oorzaak van zuigelingensterfte in de leeftijd tot één jaar.

Wiegendood wordt gedefinieerd als het onverwacht overlijden van een zuigeling in een leeftijd tussen een week en een jaar (Figuur). In sommige statistieken wordt een maximale leeftijd van twee jaar gehanteerd. Indien er na zorgvuldig en systematisch onderzoek geen doodsoorzaak zoals bloeding, verstikking of moord wordt gevonden, spreekt men van (onverklaarde plotselinge) wiegendood, in de Angelsaksische literatuur als *'Sudden Infant Death Syndrome'* (SIDS) aangeduid. Er wordt hierbij van een syndroom en niet van ziekte gesproken, omdat men aanneemt dat er verschillende onderliggende ziekten c.q. ziekelijke veranderingen kunnen bestaan.

In 1989 publiceerden de Amsterdamse kinderarts en VUmc hoogleraar Guus de Jonge (1924-2015) en zijn medewerkers hun bevindingen over de statistische samenhang tussen de slaaphouding op de buik en het overlijden bij de door hen onderzochte gevallen van wiegendood. Zij deden een aantal praktische aanbevelingen over de slaaphouding, waarvan anderen in de beroepsgroep vonden dat het nut nog niet voldoende was aangetoond. In de jaren hierna daalde de sterfte aan wiegendood echter aanmerkelijk (met tientallen procenten). Dit was ook in andere landen het geval. Het werd duidelijk dat de aan-

bevelingen van De Jonge c.s. een belangrijke bijdrage aan de volksgezondheid hadden geleverd.

Bepaalde factoren verhogen het risico van het optreden van wiegendood: een laag sociaal-economisch milieu, allochtone komaf, een moeder jonger dan twintig jaar bij de eerste zwangerschap, een moeder die sigaretten rookt en/of overmatig alcohol of drugs nuttigt tijdens en na de zwangerschap en een hoog aantal zwangerschappen. Mede door het onderzoek van De Jonge en zijn medewerkers konden een aantal risicofactoren nader worden gespecificeerd: slapen in buikligging, temperatuur in de slaapkamer hoger dan achttien graden, te veel dekens of verkeerd opgedekte dekens, slapen in het ouderlijk bed, roken van de ouders, geen speen bij flesvoeding. De precieze oorzaak van wiegendood is (per definitie) niet bekend. Ten aanzien van de ontstaanswijze lijkt een verminderde activatietoestand van het centrale zenuwstelsel met afgenomen wekbaarheid (*arousal*) belangrijk te zijn. Deze wekbaarheid wordt gereguleerd vanuit de hersenstam. Men veronderstelt dat zuigelingen die tijdens hun slaap een belemmering ondervinden bij het ademhalen (hun neus of mond komt ergens tegenaan) reageren met een ademstilstand en uiteindelijk stilstand van de bloedsomloop.

Bij obductie kan een subtiele microscopische verandering aan enkele kernen in de hersenstam worden gezien, evenals een verdikking van de spierlaag van kleine longslagaders en een verdikking van de wand van de rechter hartkamer. Deze veranderingen lijken te wijzen op een al enige tijd bestaand zuurstoftekort. De vaak voorkomende

SUMMARY

Nearly 4,000 cases of sudden unexpected infant death syndrome in children younger than one year of age occur annually in the United States. In forty percent of the cases it is classified as sudden infant death syndrome (SIDS) because no explanation for the death could be demonstrated after thorough investigation, mostly including autopsy. Victims of SIDS are apparently healthy babies who went to sleep without any hint of an impending calamity but did not wake up. Risk factors for SIDS fall under three groups: intrinsic (male sex, prematurity, exposure to cigarette smoke), extrinsic (prone or side sleep position, bed sharing, overheating), and exogenous (ethnicity, climate, geographical location). A global decrease in the incidence of SIDS during the past three decades can be attributed to widespread 'Back-to-Sleep' campaigns, which promoted placing babies in a supine position for sleeping. This was in 2012 expanded to the 'Safe-to-Sleep' campaign which incorporated new and evolved evidence for preventing SIDS. Recently, evidence-based guidelines regarding the prevention of SIDS were developed by the American Academy of Pediatrics (2016) and the National Institute for Health and Care Excellence (2020).

puntvormige bloedinkjes aan het oppervlak van organen zijn een gevolg van het plotseling overlijden zelf.

Commentaar

Wiegendood wordt sedert 1979 geregistreerd als een aparte rubriek van de *International Classification of Diseases* (ICD). In Nederland was het aantal gevallen van wiegendood in de periode 1979 tot 1986 min of meer stabiel (0,9 tot 1,2 per 1.000 levendgeborenen). Vanaf 1987, toen het advies werd gegeven om zuigelingen niet op de buik te laten slapen, trad een duidelijke daling in. Deze zette verder door met het successievelijk uitbreiden van de adviezen: leg het kind in rugligging, gebruik geen dekbed, bied een speen aan bij flesvoeding, gebruik bij voorkeur een slaapzak en slaap niet met een baby onder de vier maanden samen in één bed. In 2006 was de sterfte in Nederland gedaald tot 0,2 per 1.000 levendgeborenen. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie kwamen in 2009 met een Protocol Postmortaal Pediatrisch en Patho-

logisch Onderzoek bij plotseling en onverwacht overlijden van een kind onder de twee jaar. Er werd toen een Richtlijn Preventie Wiegendood opgesteld, in 2017 gevolgd door Landelijke Samenwerkingsafspraken.

Historische aspecten

De beroemde dichter Joost van den Vondel (1587-1679) schreef in 1632 een bijzonder gedicht *Kinder-lyck* naar aanleiding van het overlijden van zijn zoontje Constantijn op tweejarige leeftijd. Het is deels geschreven vanuit het perspectief van het overleden kind, dat inmiddels een engel is en zich afvraagt waarom iedereen zo treurig is. De laatste, beroemd geworden regel van het gedicht luidt: 'Eeuwigh gaat voor oogenblick'. Wiegendood heeft in Groot-Brittannië tot enkele buitengewoon akelige processen geleid, waarbij moeders die meer dan één kind aan wiegendood hadden verloren voor moord werden aangeklaagd – en veroordeeld, alleen op de ondeugdelijke statistische bewijsvoering van een 'deskundige'.



Preparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc van een overleden pasgeborene.
Specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc of a deceased neonate.

Literatuur

- Jonge de GA, Engelberts AC, Koomen-Liefting AJM, Kostense PJ.
Cot death and prone sleeping position in the Netherlands.
Br J Med. 1989; 298: 722.
- Flinsenbergh TWH, Ruys JH, Engelberts AC, Velzen van-Mol HWM.
Herziene richtlijn Preventie Wiegendood. Ned Tijdschr
Geneeskde. 2008; 152: 1370-5.
- Subramonian A, Featherstone R. Interventions for the
Prevention of Sudden Infant Death Syndrome and Sudden
Unexplained Death in Infancy: A Review of Guidelines.
CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical
Appraisal. Canadian Agency for Drugs and Technologies in
Health, 2020.

Zwaarlijvigheid

(Obesity)

Obesitas, ook wel adipositas, zwaarlijvigheid, vetzucht of corpulentie genoemd, is door de WHO gedefinieerd als een chronische ziekte, waarbij een zodanig overmatige vetstapeling in het lichaam bestaat dat er gezondheidsrisico's optreden. De term 'chronische ziekte' impliceert de noodzaak van langdurige medische aandacht op het gebied van preventie, diagnostiek, prognostiek en behandeling. Gezien de wereldwijde sterke stijging van het aantal personen met obesitas, het duidelijk verhoogde risico op ziekten als diabetes mellitus type II (ouderdomsuikerziekte), hart- en vaatziekten en bepaalde vormen van kanker, en daarmee een afgenomen levensverwachting, erkende de WHO in 1997 obesitas officieel als pandemie. De organisatie voorspelde in 2008 dat obesitas op korte termijn de traditionele volksgezondheidsproblemen zoals ondervoeding en infectieziekten zal vervangen als de belangrijkste oorzaak van een slechte gezondheid.

De internationale classificatie van de zogenaamde *Body Mass Index* (BMI) laat zien of iemand een gezond gewicht heeft in verhouding tot zijn/haar lengte. De index van een persoon wordt berekend door het gewicht te delen door het kwadraat van de lengte. Bij volwassenen gelden waarden van 25 tot 30 als overgewicht; een BMI boven 30 wordt als obesitas aangemerkt en vanaf een BMI van 40 spreekt men van morbide obesitas (Figuur). In Nederland is voor morbide obesitas een BMI vanaf 35 gangbaar. Volgens de statistieken van het CBS, het RIVM en de GGD's had in 2021 zo'n vijftig procent van de Nederlanders van 18 jaar en ouder overgewicht en veertien procent obesitas. Schattingen voor morbide obesitas komen uit op

een procent van de volwassenen. Dat zijn ruim honderd-duizend mensen van boven de twintig jaar. Van de kinderen van 4 tot en met 17 jaar oud heeft zestien procent overgewicht. Van de dreumesen of peuters rond de 2 jaar is dat al acht procent.

Als oorzaak voor obesitas wordt een combinatie van factoren aangemerkt, te weten te veel eten, te weinig lichaamsbeweging en een erfelijke aanleg. Soms is obesitas onderdeel van een zeldzaam syndroom of ziektebeeld. In dat geval speelt een aantal hormonen een rol, zoals leptine en ghreline, die door vetweefsel respectievelijk het maagslijmvlies worden aangemaakt. Beide hormonen zijn van invloed op de regulatie van de eetlust, ghreline op de korte en leptine op de langere termijn.

De diagnose obesitas wordt in eerste instantie door de huisarts gesteld op basis van de BMI, de buikomvang en een huidplooiemeting om het percentage lichaamsvet in te schatten. De arts gaat na of er sprake is van diabetes type II en/of hypertensie. De behandeling bestaat uit een energiebeperkt dieet en een verhoogde lichaamsbeweging gedurende ten minste een jaar, gevolgd door langdurige controle. Het is zaak realistische doelen te stellen, want de behandeling vergt veel doorzettingsvermogen van de patiënt. Daar staat tegenover dat zelfs een beperkt gewichtsverlies van vijf tot vijftien procent al kan leiden tot een sterke vermindering van de kans op complicaties. De Obesitaswerkgroep van het Nederlands Huisartsen-genootschap heeft in 2010 onder leiding van de Nijmeegse hoogleraar voedingsleer en huisartsgeneeskunde Jaap

SUMMARY

Obesity is defined by the WHO as a chronic disorder in which accumulation of fatty tissue leads to a considerable risk of diabetes mellitus type II, cardiovascular disease, and several types of cancer. Based on a worldwide increasing prevalence the WHO considers obesity as a pandemic. Obesity is usually the result of increased caloric food intake, decreased body exercise, and genetic factors. The diagnosis requires a Body Mass Index (BMI) of 30 or more with additional assessment of waist circumference and comorbidity. For children and adolescents, use of age-specific BMI thresholds is recommended. Treatment of obesity consists of multiple lifestyle interventions for at least one year, followed by long-term management aimed at weight maintenance or further weight loss. Bariatric surgery for patients with a BMI of 40 or more and for those with a BMI between 35 and 40 with one or more comorbidities offers good results in terms of sustainable weight loss, reduction of comorbidities, and improvement of life expectancy.

van Binsbergen een richtlijn opgesteld voor de preventie, diagnostiek en behandeling van obesitas.

Commentaar

Sinds ongeveer 1965 bestaat de term 'bariatrie', waarmee een tak van de geneeskunde wordt aangeduid die zich bezig houdt met de oorzaken, preventie en behandeling van obesitas. De term is afgeleid van de Griekse woorden *baros* ('gewicht') en *iatros* ('arts'). Patiënten met morbide obesitas kunnen tegenwoordig goed behandeld worden met bariatrische chirurgie, teneinde de voedselinname te beperken en/of de absorptie uit de darm te verminderen. Zoals aangegeven in de Richtlijn voor de behandeling van morbide obesitas komen patiënten met een BMI gelijk aan of groter dan 40, of een BMI van minstens 35 in combinatie met comorbiditeit zoals diabetes mellitus type II, daarvoor in aanmerking. De meest uitgevoerde bariatrische procedures in Nederland zijn de plaatsing van een maagband en de maagomleiding, die via een kijkoperatie kunnen plaatsvinden. Bariatrische chirurgie is de enige bewezen effectieve methode om bij morbide obese

patiënten blijvend gewichtsverlies te bewerkstelligen. In de meeste gevallen wordt een duidelijke afname van de comorbiditeit, een verbetering van de levensverwachting en een verbetering van de kwaliteit van leven en het psychosociale functioneren van de patiënt bereikt. Mede omdat bariatrische chirurgie kosteneffectief is, wordt in de toekomst een toename van het aantal ingrepen verwacht.

Historische aspecten

Het werk van de Amerikaanse chirurg George Blackburn (1936-2017) is van groot belang geweest bij de ontwikkeling en de implementatie van de bariatrische chirurgie. Blackburn voerde in 1973 als eerste een darmomleidingsprocedure uit. Vanaf het begin had hij oog voor patiëntveiligheid en doelmatigheid. In 2004 was hij vice-voorzitter van een *Expert Panel on Weight Loss Surgery* dat tot doel had om de bariatrische ingrepen te standaardiseren. En in 2008 was hij voorzitter van het vervolgpaneel over dit onderwerp. Beide panels kwamen met richtlijnen en aanbevelingen met als oogmerk om de kwaliteit van de



Portret van Daniel Lambert met morbide obesitas gedateerd rond 1800. Bron: Wikimedia Commons. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> Unidentified painter – Wellcome Library, London, Iconographic Collection 574786i. Portrait of Daniel Lambert showing morbid obesity dated around 1800. Source: Wikimedia Commons. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> Unidentified painter – Wellcome Library, London, Iconographic Collection 574786i.

chirurgische zorg te verbeteren, hetgeen bijdroeg aan een brede acceptatie van de bariatrische chirurgie. In Nederland neemt de *Dutch Society of Metabolic and Bariatric Surgery* het voortouw; zij heeft onder meer een landelijke database voor alle bariatrische ingrepen ingericht waarin inmiddels meer dan 45.000 bariatrische ingrepen zijn geregistreerd.

Literatuur

- Binsbergen JJ van, Langens FNM, Dapper ALM en 5 andere auteurs. NHG-Standaard Obesitas (<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/obesitas> 2010).
- Verdam FJ, Jonge C de, Greve JWM. Richtlijn voor de behandeling van morbide obesitas. Ned Tijdschr Geneesk. 2012; 156: A4630.
- Philips BT, Shikora SA. The history of metabolic and bariatric surgery: development of standards for patient safety and efficacy. Metabolism. 2018; 79: 97-107.

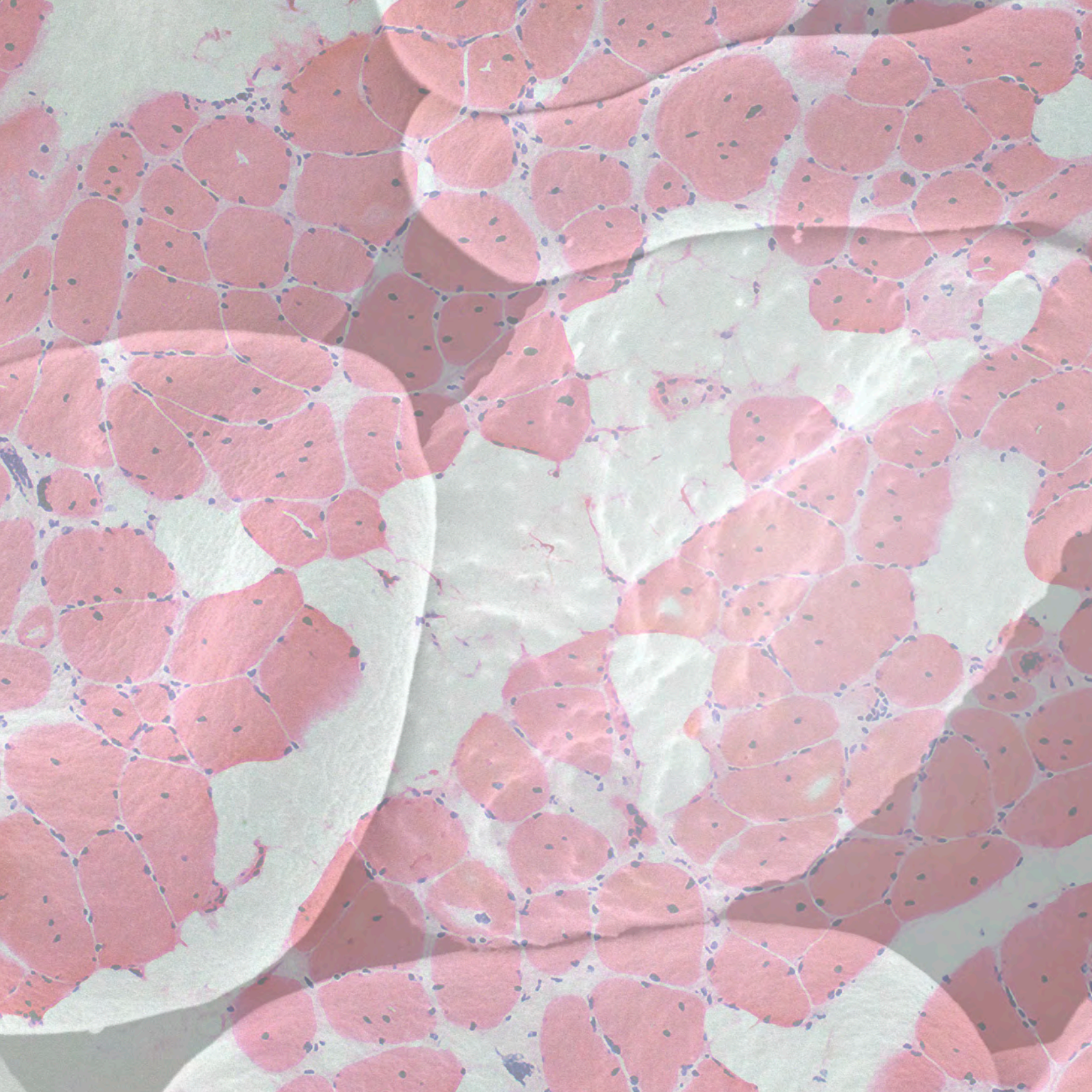


ONTSTEKING EN REPARATIE

Plaatselijke reactie op weefselschade, ofwel ontsteking, teneinde de weefselschade te beperken en opruiming en herstel ervan kunnen plaatsvinden.

INFLAMMATION AND REPAIR

Inflammation is defined as a local reaction to tissue injury. It aims to restrict the damage and to prepare clearance and repair.



Tandbederf

(Dental caries)

Rond het midden van de twintigste eeuw gingen talloze mensen in de westerse wereld gebukt onder pijn ten gevolge van tandbederf (tandcariës). Behalve in tandpijn uitte zich dat in verlies van tanden en kiezen op reeds jonge leeftijd. In de jaren dertig vond men in de Verenigde Staten aanwijzingen dat fluoride in het drinkwater een gunstig effect had op het voorkomen van cariës. Om deze reden startte men in de plaats Grand Rapids (Michigan) in 1945 een experimenteel onderzoek, waarbij het effect van aan het drinkwater toegevoegd fluoride op het voorkomen van cariës werd gemeten. Bij inwoners in de leeftijd tot veertien jaar kon een cariësreductie van veertig tot vijfenvijftig procent worden aangetoond. In Nederland bracht de Gezondheidsraad in 1949 op basis van dit onderzoek een advies uit aan de minister van Sociale Zaken om ook hier het aanwezige fluoridepeil in het drinkwater te verhogen. In die tijd had tandbederf ook in Nederland epidemische vormen aangenomen en er bestond dus een gunstig klimaat voor preventieve maatregelen. De minister gaf vervolgens de net opgerichte Gezondheidsafdeling van de Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek de opdracht voor een vijftienjarig onderzoek naar de langetermijneffecten van het kunstmatig verhogen van het fluoridegehalte in het drinkwater. Na een nulmeting in 1953 startte het onderzoek in Tiel; Culemborg fungeerde als controlegemeente. Bij dit onderzoek speelde de Utrechtse hoogleraar preventieve tandheelkunde Otto Backer Dirks (1917-2005) een belangrijke rol. Het onderzoek toonde een cariësremming voor het blijvend gebit aan van vijftig tot zestig

procent bij continu gebruik van gefluorideerd drinkwater vanaf de eerste levensjaren.

Tandcariës ontstaat door overmatige consumptie van suiker in voedsel (snoep!) en frisdranken. De suikers worden door bacteriën in het tandplak omgezet in zuren die het tandglazuur en uiteindelijk ook het tandbeen aantasten. Het gebruik van suiker nam in westerse landen in de jaren vijftig en zestig sterk toe als gevolg van de almaar stijgende welvaart. Cariës leidt aanvankelijk tot oppervlakkige beschadigingen van het tandglazuur, die zich verder kunnen ontwikkelen tot defecten ('gaatjes') in het glazuur en het onderliggende tandbeen (Figuur), hetgeen pijn en ongemak veroorzaakt. Uiteindelijk kan het hele gebit worden aangetast. De behandeling bestond in de regel uit het uitboren van gaatjes en vullen met amalgaam. Het effect van fluoride op het bestrijden c.q. voorkomen van tandcariës is drievoudig: (1) remming van de demineralisatie, (2) bevordering van de remineralisatie en (3) interferentie met de bacteriële aantasting van glazuur en tandbeen door glycolyse (het omzetten van voedselresten in zuren). Bij het voorkomen van cariës speelt het verstevigen van het glazuur een belangrijke rol. Dit gaat gepaard met de inbouw van fluoride in het glazuur.

Commentaar

In 1968 gebruikten ruim vier van de twaalf miljoen Nederlanders gefluorideerd drinkwater. Tezelfdertijd kwamen collectieve gezondheidsarrangementen als drinkwaterfluoridering onder vuur te liggen, in lijn met de opkomende maatschappijkritiek. De bezwaren waren onder meer van

SUMMARY

Dental caries (tooth decay) is one of man's most prevalent diseases. In many countries, its severity rose parallel to an increase in sugar consumption, reaching its zenith in the 1950s and 1960s. Since then, the disease has declined in many countries, due to the widespread use of fluoride in toothpaste. Nevertheless, dental caries remains a disease of medical, social and economic importance. Within the EU alone, the cost of dental diseases in 2015 was estimated to be 90 billion euros.

The pathogenesis of caries is well understood: bacteria in dental plaque metabolize dietary sugars to acids which then dissolve dental enamel and dentine. The evidence that dietary sugars are the main cause of dental caries is extensive. Nowadays, three approaches for prevention and treatment are of practical importance: good oral hygiene, use of fluoride toothpaste, and a healthy diet with limited sugar intake. Fluoride acts in several ways to prevent caries. In short, dental caries is preventable but individuals, communities and countries need strategies to achieve this. Where prevention fails, Atraumatic Restorative Treatment offers practical solutions for developing countries. ART is being implemented in western countries as well.

medische, biologische en ethische aard. Via de Hoge Raad en de Raad van State werd de drinkwaterfluoridering met succes aangevochten; het publieke, politieke en juridische draagvlak voor het beleid verdween. Het onderzoek in Tiel werd in 1973 stopgezet, ondanks de zeer gunstige effecten van drinkwaterfluoridering die door Backer Dirks en medewerkers waren beschreven.

Vanuit de tandheelkunde werden vervolgens alternatieve toedieningsopties van fluoride gepropageerd, zoals tabletten en tandpasta's. Deze bleken bij langdurig en stelsmatig gebruik ook effectief. Aan de implementatie hiervan heeft de Nijmeegse hoogleraar preventieve en sociale tandheelkunde Klaus König (1931-2022) een belangrijke bijdrage geleverd. Deze preventieve maatregelen konden echter niet voorkomen dat er toch gaatjes in tanden en kiezen ontstonden. De Nijmeegse hoogleraar prothetiek Arnd Käyser (1932-1998) introduceerde begin jaren zeventig het zogenaamde Verkorte Tandboog Concept, waarbij

aangetaste gebitselementen selectief worden getrokken met behoud van voldoende contactpunten tussen de resterende tanden en kiezen in de boven- en onderkaak. Hierbij blijft de kauwfunctie intact en kan men onbezorgd blijven lachen. Het concept heeft wereldwijd navolging gekregen.

Medio jaren tachtig werd de zogenaamde *Atraumatic Restorative Treatment* (ART), een vorm van minimaal invasieve tandheelkunde, geïntroduceerd voor toepassing in minder ontwikkelde landen waar boren en spoelen niet mogelijk is. Het doel van ART is het voorkomen van cariësletsels en het stoppen van de verergering ervan. Dit gebeurt onder andere door het verzegelen van putten en kloven in het glazuur met een glasionomeercement van een hoge viscositeit. Bij de ontwikkeling en internationale implementatie van ART speelde de Nijmeegse universitaire hoofddocent weefselsparende tandheelkunde Jo Frencken een belangrijke initiërende en coördinerende



Uitgebreide cariës bij een kind in verschillende stadia van progressie.
Bron: Marie-Charlotte Huysmans. Afdeling Tandheelkunde, Radboudumc.
Extensive dental caries in a child in different stages of progression.
Source: Marie-Charlotte Huysmans. Department of Dentistry, Radboudumc.

rol. Hij is medeoprichter van de *International Caries Consensus Collaboration*, die streeft naar een bredere toepassing van ART in ontwikkelde landen. De WHO heeft glasionomeerement, mede in combinatie met ART, op de *Essential Medicines List 2021* geplaatst.

Historische aspecten

Gaatjes in het gebit bestaan al heel lang. Een 14.000 jaar oude kies die gevonden werd in een grot in Noord-Italië laat een gaatje zien en sporen van behandeling ervan. De allereerste vulling met bijenwas in een beschadigde hoektand in een fossiel kaakbot dateert van 6.500 jaar geleden. In China werden gaatjes al in 695 v.Chr. met 'zilverpasta' gevuld. De Duitse arts Joannis Stocker (1453-1513) ontwikkelde een recept voor amalgaam: droog koper bevattend vitriool dat in zuur wordt opgelost, waarna kwik wordt toegevoegd. Door koken verandert dit mengsel in manipuleerbaar koperamalgaam, dat uithardt. Dit recept werd ruim een eeuw later in Nederland geïntroduceerd, maar aanwijzingen dat het hier daadwerkelijk werd gebruikt, ontbreken. In de negentiende eeuw werd 'zilveramalgaam' beschreven door de Engelse neven Edward en Moses Crawcour, alsook door de Fransman Auguste Taveau. De *American Society of Dental Surgeons* beschouwde dit echter als inferieur vulmateriaal. Aan het eind van de negentiende eeuw werden gecombineerde vullingen van cement en amalgaam ontwikkeld. Ook verbeterd zilveramalgaam en amalgaam verrijkt met enig goud kwam op de markt. Amalgaam is jarenlang het universele vulmateriaal geweest, omdat het goed voldeed aan alle functionele eisen. Het is de laatste decennia echter steeds meer verdrongen door verbeterde composietmaterialen, vooral op grond van esthetische overwegingen, maar ook omdat het moderne materiaal dankzij adhesieve middelen sterker gehecht kan worden aan tandglazuur en tandbeen.

Heden ten dage, nu de 'gebitsbewustheid' in brede kring is doorgedrongen, leiden verhalen van slechts een halve eeuw geleden al tot opperste verbazing. Volgens Fons Plasschaert, de Nijmeegse emeritus hoogleraar restauratieve tandheelkunde, lieten in de jaren vijftig en zestig veel dienstplichtigen tijdens hun diensttijd al hun tanden en kiezen trekken aangezien dit gratis was. Met een volledig kunstgebit waren zij dan goed gewapend voor de toekomst. In de literatuur lezen we over de gewoonte om een kunstgebit te schenken aan een bruid of bruidegom: voor menigeen gold een kunstgebit als een statussymbool. Sommigen wilden zelfs daarop niet wachten. Uit betrouwbare bron komt de anekdote van de ouders van een jongen van zestien, die bij de tandarts aanklopten om de knaap voor zijn zeventiende verjaardag 'iets goeds, iets blijvends' te geven: een kunstgebit.

Literatuur

- Backer Dirks O, Kalsbeek H. Vermindering van tandcariës in geïndustrialiseerde landen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1987; 131: 1902-7.
- Edeler D, Eijkman M. De drinkwaterfluoridering in Nederland, 1946-1976. Een maatschappelijk debat zonder winnaars of verliezers. *Studium* 2012; 5: 80-94.
- Frencken JE. Atraumatic restorative treatment and minimal intervention dentistry. *Br Dent J.* 2017; 223: 183-9.
- Kennisinstituut Mondzorg. Richtlijn Mondzorg voor Jeugdigen – preventie en behandeling van cariës. <https://www.hetkimo.nl/richtlijnen/mondzorg-voor-jeugdigen-preventie-en-behandeling-van-caries-2020/introductie/> [geraadpleegd 21-07-2021].
- Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet.* 2019; 394: 249-60.
- Rugg-Gunn A. Dental caries: strategies to control this preventable disease. *Acta Med Acad.* 2013; 42: 117-30.

Reumatoïde artritis

(Reumatoid arthritis)

Reumatoïde artritis (RA) is de meest voorkomende vorm van chronische gewrichtsontsteking. Zonder adequate behandeling leidt reuma tot forse ziektelast en invaliditeit. De ziekte komt voor bij één procent van de Nederlandse bevolking. Sinds 1950 heeft de behandeling met corticosteroïden, vanaf 1985 in combinatie met het antikankermedicijn methotrexaat (melfalan), een gunstig effect op de klachten en ziekteverschijnselen. Methotrexaat is nog steeds de eerste keus bij RA met een werkzaamheid binnen vier tot zes weken en relatief weinig bijwerkingen. In 1992 toonden de onderzoekers Marc Feldman en Ravinder Maini van het *Imperial College* in Londen aan dat het monoclonale antilichaam infliximab, gericht tegen het cytokine (signaalfactor bij ontsteking) TNF-alpha, de gewrichtsontsteking bij RA effectief bestreed. Deze succesvolle biologische benadering werd gezien als een tweede belangrijke verbetering bij de behandeling van deze ziekte. Ze wordt nu bij ongeveer een derde van de RA-patiënten toegepast. De Leidse reumatoloog en latere hoogleraar Ferdinand (Ferry) Breedveld was als *research fellow* actief betrokken bij vervolgonderzoek. Vanuit Leiden ging hij daarna de BeSt-studie (Behandel Strategieën) coördineren, die bevestigde dat de moderne medicamenteuze behandeling van RA zo snel mogelijk moest inspringen met gebruikmaking van een *window of opportunity*. Leo van de Putte, emeritus hoogleraar interne geneeskunde en reumatologie aan de Radboud Universiteit en het Radboudumc, heeft er recent op gewezen dat de geneesmiddelen die effectief bleken te zijn voor de behandeling van RA eigenlijk voor andere ziekten ontwik-

keld waren en dat hun gunstig effect bij RA min of meer bij toeval aan het licht kwam. Deze toevalligheid in de wetenschap wordt serendipiteit genoemd.

De oorzaak van RA is niet bekend. Wel staat vast dat in ongeveer de helft van de gevallen genetische factoren in het spel zijn. Roken van sigaretten is een externe risicofactor. Tot het vijfenveertigste levensjaar komt de ziekte bij vrouwen vaker voor dan bij mannen, daarna is de verdeling over de geslachten ongeveer gelijk.

RA is een auto-immuunziekte waarbij antilichamen in het geweer komen tegen bestanddelen van de eigen gewrichtscellen (synoviale cellen); ze worden daarom auto-antilichamen genoemd. Momenteel worden de volgende fasen in de ontwikkeling van de ziekte onderscheiden: (1) voorbijgaande gewrichtsontsteking (mogelijk door een infectie) met celverval en optreden van gecitrullineerde (chemische verandering van het aminozuur arginine in citrulline) eiwitten en enzymen; (2) citrullinering van buiten de cellen gelegen eiwitten; (3) vorming van *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA), alleen bij personen met een bepaalde genetische achtergrond; (4) ontstaan van gewrichtsontsteking door de vorming van immuuncomplexen van ACPA en gecitrullineerde eiwitten ter plekke, en (5) aantrekken van nieuwe ontstekingscellen, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. Dit model voor de ontstaanswijze van RA werd in 2009 ingebracht door de Nijmeegse hoogleraren biochemie van de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica (FNWI)

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by persistent synovitis, systemic inflammation, and autoantibodies, particularly to rheumatoid factor and citrullinated peptide. Half of the risk for development of RA is attributable to genetic factors. Smoking is the main environmental risk factor. The disorder is most typical in women and elderly persons. The diagnosis is based on internationally accepted criteria. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are the key therapeutic agents and include methotrexate, which can be combined with corticosteroids or other drugs. Together, these drugs reduce synovitis and systemic inflammation and improve joint function. Tumor necrosis factor alpha inhibitors were the first biological therapeutic agents. Long-term remission induced by intensive, short-term treatment selected by biomarker profiles is the ultimate treatment goal.

Walther van Venrooij en Ger Pruijn. Bij het in gang zetten en onderhouden van het ontstekingsproces speelt de productie van cytokines als TNF-alpha een belangrijke rol.

Een patiënt met RA presenteert zich gewoonlijk met ochtendstijfheid, pijnlijke en gezwollen gewrichten (vaak aan de handen) in een symmetrisch patroon. Bij een dergelijk beeld dient de huisarts door te verwijzen naar de reumatoloog, die aan de hand van internationaal overeengekomen criteria de diagnose kan stellen. De diagnosestelling omvat de mate van aantasting van de gewrichten, het voorkomen van auto-antilichamen (anti-reumafactor en ACPA) in het bloed, het voorkomen van zogenoemde acute fase-eiwitten in het bloed, en de duur van de klachten (korter of langer dan zes weken). Indien de patiënt aan een aantal van deze criteria niet voldoet, wordt gesproken van ongedifferentieerde artritis.

De gewrichtsontsteking wordt in een vroeg stadium histopathologisch gekenmerkt door een ophoping van rondkernig ontstekingsinfiltraat (lymfocyten, histiocyten en plasmacellen) in de bekledingslaag van de gewrichten

met afzetting van fibrine (bloedstollingseiwit). Dit gaat gepaard met duidelijke radiologische veranderingen (Figuur). Later vindt er door de ontsteking vorming van abnormaal weefsel (granulatiweefsel) plaats, dat *pannus* wordt genoemd. De pannus kan de gewrichtsbekleding vervangen en het aangrenzende botweefsel aantasten. Zonder adequate behandelingen leidt de ziekte tot uitgebreide gewrichtsdestructie en invaliditeit.

Een klinisch model dat het ziektebeloop kan voorspellen dient als richtlijn om, in goed overleg met de patiënt, een behandelingschema op te stellen. Uitgangspunten voor de behandeling zijn tegenwoordig: (1) snelle diagnose, vaststellen van de prognose en vroege start met medicamenteuze behandeling; (2) frequente controle van de ziekteactiviteit, gevolgd door aanpassing van de medicatie; (3) monitoring van bijwerkingen, comorbiditeit en het optreden c.q. uitbreiden van de gewrichtsschade, en (4) ondersteuning met fysiotherapie, ergotherapie en psychosociale hulp. De medicamenteuze behandeling door de reumatoloog bestaat uit *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD), met name methotrexaat



Röntgenfoto van de beide handen met degeneratieve veranderingen van de distale gewrichten, forse carpale degeneratie en enkele erosies passend bij reumatoïde artritis. Bron: Dylan Henssen. Afdeling Beeldvorming, sectie Radiologie. Radboudumc.

X-ray image of both hands showing degenerative changes of the distal joints, marked carpal degeneration and some erosions compatible with rheumatoid arthritis. Source: Dylan Henssen. Department of Imaging, section Radiology. Radboudumc.

en corticosteroïden. Afhankelijk van het behandelingschema kunnen anti-TNF alpha-medicijnen al in een vroeg stadium worden toegevoegd.

Commentaar

De Nederlandse reumatologie heeft zich ontwikkeld tot een hoog, internationaal gerespecteerd niveau. Dit geldt zeker ook voor het Radboudumc en de Radboud Universiteit. Vanaf 1977 zette de eerder genoemde hoogleraar Leo van de Putte de reumatologische kliniek en polikliniek op, enige tijd daarna tevens het Laboratorium Experimentele Reumatologie, dat onder leiding van de latere hoogleraar Wim van den Berg tot grote bloei kwam. Ook het klinisch onderzoek ontwikkelde zich onder leiding van Van de Putte voorspoedig. Zijn opvolger, Piet van Riel, legde het accent op klinimetrisch onderzoek (meten door middel van vragenlijsten, observatie en testen). De reeds genoemde Nijmeegse biochemicus Van Venrooij ontdekte het belang van citrullinering en ontwikkelde vervolgens

de ACPA-test, die de meest betrouwbare is gebleken om de diagnose RA te kunnen stellen, maar bij een deel van de RA-patiënten negatief is.

Historische aspecten

Hoewel de naam RA al omstreeks 1850 werd geïntroduceerd, dateren de diagnostische criteria van deze ziekte pas van ongeveer 1970. Tot die tijd waren er slechts beperkte diagnostische en therapeutische mogelijkheden. Eind negentiende eeuw kwamen de uit Zweden ingevoerde 'Zanderapparaten' in gebruik, grote gietijzeren toestellen waarmee geprobeerd werd om vastzittende gewrichten los te maken. Ook paste men warme baden en heilgymnastiek toe. De Duitse chemicus Felix Hofmann (1868-1946) van de firma Bayer ontwikkelde in 1899 het pijnstillende middel aspirine, dat verlichting kon bieden. De ziekte leidde niettemin tot een hoge ziektelast en in veel gevallen tot een grote mate van invaliditeit, waardoor de patiënten rolstoelafhankelijk konden worden.

Literatuur

- Schellekens GA, Jong BAW de, Hoogen FHJ van den, Putte LBA van de. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998; 101: 273-81.
- Breedveld F. TNF antagonists opened the way to personalized medicine in rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 2014; 20: S7-9.
- Schipper LG, Hoekstra M, Vliet Vlieland TPM, Jansen TL, Lems WF, Riel PLCM van. Richtlijn diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009; 153: A944.
- Venrooij van WJ, Pruijn GJM. De vicieuze cirkel die leidt tot reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009; 153: B232.
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010; 376: 1094-108.

Chronisch-vermoeidheidssyndroom

(Chronic fatigue syndrome)

Moeheid of vermoeidheid is een verschijnsel en klacht die bij tal van ziekten voorkomt en dan vaak vergezeld gaat van andere ziekteverschijnselen of klachten. Er bestaat ook een aandoening waarbij een tot verzwakking leidende vermoeidheid het overheersende beeld vormt (Figuur). Dit wordt het chronisch-vermoeidheidssyndroom (CVS) genoemd. De term 'syndroom' komt uit het Grieks en betekent het samenlopen. Deze term is voor deze aandoening gekozen omdat het een complex van verschijnselen betreft dat vaker in dezelfde combinatie voorkomt en dus als een eenheid moet worden opgevat. Dit geldt trouwens ook voor de term 'ziekte', in het Latijn *morbus* genoemd. Nomenclatuur is vaak een kwestie van smaak.

Het heeft lang geduurd voordat er een eenduidige omschrijving en aanduiding van het syndroom kwam die breed werd geaccepteerd. In 1994 kwam consensus tot stand onder regie van het Amerikaanse *Centers for Disease Control and Prevention*. In deze omschrijving staat een voortdurende of terugkerende (gedurende ten minste zes maanden) en onverklaarde ernstige vermoeidheid centraal, en worden ook uitsluitingscriteria genoemd.

Het CVS komt voor bij 2,3 tot 4,2 promille van de volwassen bevolking en treft in driekwart van de gevallen vrouwen. De eerste verschijnselen doen zich voor tussen het dertigste en vijfendertigste levensjaar. De oorzaak van het syndroom is niet bekend. Het betreft waarschijnlijk een complex van factoren, zoals een voorafgaande virale infectie, een afwijking van het afweersysteem en mogelijk een psychisch trauma in de jeugd.

CVS gaat vaak gepaard met hoofdpijn, gewrichts- en/of spierpijn en onwelbevinden na inspanning. Er is geen moleculair of pathologisch-anatomisch substraat van het CVS bekend.

Commentaar

Aangezien het CVS geen ondubbelzinnige oorzaak kent, is een specifieke causale behandeling niet mogelijk. Wel zijn zogenaamde symptomatische behandelingen in zwang, zoals cognitieve gedragstherapie en '*graded exercise therapy*' (stapsgewijze oefentherapie), die succesvol zijn gebleken bij een meerderheid van de patiënten. Beide vergen echter de inzet van getrainde professionals als een klinisch psycholoog of fysiotherapeut. De Nijmeegse onderzoeksgroep van de hoogleraren Jos van der Meer, Gijs Bleijenberg en Judith Prins heeft vooraanstaand werk verricht bij de ontwikkeling en implementatie van de cognitieve gedragstherapie, waarbij de patiënt uitleg krijgt over de achtergrond van het ziektebeeld en inzicht in de beheersing van de klachten. Dit heeft geleid tot de oprichting van een landelijk centrum voor CVS.

Inmiddels zijn er sterke aanwijzingen dat het substraat van het CVS vooral in het centrale zenuwstelsel moet worden gezocht. Hierbij wordt het CVS gezien als een aandoening van perceptie, waarbij de patiënt spieractiviteit bij inspanning ervaart als ernstige vermoeidheid. Dit komt omdat het signaal op weg naar de hersenen op verschillende knooppunten in het centrale zenuwstelsel door functionele veranderingen wordt versterkt.

SUMMARY

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a heterogeneous disease which presents with pronounced disabling fatigue, sleep disturbances, and cognitive impairment that negatively affects patient's functional capability. CFS remains a poorly defined entity and its etiology is still in question. It remains unclear whether CFS has an autoimmune component or is a condition that precedes a full-blown auto-immune disease. The Centers for Disease Control and Prevention have provided criteria for CFS that include severe fatigue lasting longer than six months, as well as presence of four physical symptoms: postexertional malaise (PEM); unrefreshing sleep; impaired memory or concentration; muscle pain, polyarthralgia; sore throat; tender lymph nodes, and new headaches. It is a clinical diagnosis that can be made only when other disease processes are excluded. Treatment options include cognitive behavior therapy and graded exercise therapy, both of which have been shown to moderately improve fatigue levels, work and social adjustment, anxiety, and PEM. Nijmegen researchers have contributed markedly to the development and implementation of cognitive behavioral therapy.

Historische aspecten

Al in 1750 beschreef de Britse arts Sir Richard Manningham (1690-1759) de oorzaken, klachten en behandeling bij een aandoening die hij 'febricula' (kleine koorts) noemde en die gelijkenis vertoonde met wat we nu onder CVS verstaan. De Amerikaanse psychiater en neuroloog George Miller Beard (1839-1883) introduceerde in 1879 de term 'neurocirculoire asthenie' of 'neurasthenie'. Na een opeenhoping van gevallen van chronische vermoeidheid in Los Angeles in 1934 kwam de term 'atypische poliomyelitis' naar voren. Een dergelijk beeld werd in IJsland in de plaats Akureyri beschreven in 1948 en in 1955 in het *Royal Free Hospital* in Londen. De Britse epidemioloog Melvin Ramsay gebruikte in 1968 de term 'myalgic encephalomyelitis'. In 1984 deden zich twee uitbraken voor, de een in Tapanni (Nieuw-Zeeland) en de andere in de Amerikaanse staat Nevada, waarbij in beide gevallen aan een chronische infectie met het Epstein-Barr-virus werd gedacht. De term 'Chronisch Vermoeidheidssyndroom' werd voor het eerst

in 1987 gebruikt tijdens een bijeenkomst gehouden onder auspiciën van het *Centers of Disease Control and Prevention*. Over die benaming werd, zoals gezegd, in 1994 consensus bereikt. Echter, de *National Academy of Medicine* in de Verenigde Staten stelde in 2015 de term 'systemic exertion intolerance disease' voor. Voorwaar, een bont palet aan benamingen.

Literatuur

- Prins JB, Meer JWM van der, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006; 367: 346-55.
- Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, et al. On chronic fatigue syndrome and nosological categories. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 1161-70.
- Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012; 86: 741-6.
- Raijmakers RPH, Meer JWM van der. Het chronische-vermoeidheidssyndroom: bron van ophef. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2020; 164: D5611.



Artistieke representatie van het chronisch-vermoeidheidssyndroom.
Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 2.0 Generic — CC BY-SA 2.0 Jem Yoshioka.
Artistic representation of the chronic fatigue syndrome. Source:
Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 2.0 Generic — CC BY-SA 2.0 Jem Yoshioka.

Psoriasis

(Psoriasis)

Psoriasis is een chronische huidziekte gekenmerkt door rode en schilferende, schubvormige plekken, vooral op de ellebogen, knieën en behaarde hoofddelen. De naam van de ziekte is afgeleid van het Griekse woord *psora*, dat 'jeuk' of 'huiduitslag' betekent. Men spreekt ook wel van zilver-schub- of schub(ben)ziekte. De prevalentie van psoriasis varieert afhankelijk van etniciteit en bedraagt onder West-Europeanen ongeveer twee procent. Aanvankelijk werd gedacht dat psoriasis een ziekte van de dekcellen van de opperhuid was. Vanaf 1980 kwamen er aanwijzingen voor een immunologische ontstaanswijze aangezien er een sterke correlatie werd gevonden met het *HLA-Cw6*-gen dat betrokken is bij antigeenpresentatie (een proces dat het immuunsysteem activeert). Moleculair genetisch onderzoek in het begin van deze eeuw onderscheidde een groot aantal genvarianten die als risicofactor voor psoriasis kunnen worden beschouwd. Naast genen met een rol in het immuunsysteem werden ook genen gevonden, zoals beta-defensines en *late cornified envelope*-eiwitten, die alleen in de opperhuidcellen (en niet in de immuuncellen) tot expressie komen. Dragerschap van deze genen kan onder invloed van omgevingsfactoren een ontsteking veroorzaken en de ziekte psoriasis in gang zetten en onderhouden.

Bij psoriasis is sprake van te snel vermeerderende dekcellen (keratinocyten) in de opperhuid met een verminderde uitrijping van de hoorncellen. De ophoping hiervan vormt de klinisch zichtbare schilfering. In de aangrenzende lederhuid komt een toegenomen aantal rondkernige ontstekingscellen voor, met name lymfocyten en dendritische

cellen. De geactiveerde dekcellen kunnen signaalstoffen afscheiden zoals Tumor Necrosefactor (TNF) alfa en Interferon alfa, die een ontsteking in gang kunnen zetten. Passend hierbij komt in de bovenste lagen van de opperhuid een segmentkernig ontstekingsinfiltraat voor.

Psoriasis komt bij mannen en vrouwen ongeveer even vaak voor. De eerste ziekteverschijnselen van psoriasis uiteten zich veelal voor het veertigste levensjaar. De meest voorkomende vorm van de ziekte is psoriasis vulgaris (psoriasis *en plaque*). Kenmerkend voor de meeste vormen van psoriasis zijn witte huidschilfers op rode huidplekken. De plekken zijn scherp begrensd, het oppervlak bestaat uit zilverwitte schilfers waaronder de huid glimmend rood is (Figuur). Na krabben laten de schilfers los op een kaarsvetachtige wijze. Het ziektebeloop kenmerkt zich door elkaar afwisselende actieve en rustige periodes. In ongeveer vijftien procent van de gevallen gaat psoriasis gepaard met gewrichtsklachten, waarbij sprake is van een polyartritis, die seronegatief is (zonder antistoffen in het bloed) in tegenstelling tot reumatoïde artritis. De diagnose wordt door de dermatoloog gesteld op het klinische beeld, vaak aangevuld door histologisch onderzoek van een huidbiopt. Histologisch ziet men versterkte verhoorning van de opperhuid met sterk verlengde epitheellijsten. De ziekte is geassocieerd met een aantal comorbiditeiten zoals depressie, obesitas en cardiovasculaire problemen.

Milde vormen van psoriasis worden vaak behandeld met een zalf of crème met corticosteroïden of vitamine D3 om de ontsteking te remmen. Voor matige tot ernstige

SUMMARY

Psoriasis is an inflammatory skin disease that can cause major distress through its effects on physical and psychological functioning. Although psoriasis was until recently considered as an autoimmune disease driven by T lymphocytes, candidate gene approaches and genome-wide association studies have also identified epidermis-expressed genes such as beta-defensins and late cornified envelope proteins as psoriasis risk factors. These findings highlight dysregulation of adaptive immunity, innate immunity and epidermal biology, which integrate the available genetic, immunobiological, and clinical data. In about fifteen percent of the patients the disease is associated with seronegative polyarthritis. Psoriasis is usually treated with conventional topical and systemic drugs, and increasingly with biologicals.

psoriasis zijn er andere mogelijkheden, zoals lichttherapie en systemische medicatie, bijvoorbeeld methotrexaat en ciclosporine. In de afgelopen jaren is de behandeling van matige tot ernstige psoriasis sterk verbeterd door de komst van de zogenaamde *biologicals*: TNF-alfa- en IL-17-remmers.

Commentaar

De ontstaanswijze van psoriasis wordt de laatste dertig jaar onderzocht met gebruikmaking van moderne moleculair-genetische technieken en een grote verzameling van klinische gegevens en weefselmonsters. Dat gebeurt in grote internationale onderzoeksverbanden, zoals het *Genetic Analysis of Psoriasis Consortium* en het *Wellcome Trust Case Control Consortium 2*. De afdeling Dermatologie van het Radboudumc is hierbij vanaf het begin betrokken geweest. De afdeling kent een lange traditie van succesvol klinisch en fundamenteel psoriasisonderzoek onder leiding van de hoogleraar dermatologie Peter van de Kerkhof en zijn opvolgster Elke de Jong, en de hoogleraar experimentele dermatologie Joost Schalkwijk en zijn medewerker Patrick Zeeuwen. Volgens Schalkwijk en Zeeuwen is zowel de aangeboren als de adaptieve immu-

niteit én de huidbarrière van de opperhuid van invloed op het ontstaan van psoriasis. Het onderzoek was in de jaren zeventig opgezet door de hoogleraar dermatologie Jan Mali (1918-1996) in samenwerking met de hoogleraar experimentele dermatologie Paul Mier (1932-2014).

Recent moleculair genetisch onderzoek van psoriasisplekken liet een gemengde samenstelling van cutane bacteriën zien zonder een sterke relatie met genexpressieprofielen in de huid van de gastheer. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of het microbioom (bacteriën, schimmels, virussen) een rol speelt in de ziekte.

Historische aspecten

De oudste beschrijving passend bij psoriasis kwam van de Romeinse encyclopedist Aulus Cornelius Celsus (25 v. Chr-50 n.Chr.). De term 'psoriasis' werd naar voren gebracht door de arts Galenus (129-215). Hij paste deze echter toe op verschillende ziekten. Een eenduidige omschrijving van psoriasis dateert uit 1801 van de hand van de Engelse arts Samuel Plumbe (1795-1837). De relatie van psoriasis met gewrichtsontsteking werd in 1822 opgemerkt door de Franse dermatoloog Jean-Louis-Marc Alibert (1766-1837)



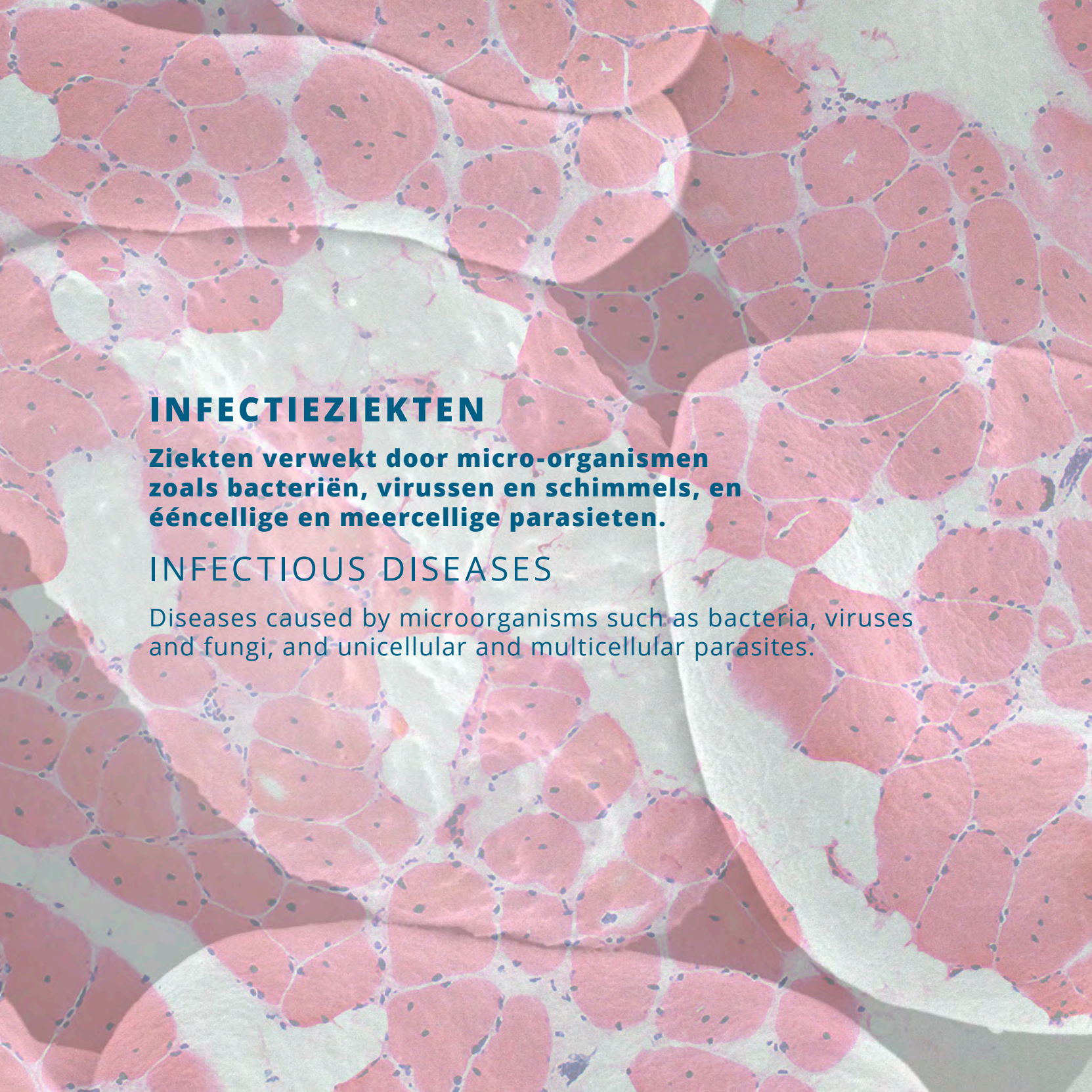
Klinisch aspect van rood-schilferende psoriasis plek. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0
 Clinical aspect of red and hyperkeratotic psoriasis plaque. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0

en in 1887 nauwkeurig beschreven door de Engelse arts Sir Dyce Duckworth (1840-1928).

Sedert vele jaren kunnen psoriasispatiënten een kuur aan de Dode Zee in Israël of Jordanië ondergaan. Het zoute water en het zonlicht op vierhonderd meter hoogte werken heilzaam voor veel patiënten, hoewel het effect tijdelijk is. De heilzame werking van de Dode Zee was al bekend in de Oudheid, ongeveer vierduizend jaar geleden. Ook elders in de wereld bevinden zich kuuroorden, maar de Dode Zee is het bekendst.

Literatuur

- Benedek TG. Psoriasis and psoriatic arthropathy, historical aspects. Part I. J Clin Rheumatol. 2013; 19: 193-98.
- Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. Nat Genet. 2010; 42: 985-90.
- Bergboer JGM, Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. Genetics of psoriasis: evidence for epistatic interaction between skin barrier abnormalities and immune deviation. J Invest Dermatol. 2012; 132: 2320-31.
- Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S en 44 andere auteurs. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. Nat Comm. 2019; 10: 4703.

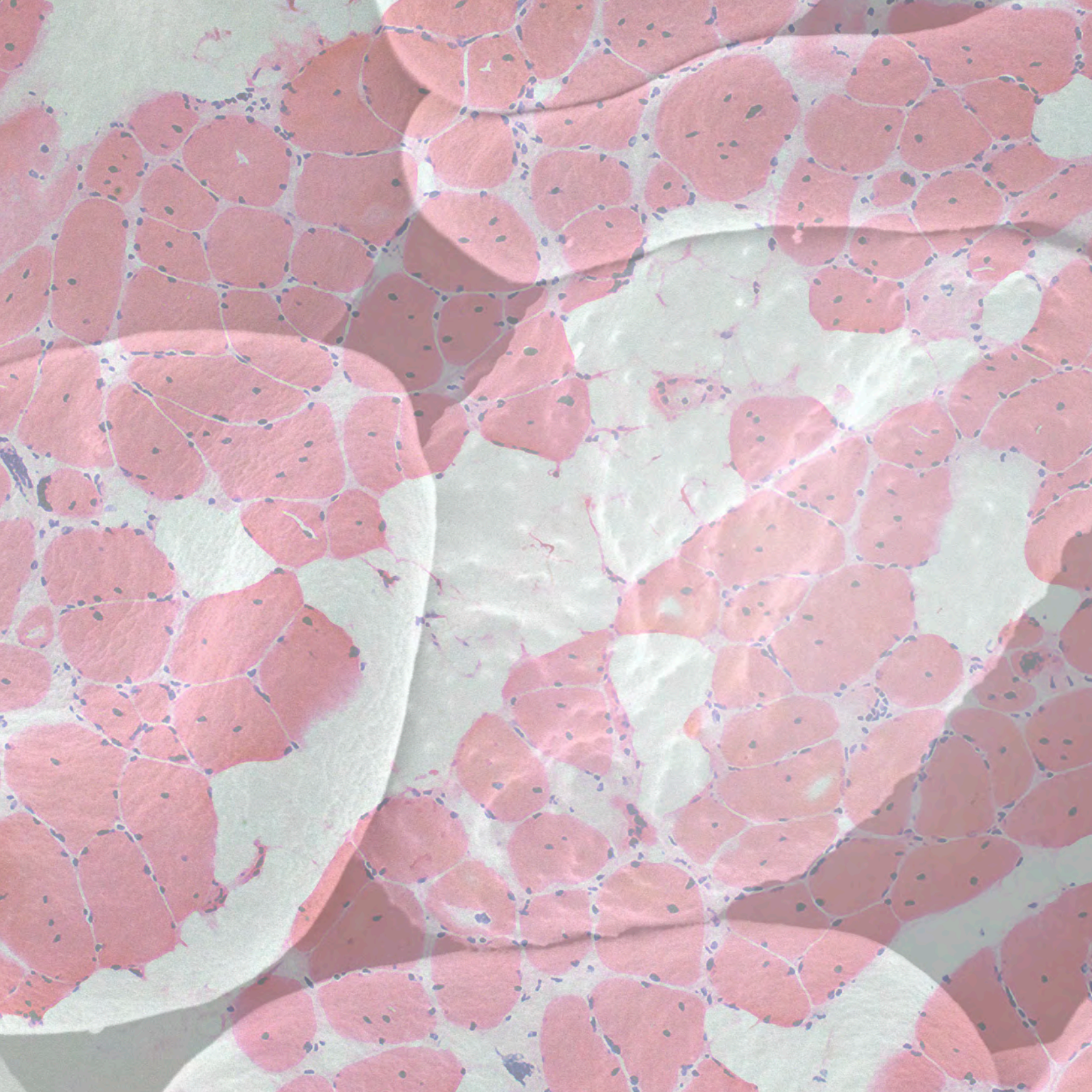


INFECTIEZIEKTEN

**Ziekten verwekt door micro-organismen
zoals bacteriën, virussen en schimmels, en
ééncellige en meercellige parasieten.**

INFECTIOUS DISEASES

Diseases caused by microorganisms such as bacteria, viruses
and fungi, and unicellular and multicellular parasites.



Spaanse griep

(Spanish influenza pandemic)

De Spaanse griep sloeg vooral in de jaren 1918 en 1919 verwoestend toe, maar door zijn hoge morbiditeit en mortaliteit waren de gevolgen tot ver in de jaren twintig merkbaar. Er was sprake van een pandemie die ruim een kwart van de wereldbevolking trof en waaraan, naar een voorzichtige schatting, vijftig miljoen mensen stierven. In 1918 deden zich niet minder dan drie infectiegolven voor. Pas eind jaren negentig kon met behulp van moleculair onderzoek worden vastgesteld dat de oorzaak van de ziekte een infectie met het H1N1 subtype van het influenza A-virus was, dat nauw verwant is met het 'klassieke' varkensinfluenzavirus. Verondersteld wordt dat het virus een *HA*-gen (hemagglutinine receptor-gen) bevatte waardoor een nieuw subtype ontstond. Daardoor hadden de meeste mensen er geen natuurlijke immuniteit tegen. Het influenzavirus was afkomstig van gevogelte en circuleerde voor 1918 niet bij mensen of varkens.

Dat de Spaanse griep uitgroeide tot een pandemie had te maken met de virulentie (aanvalskracht) van het virus en met gastheerfactoren. Het is niet duidelijk waarom het virus zo virulent was. Een mogelijke verklaring is de remming van type I interferon (natuurlijke eiwitten van belang voor het immuunsysteem) door het zogenaamde NS1-eiwit van het virus. Ook kan de aanwakking van het afweersysteem met een heftige ontstekingsreactie door productie van signaalstoffen een rol hebben gespeeld. Er zijn aanwijzingen dat de virulentie toenam tijdens de vroege fase van de epidemie aan het einde van de Eerste Wereldoorlog, omdat het virus in loopgraven voortdurend

nieuwe gastheren kon besmetten en daardoor kon evolueren tot een agressieve variant.

Het micro-organisme bindt met behulp van onder meer de HA-receptor aan menselijke epitheelcellen van de hoge en lage luchtwegen. Er zijn geen aanwijzingen voor een verspreiding naar andere organen. De klinische verschijnselen bestonden uit hoesten, koorts, benauwdheid en uiteindelijk tekenen van longfalen. Bij obductie van overleden patiënten werden uitgebreide longafwijkingen gevonden. Bij de meeste patiënten werd een secundaire bacteriële pneumonie vastgesteld, maar er waren ook patiënten die reeds binnen vijf dagen overleden aan massale acute longbloedingen of vochtophoping (oedeem).

Commentaar

De hoge sterfte onder jongvolwassenen aan deze ziekte is opmerkelijk en wellicht te verklaren door de ernstige secundaire bacteriële luchtweginfecties en door een overmatige afweerreactie bij deze leeftijdsgroep. Kinderen tussen 5 en 14 jaar vertoonden daarentegen een bijzonder lage (een factor vier minder) sterfte. Nog steeds zijn niet alle vragen over de oorsprong en de ziekteverwekkende eigenschappen van het virus beantwoord.

De evolutiebioloog Paul Ewald stelt dat een virulente (agressieve) variant van het micro-organisme meer wordt begunstigd door de natuurlijke selectie dan een milde variant, want de eerste maakt meer kopieën van zichzelf, en is daarmee schadelijker voor gastheren. Dit scenario treedt op als ernstig zieke patiënten niet thuis blijven maar buiten verblijven, zoals soldaten in loopgraven. Wie een

SUMMARY

The Spanish influenza pandemic of 1918-1919 caused acute illness in 25-30% of the world's population and resulted in the death of 50 million people. The 1918 virus is very similar to the common ancestor of human and classical swine H1N1 influenza strains. The majority of individuals who died during the pandemic succumbed to secondary bacterial pneumonia. A subset died rapidly after the onset of symptoms, often with either massive acute pulmonary hemorrhage or pulmonary edema and frequently in less than 5 days.

milde variant onder de leden heeft, loopt vaak gewoon rond en verspreidt daarmee het virus. De milde varianten hebben dus meer reproductief succes dan de kwaadaardige en overheersen daarom gewoonlijk de populatie. Ter voorkoming van de virusoverdracht werden toen ook al neus-mondkapjes gedragen (Figuur).

Historische aspecten

In 2001 slaagde de groep van Jeffery Taubenberger en John Kash van het National Institute of Health in Bethesda, Maryland (USA) erin om kleine cDNA fragmenten te isoleren uit in paraffine ingebed longweefsel van patiënten die aan de Spaanse griep waren overleden en op wie destijds obductie was verricht. Ook konden virale RNA fragmenten worden verkregen uit diepgevroren longweefsel van een griepslachtoffer die in de permafrost in Noord-Alaska was begraven. Door een samenwerking van verschillende onderzoekers kon het virus uit 1918 met gebruikmaking van geavanceerde moleculaire technieken worden gereconstrueerd. Er bleek een grote verwantschap met het vogelinfluenza A-virus te bestaan.

Overigens is de naam 'Spaanse griep' misleidend. De Spaanse pers schonk in 1918 als eerste ruim aandacht aan de verwoestende werking van het virus. Spanje was, net als Nederland, een neutraal land in de Eerste Wereldoor-

log en kende geen persbreidelings, zoals elders. In andere landen werd berichtgeving over het dodelijke, snel om zich heen grijpende virus als mogelijk ondermijnend voor de moraal gezien. Over de oorzaak en de infectiehaard van het virus bestaan tot op heden uiteenlopende verklaringen.

Literatuur

- Gagnon A, Miller MS, Hallman SA, Bourbeau R, Herring DA, Earn DJD, Madrenas J. Age-specific mortality during the 1918 influenza pandemic: Unravelling the mystery of high young adult mortality. *PLOS One*. 2013; 8: e69586.
- Taubenberger JK, Reid AH, Janczewski TA, Fanning TG. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001; 356: 1829-39.
- Taubenberger JK, Kash JC. Insights on influenza pathogenesis from the grave. *Virus Res*. 2011; 162: 2-7.
- Roes FL. Darwinistisch speculeren over virulente virussen van vleermuizen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020; 164: 8-11.



In de Verenigde Staten was het dragen van een neusmondmasker tijdens de Spaanse griep epidemie verplicht. Bron: Wikimedia Commons.
Wearing a nose-mouth mask during the Spanish influenza pandemic was obligatory in the United States. Source: Wikimedia Commons.

Syfilis

(Lues)

Syfilis of lues is een geslachtsziekte, die na Columbus' ontdekking van Amerika in 1492 naar Europa werd overgebracht en hier eeuwenlang rondspookte. Afgezien van het rond 1910 door Paul Ehrlich geïntroduceerde maar controversiële chemische middel Salvarsan, een arseenpreparaat, bestond er geen behandeling tegen de ziekte. In de jaren twintig wekte de Oostenrijkse arts Julius Wagner-Jauregg (1857-1940) koorts op bij patiënten met een luetische herseninfectie (neurolues) door het inspuiten met malariaparasieten. Door de hoge koorts stierven de syfilisbacteriën. Hij ontving in 1927 de Nobelprijs voor dit werk. Op den duur bleek de behandeling met koortstherapie echter niet zo effectief als gehoopt. Pas dankzij de penicillinetherapie, die vanaf de jaren veertig beschikbaar kwam, kon de ziekte effectief worden bestreden en nam het aantal ziektegevallen zienderogen af.

De oorzaak van de ziekte is een infectie met de bacterie *Treponema pallidum*, die alleen bij de mens voorkomt en wordt overgedragen door seksueel contact; soms is de ziekte aangeboren (congenitaal). De ziekteverwekker verspreidt zich binnen 24 uur door het gehele lichaam en vermeerdert zich traag. Het bacteriekapsel bevat weinig eiwitten aan het oppervlak, waardoor de indringer niet door het immuunsysteem van de gastheer wordt opgemerkt.

De klinische verschijnselen zijn verschillend voor de drie opeenvolgende stadia van de ziekte. Stadium 1 (een week tot drie maanden na de besmetting) kenmerkt zich door een pijnloze zweer ('harde sjanker') op de genitalia met

een zwelling van regionale lymfeklieren. Een gegeneraliseerde huiduitslag, koorts, hoofdpijn, keelontsteking en een algehele lymfeklierzwelling zijn karakteristiek voor stadium 2 (twee tot acht weken na het verdwijnen van de zweer). Stadium 3, dat inmiddels heel zeldzaam geworden is door de behandeling met penicilline, manifesteert zich door neurologische, psychiatrische en/of cardiovasculaire verschijnselen en het optreden van knobbelige veranderingen in de huid (gummata) op diverse plaatsen. De diagnose wordt gesteld door de combinatie van het klinisch beeld in combinatie met serologische tests.

Kenmerkende pathologisch-anatomische veranderingen, die zich in alle stadia van de ziekte voordoen, zijn een ontsteking met vernauwing van de kleine slagaderen (obliteratieve endarteritis), een uitgebreide reactie van ontstekingscellen (plasmacellen) en verspreide vorming van haarden van ontstekingscellen (granulomen) met centraal celverval (necrose). De cardiovasculaire afwijkingen in stadium 3 laten een ontsteking van de grote lichaamsslagader (aortitis) zien, met name van het opstijgende gedeelte met uitbochting en verdunning van de wand (aneurysmavorming). Het is mogelijk om de bacteriën in weefselcoupons aan te tonen door middel van donkerveldmicroscopie, zilverkleuringen en immunofluorescentie.

Commentaar

De behandeling met Salvarsan werd achterhaald door de komst van penicilline in de jaren veertig. Ondanks het beschikbaar zijn van dit antibioticum werden Afro-Amerikaanse mannen in Tuskegee (Alabama, USA) tot zelfs

SUMMARY

Lues (syphilis) is a sexually transmitted disease resulting from infection by *Treponema pallidum*. It is systemic early from the onset, the primary pathological change being vasculitis. Acquired lues can be divided into primary, secondary and tertiary stages. Laboratory diagnosis is mainly by dark field microscopy in early lues and by serological tests. We show a specimen of luetic aortitis with aneurysm formation, similar to a case described by the pioneer of pathological anatomy Morgagni.

1972 hiermee niet behandeld omdat men het natuurlijk beloop van de ziekte wilde bestuderen! Dit leidde natuurlijk tot een groot schandaal.

Volgens de Nijmeegse emeritus hoogleraar psychiatrie Paul Hodiament heeft het optreden van psychiatrische verschijnselen bij stadium 3 van syfilis geleid tot het initiatief om een etiologische indeling van psychiatrische ziekten te ontwikkelen.

Lues is de laatste jaren weer meer in de belangstelling komen te staan door de toegenomen prevalentie in combinatie met een HIV-infectie. De ziekte treft vaak homoseksuele mannen.

preparaat is te zien in het *Museo di Anatomia Patologica G. Morgagni* in Padua (Figuur).

Literatuur

Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era. An update for physicians. *Infect Dis Clin N Am*. 2013; 27: 705-22.

Verhave JP. Behandeling van syphilis met malaria of warmte. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9852.

Zampieri F, Zanatta A, Scattolini G, Stramare R, Thiene G. Diego Rivera's Fresco and the Case Taken from Morgagni's *De Sedibus*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.04.054>

Historische aspecten

Giovanni Batista Morgagni (1682-1771) is de grondlegger van de pathologische anatomie. Hij beschreef in zijn meesterwerk *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Andagatis* ('Over de zetel en oorzaken van ziekten, door anatomisch onderzoek', 1761) een geval dat achteraf als luetische aortitis met aneurysmavorming gediagnosticeerd moet worden. De klinische verschijnselen betroffen een door de borstwand uitpuilende en kloppende zwelling, die openbarstte (ruptureerde) en leidde tot een dodelijke bloeding. Bij obductie kon Morgagni het onderliggende aneurysma aantonen. Een overeenkomstig



Preparaat uit de negentiende eeuw, bewerkt door de oprichter van het *Museo di Anatomia Patologica G. Morgagni* in Padua, Lodovico Brunetti. Het aneurysma van de opstijgende aorta is rood aangekleurd.

Specimen from the *Museo di Anatomia Patologica G. Morgagni* in Padua prepared by Lodovico Brunetti in the nineteenth century. The aneurysm in the ascending aorta is colored with red dye.

Tuberculose

(Tuberculosis)

Tuberculose (tbc, in de volksmond 'tering') is een eeuwenoude ziekte waarvan sporen, zoals de aantasting van het skelet, al bij Egyptische mummies zijn teruggevonden. In de negentiende eeuw was de ziekte een ware plaag in Europa en Noord-Amerika. Hoewel tuberculose in de westerse landen sindsdien dankzij adequate vroegdiagnostiek en behandeling sterk is teruggedrongen, manifesteert zij zich nog volop in ontwikkelingslanden. Dat gaat gepaard met een aanzienlijke sterfte, mede omdat tbc daar vaak een kans krijgt door weerstandsverzwakking als gevolg van een infectie met het HIV-virus.

De oorzaak van tuberculose is een besmetting met de *Mycobacterium (M) tuberculosis*, een zuurvaste en staafvormige bacterie, die in 1882 werd geïdentificeerd door Robert Koch (1843-1910), de beroemde Duitse microbioloog en latere Nobelprijswinnaar. De ziekte wordt door hoesten overgebracht. Er bestaat ook een vorm van tuberculose die bij koeien voorkomt en die via besmette melk op de mens wordt overgebracht. Ongeveer vijf procent van de met *M. tuberculosis* besmette personen ontwikkelt binnen korte tijd een actieve tbc (primaire tbc), onder wie relatief veel kinderen. De meeste besmette personen maken een latente infectie door, waarbij soms na een bepaalde tijd reactivatie van de ziekte kan optreden (secundaire tbc). Tegenwoordig worden klinisch-pathologisch vijf verschillende vormen van de ziekte onderscheiden: geëlimineerde tbc, latente tbc, dreigende tbc, subklinische tbc en actieve tbc. Bij de ontstaanswijze van deze vormen van de ziekte zijn de specifieke kenmerken van *M. tuberculosis* en de bijbehorende stam van de bacterie van belang,

alsmede de immunologische weerstand van de gastheer. Zoals gezegd, wordt de ziekte onderverdeeld in primaire en secundaire tuberculose. De eerste letsels bij primaire tbc zijn een infectiehaard in de longen en in een van de regionale lymfeklieren. Vanuit de longhaard kan de ziekte zich verder in het longweefsel uitbreiden (progressieve primaire tbc), vooral bij jonge kinderen en personen met een verzwakte afweer. Hierbij treedt een uitgebreide aantasting van het longweefsel op (Figuur). De klinische verschijnselen van actieve tbc bestaan uit hoesten, perioden van koorts, en vermagering. De diagnose wordt gesteld door een anamnese, het klinische beeld, de radiologische afwijkingen in de longen en een sputumkweek. Tegenwoordig zijn ook moleculaire testen beschikbaar.

Het pathologisch-anatomisch beeld van de longen bij progressieve primaire tbc bestaat uit talrijke verspreide ontstekingshaarden met centrale necrose (weefselsterfte, 'verkazing'), die rond de kleine luchtwegen gegroepeerd zijn. Microscopisch bestaan de haarden uit zogenaamde tuberkels (knobbeltjes), waaraan de ziekte haar naam ontleent. Ze zijn opgebouwd uit een centrale kaashaard, omgeven door een wal van gezwollen histiocyten (in het beenmerg aangemaakte witte bloedcellen). Die wal is vervolgens omringd door een laag met rondkernige ontstekingscellen (lymfocyten). Tussen de histiocyten komen meerkernige reuscellen van het Langhantype voor. In de tuberkel kunnen met speciale aanvullende kleuringen zuurvaste staafjes worden aangetoond.

SUMMARY

Tuberculosis is an ancient infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It can cause a spectrum of different clinical-pathological conditions. These range from eliminated tbc, latent tbc, incipient tbc, sub-clinical tbc to active tbc. Pathologically, the disease is classified as either primary or secondary (reactivation). In case of progressive primary tbc the disease is characterized by extensive involvement of the lungs by multiple inflammatory foci with central caseation. Microscopically these foci consist of tubercles displaying a typical layered architecture and the presence of multinucleated giant cells of the Langhans type. The disease is common in third-world countries and has a high mortality. This may be due to the high prevalence of infection with HIV. A firm diagnosis of tbc requires bacteriological confirmation, more specifically a culture of *M. tuberculosis*.

Commentaar

Tbc blijft door de hoge prevalentie en sterfte in ontwikkelingslanden in de belangstelling staan. Vanuit de westerse landen, ook vanuit Nederland en in het bijzonder uit Nijmegen, wordt actief hulp geboden, bijvoorbeeld aan Indonesië door de groep van de internist-infectioloog en hoogleraar Reinout van Crevel, in de vorm van een samenwerkingsverband op het gebied van vroegdiagnostiek en behandeling van de ziekte. Een belangrijk aspect hierbij is het opwekken van immuniteit tegen *M. tuberculosis*. Door de Nijmeegse groep van de hoogleraar en longarts Martin Boeree wordt leiding gegeven aan internationaal onderzoek om, in samenwerking met Afrikaanse en Zuid-Amerikaanse centra, de medicamenteuze behandeling van tbc te verbeteren. Een probleem dat zich de laatste tijd voordoet bij de medicamenteuze behandeling van tbc is het ontstaan van multiresistente *M. tuberculosis*. Hier tegen lijkt voorsnog geen kruid gewassen. Opmerkelijk is dat het aantal tbc-patiënten in Nederland in 2021 (680), bijna tien procent hoger was dan in het jaar ervoor. De meeste van deze patiënten waren afkomstig uit Eritrea, Marokko en India.

Historische/museale aspecten

Dat tuberculose een 'oude' ziekte is, blijkt uit paleopathologische bevindingen aan Egyptische mummies van ongeveer 1000 v.Chr., waarin resten van werveltuberculose (ernstige kromming, ook wel 'Pottse bochel' genoemd) voorkwamen. Ook vond men bij een Nubische vrouw afkomstig uit ongeveer dezelfde periode een samengevallen long die vergroeid was aan de borstkas, passend bij doorgemaakte longtuberculose. In een terp in de provincie Groningen vond men bij opgravingen een skelet uit ongeveer 300 v.Chr. met tekenen van gewrichtstuberculose. Het bestaan van tuberculose in de antieke oudheid kan ook afgeleid worden uit afbeeldingen van mensen met misvormingen die bij tuberculose passen. Bovendien beschreven Hippocrates en zijn leerlingen reeds in de vijfde eeuw v.Chr. zweren in de longen die zij 'ftisis' (tering) noemden.

Voordat tbc medicamenteus kon worden bestreden, zo halverwege de twintigste eeuw, bestond de behandeling van de ziekte voornamelijk uit langdurig kuren in een sanatorium. Dankzij de frisse lucht, een goed klimaat en rijkelijke voeding kon de patiënt genezen. De eerste



Longpreparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met uitgebreide ontstekingshaarden, passend bij miliaire tuberculose.

Lung specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing multiple inflammatory lesions compatible with military tuberculosis.

Nederlandse sanatoria dateren van vlak na de eeuwwisseling. In 1913 opende het sanatorium Dekkerswald zijn deuren in de rustige, bosrijke omgeving van Groesbeek bij Nijmegen. Het sanatorium werd opgericht door de Vereniging tot Stichting van Rooms-Katholieke Herstellingsoorden voor Longlijders en Zwakke Kinderen. In 1927 werd dr. Adrianus Jacobus Henneman geneesheer-directeur van Dekkerswald. In de dertig jaar waarin hij aan het roer stond liet hij het sanatorium dankzij capaciteitsvergroting, professionalisering en modernisering tot volle wasdom komen. Henneman was een bevlogen, overtuigd katholieke geneesheer met een autoritaire stijl, die op zijn patiënten en medewerkers een onuitwisbare indruk maakte. In de geschiedenis van Dekkerswald wordt de periode 1927-1958 dan ook vaak aangeduid als het 'tijdperk-Henneman'.

Sinds de jaren zestig onderhoudt Dekkerswald nauwe banden met de afdelingen Longziekten van het Radboudumc en het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis. Later werd het voormalige sanatorium opgenomen in de organisatie van het Radboudumc. Vanaf 1970 werden de longoperaties bij patiënten van beide ziekenhuizen uitgevoerd in Dekkerswald onder leiding van hoogleraar thorax-hartchirurgie Leon Lacquet. In 2022 kwam een nieuw gebouw aan de rand van de campus van het Radboudumc tot stand, waarin patiënten met tuberculose en andere besmettelijke ziekten opgenomen kunnen worden. Dit paviljoenachtige gebouw heeft door zijn landelijke architectuur en rustige omgeving een vergelijkbare uitstraling als Dekkerswald.

Literatuur

- De Josselin de Jong R. De ziektekundige ontleedkunde der tuberculose. In: Leerboek der Tuberculosebestrijding. Onder redactie van R. de Josselin de Jong, RNM Eijkel, PJ Fortanier, MR Heynsius van den Berg en JA Putto. Nederlandsche Centrale Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose. 's-Gravenhage: 1944, pp 72-109.
- Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, Ma S, et al. Incipient and subclinical tuberculosis: A clinical review of early stages and progression of infection. Clin Microbiol Rev. 2018; 31: 1-24.
- Koeken VACM, Verrall AJ, Netea MG, Hill PC, Van Crevel R. Trained innate immunity and resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Microbiol Infect. 2019; 25: 1468-72.
- Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary tuberculosis. Microbiol Spectr. 2017; 5: TNMI7-0032-2016.
- Joost CRNF van. Geschiedenis der Tuberculose. In: Leerboek der Tuberculosebestrijding. Onder redactie van MA Bleiker, J Douma, R. Drion, HA van Geuns, CRNF van Joost, A Manten en ThG van Rijssel. Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose. 's-Gravenhage: 1948, pp 1-34.
- <https://collections.countway.harvard.edu/onview/items/show/13129>
- <https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/09/TdT-1999-4.pdf>
- Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R en 27 andere auteurs uit het PanACEA consortium. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: A multi-arm, multi-stage randomized controlled trial. Lancet Infect Dis. 2017; 17: 39-49.
- Toon Bosch (e.a.), Dekkerswald 1913-2022. Longzorg in een golvend landschap (Amsterdam 2022).

Bof

(Mumps)

In 1934 ontdekten de Amerikaanse onderzoekers Claud D. Johnson (1876-1946) en Ernest W. Goodpasture (1886-1960), dat de bof door een virus werd veroorzaakt. Zij toonden aan dat deze ziektekiem als bron kon gelden, omdat zij voldeed aan de zogenaamde postulaten van de vermaarde Duitse infectioloog Robert Koch (1843-1910). Die postulaten luiden als volgt: (1) De ziektekiem moet in ongewoon grote hoeveelheden in de patiënt worden aangetroffen, maar niet in een gezond individu. (2) De ziektekiem moet kunnen worden geïsoleerd en verder gekweekt. (3) Een ander individu dat met de gekweekte kiem wordt besmet, moet dezelfde ziekte krijgen. (4) De ziektekiem moet uit een proefdier kunnen worden geïsoleerd en moet gelijk zijn aan de ziektekiem in het lichaam van de patiënt. De ziekte is inmiddels in de meeste landen door een vaccinatieprogramma sterk teruggedrongen, maar heeft recent enige opvlammingsen gekend.

Het virus dat de bof veroorzaakt is lid van de *paramyxoviridae*-familie. Deze virussen worden omgeven door een cellulaire envelop en bevatten een zogenaamd niet-gesegmenteerd enkelstrengs RNA. Het bofvirus is verwant met andere paramyxovirussen, zoals mazelen en para-influenza. Elektronenmicroscopisch ziet men virusdeeltjes van 100 tot 600 nanometer omgeven door een envelop bezet met kleine stekeltjes. De ontstaanswijze van de ziekte is niet geheel duidelijk. Aangenomen wordt dat het bofvirus de bekledende cellen van de bovenste luchtwegen infecteert en dat het via de regionale lymfeklieren de bloedbaan bereikt. De incubatietijd bedraagt zo'n negen-

tien dagen. Vooral kinderen worden aangedaan. Mensen kunnen elkaar besmetten door hoesten en niezen.

Een derde van de geïnfecteerde personen vertoont geen klinische verschijnselen. Bij de overige patiënten begint de ziekte met lichte koorts, vermindering van eetlust, onwel bevinden en hoofdpijn. Het meest typische klinische kenmerk is de pijnlijke zwelling van beide oorspeekselklieren (Figuur), die doorgaans een week duurt. Verder kan een ontsteking optreden van het centraal zenuwstelsel en de alveesklier (pancreas), van de eierstok (ovarium) bij vrouwen en de zaadbal (testis) bij mannen. De diagnose wordt gesteld door een combinatie van het klinisch beeld en aanvullende laboratoriumtests, waarbij het virus RNA of antistoffen tegen het virus worden aangetoond. De ziekte geneest meestal spontaan. Histopathologisch ziet men in de sterk gezwollen oorspeekselklier verval van kliergangen en buisepitheel met oedeem, bloeding en een rondkernig ontstekingsinfiltraat in het tussenliggende bindweefsel. Eenzelfde beeld komt in andere aangetaste klieren voor.

Commentaar

Voor de invoering van bofvaccinatie in Nederland in 1987 maakte ongeveer 85 procent van de mensen op kinderleeftijd de bof door. De bof was dan ook de meest voorkomende oorzaak van door een virus veroorzaakte hersenvliesontsteking. Ook doofheid door de bof kwam veelvuldig voor. Na invoering van vaccinatie kwam de bof nog weinig voor. In sommige andere landen is de ziekte weer opgevlamd omdat de gebruikte vaccins niet volledig effectief bleken en soms ernstige bijwerkingen hadden.

SUMMARY

Mumps is a common childhood infection caused by a paramyxovirus. The clinical hallmark of the disease is a painful swelling of the parotid glands. Meningitis and encephalitis are common complications together with orchitis and oophoritis. Laboratory diagnosis is based on isolation and detection of viral nucleic acid, or serological confirmation. Mumps is largely vaccine-preventable and one dose of vaccine is about 80% effective. However, side effects of vaccination may occur, making cessation of the vaccination necessary. This, and the partial efficacy of the vaccine has led to recent outbreaks of the disease.

Dat was onder meer het geval in het Verenigd Koninkrijk (2005), de Verenigde Staten van Amerika en Japan (2006). In 2008 trad een bofepidemie op in de Nederlandse 'bijbelgordel', waar maar een beperkt deel van de mensen was gevaccineerd. Aangezien er toen geen meldingsplicht voor artsen bestond voor deze ziekte, werd de Wet publieke gezondheid aangepast, zodat deze plicht nu wel bestaat.

Historische aspecten

De eerste klinische beschrijving van de bof is van de hand van Hippocrates en stamt uit de vijfde eeuw v.Chr. Er heerste toen in Thasos een bofepidemie. Hippocrates benadrukte het belang van de klinische observatie en het vervolgen van het ziektebeloop. Behalve de bof beschreef hij ook ziekten als difterie en geelzucht. Hippocrates had ook al oog voor de invloed van het klimaat op de volksgezondheid. Mensen die in een bepaalde streek leefden hadden volgens hem andere ziekten dan zij die elders woonachtig waren. Plotselinge veranderingen van het weer hadden volgens hem ook invloed op de volksgezondheid, met name op het optreden van infecties, zoals die van het maag-darmstelsel.

Literatuur

- Johnson CD, Goodpasture EW. An investigation of the etiology of mumps. J Exp Med. 1934; 59: 1-19.
- Hviid A, Rubin S, Muehleemann K. Mumps. Seminar. Lancet. 2008; 371: 932-44.
- Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CGG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. J Pathol. 2015; 235: 242-52.



Jong kind met sterk gezwollen kaakstreek, kenmerkend voor de bof.
Bron: Wikimedia Commons.

Young child with markedly swollen mandibular area typical for
mumps. Source: Wikimedia Commons.

Vlektyfus

(Louse-borne epidemic typhus)

Sommige infectieziekten floreren in onhygiënische situaties waarin ongedierte vrij spel heeft. Zulke situaties deden zich bijvoorbeeld voor tijdens de Eerste Wereldoorlog, toen soldaten geruime tijd onder erbarmelijke omstandigheden in loopgraven verkeerden, en tijdens de Tweede Wereldoorlog, toen grote groepen mensen in concentratiekampen werden opgesloten, mishandeld en uitgehongerd. In concentratiekampen heerste een epidemische vorm van vlektyfus, waarvan de gevolgen nog verdergerd werden door de slechte lichamelijke toestand van de gevangenen. De term *typhus*, die in de loop der eeuwen voor verschillende ziekten werd gebruikt, komt van het Griekse woord voor 'beneveling' en slaat op het koortsdelier dat de patiënten meemaken. Zonder behandeling is vlektyfus vaak dodelijk. De ziekte veroorzaakte een aanzienlijke sterfte onder militairen en burgers tijdens de beide wereldoorlogen. De Franse bioloog Charles Nicole (1836-1936) ontdekte dat vlektyfus door luizen wordt overgebracht; in 1928 ontving hij de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde. In Nederland en andere westerse landen komt vlektyfus nog maar zelden voor en dan nog voornamelijk bij dak- en thuislozen of bij terugkerende reizigers uit gebieden waar de ziekte endemisch is.

De epidemische vlektyfus wordt veroorzaakt door de bacterie *Rickettsia prowazekii*, die via klee-luizen op andere personen wordt overgebracht. Dit gebeurt via de ontlasting van de luis of door een luizenbeet. De mens vormt het reservoir voor de verwekker. De luis wordt zelf ook ziek door de bacteriële infectie en sterft binnen drie weken. De incubatietijd voor de mens bedraagt drie

weken. Besmetting kan ook optreden door krabben in open wondjes, soms door inademing. Men denkt dat de beide ontdekkers van de bacterie, de Amerikaan Howard Ricketts (1871-1910) en de Tsech Stanislaus von Prowazek (1875-1915) in hun laboratorium door inademing besmet zijn geraakt en later overleden. De Braziliaanse arts Henrique de Rocha Lima (1879-1956) geldt als medeontdekker. Hij bedacht de naam *Rickettsia prowazekii* als postuum eerbetoon aan zijn collega's.

De ziekteverschijnselen bestaan uit hoge koorts, rillingen, spierpijn, hoofdpijn, roze vlekken op de huid, misselijkheid en overgeven. Ook kunnen nekstijfheid, delier en coma optreden. De diagnose berust op het klinische beeld aangevuld met serologisch onderzoek naar een tenminste viervoudige stijging van specifieke antistoffen in het bloed. Behandeling met het antibioticum doxycycline is heel effectief. Ter voorkoming van de ziekte bij risicogroepen (en daarmee van een epidemie) kan insecticidenpoeder worden aangebracht op mensen en hun kleding om de luizen te bestrijden. Maar de belangrijkste maatregel is een algehele verbetering van de hygiënische en sociale omstandigheden.

Commentaar

Naast de epidemische vlektyfus bestaat er ook een endemische vorm die wordt veroorzaakt door de bacteriën *Rickettsia typhi* en *Rickettsia felis*. Deze bacteriën worden overgebracht door respectievelijk de rattenvlo en de kattenvlo. Het reservoir van de bacterie is de rat; de ziekte is dus een zoönose en wordt niet van mens op mens over-

SUMMARY

Louse-borne epidemic typhus, caused by *Rickettsia prowazekii* bacteria, occurs when unhygienic conditions promote infestations of the body louse *Pediculus humanus humanus*. This occurs when war, natural disasters or famine promote mass migration of people, crowding, and the inability to regularly change and launder clothing. Body lice live in clothes and become infected when taking a blood meal from a rickettsemic patient. When a person is infected and feverish, the lice leave in search of a new host and spread the infection. When louse infestations are left unchecked, a single case of typhus can ignite an epidemic. In the last few decades, typhus epidemics have occurred in Burundi and Rwanda. Treatment with oxacycline is effective.

Murine typhus, caused by *Rickettsia typhi*, is also known as endemic typhus, as it occurs at endemic levels especially in tropical and subtropical seaboard regions where rats serve as the primary reservoir. The rat flea *Xenopsylla cheopsis* acquires the *Rickettsia* from rickettsemic rats and sheds it in its feces. Humans become infected when fleas feces are scratched into a flea bite wound or into mucous membranes. Because it is often indistinguishable from other undifferentiated febrile illnesses in the tropics, the burden of murine typhus is likely vastly underestimated throughout the world. Treatment with oxacycline is effective.

gebracht. Deze vorm van vlektyfus komt met name voor in dichtbevolkte gebieden met ratten, zoals in kuststeden in tropische en subtropische streken. De ziekteverschijnselen zijn dezelfde als bij de epidemische vlektyfus, maar in het algemeen minder ernstig. Toch kan er multi-orgaanfalen optreden met een gerede kans op overlijden. Ook bij de endemische vorm is behandeling met doxacycline effectief.

Historische aspecten

Tijdens de Tweede Wereldoorlog zijn talloze gevangenen in Duitse concentratiekampen aan epidemische vlektyfus gestorven (Figuur). Anne Frank, haar oudere zus Margot en de Leidse rechtsgeleerde Ben Telders overleden eraan in Bergen-Belsen, de verzetsstrijders George Maduro en Herman Wiardi Beckman in Dachau. In Dachau overleden in 1942 ook de Nijmeegse hoogleraren en priesters Titus Brandsma (wijsbegeerte en geschiedenis van de vroomheid) en Robert Regout (volkenrecht), die beiden waren

gearresteerd omdat zij tegen het nazibewind in verzet waren gekomen. Brandsma werd ernstig ziek en stierf door uitputting en niet nader bekende infecties. Op 15 mei 2022 werd hij in aanwezigheid van de rector magnificus van de Radboud Universiteit, Han van Krieken, door de Rooms-Katholieke Kerk heilig verklaard. Regout overleed aan uitputting in combinatie met geelzucht en onverklaarbare koorts. Ook enkele Nijmeegse studenten kwamen onder vergelijkbare omstandigheden in Duitse gevangenkampen om het leven.

Literatuur

Vlektyfus Richtlijn. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2021 (laatste aanvulling).

Tan L, Beersma TM, Beek Y van, Genderen PJJ van. Twee reizigers met vlektyfus. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011; 155: A3845.

Blanton LS. The Rickettsioses: A practical update. Infect Dis Clin North Am. 2019; 33: 213-29.



Uitgeteerde vlektyfuspatiënt wordt in Bergen-Belsen onderzocht door een Britse arts en een Amerikaanse officier van de tyfusbestrijding, 1945. Bron: Wikimedia Commons.
Emaciated patient suffering from louse-borne epidemic typhus is examined in Bergen-Belsen by a British physician and an American official for typhus eradication, 1945.
Source: Wikimedia Commons.

Rodehond

(Rubella)

Rodehond is een door een virus veroorzaakte zeer besmettelijke kinderziekte. De ziekte wordt ook wel rubella genoemd, afgeleid van het Latijnse woord *rubrum* ('rood') en het achtervoegsel *-ella* ('klein beetje'). In de regel kent rodehond een onschuldige beloop, maar de ziekte kan tot ernstige aangeboren afwijkingen leiden bij besmetting van een vrouw in de eerste drie maanden van haar zwangerschap. Rodehond was in het verleden een wereldwijd voorkomende infectieziekte die meestal in de lente optrad. In het begin van de jaren veertig ontdekte de Australische oogarts Norman Gregg (1892-1966) een verband tussen aangeboren staar bij kinderen en doorgemaakte rodehond bij de moeder tijdens de zwangerschap. Deze bevinding werd in de jaren daarna door onderzoekers in de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk en Zweden bevestigd. Bovendien bleek dat de infectie ook verscheidene andere organen van de ongeboren vrucht aandeed, zoals het gehoororgaan en het hart. Het beeld van rodehond als een onschuldige ziekte werd daardoor blijvend veranderd in een voor een zwangere vrouw, en met name voor haar ongeboren kind, bedreigende infectie. Een bekend slachtoffer was de Nederlandse prinses Marijke (later Christina genoemd), die in 1947 werd geboren met een blind oog en vertroebeling van de lens van het andere oog als gevolg van rodehond die haar moeder, prinses Juliana, tijdens de zwangerschap had doorgemaakt.

Rodehond wordt veroorzaakt door het rubellavirus dat behoort tot de soort *Rubivirus*. Het virus bevat een enkelstrengs RNA-genoom en een membraan. Het wordt

met vochtdruppeltjes via de lucht van mens op mens overgebracht en vermeerderd zich in de keelholte en lymfeklieren van de ontvanger. Het virus komt via het bloed en de placenta in de ongeboren vrucht terecht en richt daar ernstige schade aan. Dit kan leiden tot een abortus, een vroeggeboorte en allerlei aangeboren afwijkingen. Na een incubatietijd van twee tot drie weken ontstaan bij de helft van de besmette personen ziekteverschijnselen, beginnend met een lichte koorts en onwel bevinden, zoals bij griep. Tevens treedt een pijnlijke zwelling op van lymfeklieren in de nek en achter de oren. Een dag daarna verschijnen niet-jeukende, rozerode vlekjes in het gezicht en achter de oren, die zich binnen enige uren over het gehele lichaam verspreiden (Figuur) en soms in het gezicht samenvloeien. De huiduitslag verdwijnt binnen enkele dagen, maar de lymfeklierzwelling houdt nog enkele weken aan. Jonge vrouwen met rodehond hebben ook wel last van gewrichtspijn. De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld en kan bevestigd worden door het aantonen van specifieke antistoffen in het bloed. De door rodehond veroorzaakte aangeboren afwijkingen worden het Congenitale Rubella Syndroom genoemd. Behalve de reeds genoemde oogafwijkingen ziet men afwijkingen aan onder meer het hart (zoals een boezem- of kamerwanddefect), het gehoororgaan (het binnenoor) en de hersenen (zoals een waterhoofd). Een deel van deze afwijkingen kan worden opgespoord met echografisch onderzoek in de tweede en derde zwangerschapsmaand. De afwijkingen kunnen na de geboorte voor een deel worden gecorrigeerd.

SUMMARY

Rubella is an eruptive, highly contagious, and generally mild viral disease that in most cases goes unnoticed and without consequences. Primary infection usually occurs during childhood and provides long-term immunity. However, infection during the first trimester of pregnancy can cause a serious fetal malformation syndrome, i.e. Congenital Rubella Syndrome (CRS). Rubella can be prevented effectively and safely by vaccination. Because countries with widespread antenatal ultrasound screening also generally have universal vaccination programs including rubella, this viral infection is more frequent in countries without such screening. Endemic rubella transmission has been interrupted in the Americas since 2009. In contrast, incomplete rubella vaccination programs result in continued disease transmission as evidenced by recent large outbreaks in Japan and elsewhere. This makes a Measles and Rubella Global Strategic Plan highly relevant.

Commentaar

Nadat men erin geslaagd was het virus te isoleren kwam eind jaren zeventig in de Verenigde Staten een aantal vaccins tegen rodehond ter beschikking, die bestonden uit een kunstmatig verzwakt virus. Een ervan werd kort daarna in Europa toegelaten. Het vaccin, dat zowel per injectie (subcutaan) of als spray in de neus kan worden gegeven, is na twee toedieningen heel effectief. De eerste vaccinatieprogramma's waren slechts gedeeltelijk succesvol, omdat zij niet alle potentiële risicogroepen omvatten. Dat leidde al snel tot een bijstelling. Het vaccin wordt tegenwoordig in combinatie met een mazelenvaccin aan alle jonge kinderen aangeboden. In sommige landen werd het vaccinatieprogramma gehinderd door het gerucht dat de vaccinatie autisme kon veroorzaken. Dat gerucht begon de rondte te doen in 1998 en zelfs het meest gedegen onderzoek is er niet in geslaagd iedereen te overtuigen dat het nergens op gebaseerd was. Ironisch genoeg is gebleken dat het verband andersom is: autisme kan juist ontstaan door rodehond! In westerse landen is het aantal gevallen van rodehond sterk verminderd. In Japan vond echter nog in 2013 een forse uitbraak van rodehond plaats omdat het vaccinatieprogramma niet alle doelgroepen

bereikte. Dit maakt het grote belang van een wereldwijd uniform vaccinatiebeleid via de WHO nog eens duidelijk.

Historische aspecten

In 1740 beschreef de Duitse arts en chemicus Friedrich Hoffmann de klinische verschijnselen van rodehond, die kort daarna door enkele andere Duitse collega's werd bevestigd. Hiermee werd rodehond onderscheiden van andere ziekten met een huiduitslag, zoals mazelen en roodvonk. Vanaf de negentiende eeuw werd rodehond in de Angelsaksische medische wereld '*German measles*' genoemd, omdat de ziekte oorspronkelijk in Duitsland was beschreven. Henry Veale, een Engelse legerchirurg die in toenmalig Brits-Indië werkte en daar een uitbraak van rodehond meemaakte, introduceerde in 1866 de term '*rubella*', naar de rozerode huiduitslag. Rodehond werd in 1881 formeel als ziekte erkend op het *International Congress of Medicine* in Londen. De Duitse onderzoeker Alfred Hess vermoedde in 1914 op basis van onderzoek bij apen, dat rodehond door een virus werd veroorzaakt. Dit werd door de Japanse onderzoekers V.Y. Hiro en S. Tosaka in 1938 bevestigd na experimentele besmetting van kinderen met gefiltreerde neusspoelsels afkomstig



Kenmerkende rozerode huiduitslag bij een kind met rodehond. Bron: Jan Mekkes. Dermatoloog, Amsterdam UMC.

Typical red macular eruption of the skin of a child with rubella. Source: Jan Mekkes. Dermatoloog, Amsterdam UMC.

van patiënten met rodehond. Het lukte de Amerikaanse onderzoeksgroepen van Paul Parkman en Thomas Huckle Weller in 1962 om onafhankelijk van elkaar het rubella-virus te isoleren. Op basis daarvan kon later een vaccin worden bereid.

Literatuur

- Plotkin SA. The history of rubella and rubella vaccination leading to elimination. Clin Infect Dis. 2006; 43: Suppl 3, S164-18.
- Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. Lancet. 2015; 385: 2297-307.
- Yazigi A, Pecoulas AE de, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi J-M, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 30: 274-78.
- Orenstein WA, Hinman A, Nkowane B, Olive JM, Reingold A. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012-2020 midterm review. Vaccine. 2018; 36: Suppl 1, A1-A34.

Virale leverontsteking

(Viral hepatitis)

Hepatitis of leverontsteking is al eeuwenlang bekend. Een uitbraak onder soldaten tijdens de Tweede Wereldoorlog zette de Amerikaanse overheid aan tot het stimuleren van nader wetenschappelijk onderzoek naar de aard van de ziekte. Dit leidde onder meer tot het inzicht dat er twee verschillende vormen van hepatitis bestonden, type A: infectieuze hepatitis en type B: serumhepatitis. In 1953 verscheen een rapport van de WHO, dat beide types van hepatitis formeel vastlegde. Later wetenschappelijk onderzoek met behulp van steeds geavanceerdere technieken wees uit dat het bij beide vormen om een virale infectie gaat. Dit bleek ook te gelden voor de later ontdekte varianten hepatitis C, hepatitis D (delta) en hepatitis E. Alle vormen van virale hepatitis hebben een eigen wijze van overdracht, een eigen incubatietijd en een eigen klinisch beloop. Al met al veroorzaakt hepatitis wereldwijd een aanzienlijke ziektelast. Voor de opheldering en verdere karakterisering van het hepatitis B-virus ontving de Amerikaanse onderzoeker Baruch Blumberg (1925-2011) in 1976 de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde. In 2020 werden de drie ontdekkers van het hepatitis C-virus, de Amerikanen Harvey Alter en Charles Rice en de Brit Michael Houghton, met deze prestigieuze prijs onderscheiden.

Hepatitis A wordt veroorzaakt door een RNA-virus behorend tot de familie *Picornaviridae*. Het virus is uiterst besmettelijk en wordt overgedragen door met ontlasting besmet voedsel of drinkwater. De leverontsteking kent in de regel een mild verloop. Hepatitis B wordt veroorzaakt door een DNA-virus behorend tot de *Hepadnaviridae*.

De overdracht vindt plaats door blootstelling aan geïnfecteerde bloed- of lichaamsvloeistoffen, zoals bij seksueel contact. De leverontsteking heeft een wisselend beloop en kan, vooral bij volwassenen, chronisch worden en overgaan in een cirrose, waarin een levercelcarcinoom kan ontstaan. Hepatitis C wordt veroorzaakt door een RNA-virus behorend tot de familie *Flaviviridae*. Het virus wordt overgedragen via bloed-bloedcontact, zoals bloedtransfusies. Ook dit virus kan leiden tot een chronische hepatitis met vervolgens cirrose (Figuur) en uiteindelijk een levercelcarcinoom.

Hepatitis A komt vooral voor in landen met een slechte hygiënische situatie. Hepatitis B doet zich wereldwijd voor en leidt tot een chronische ontsteking bij miljoenen mensen en tot een aanzienlijke sterfte. Hepatitis C is eveneens een wereldwijd verspreide ziekte met een potentieel aanzienlijke ziektelast. De leverschade ontstaat bij hepatitis A en C door een direct effect van het virus, bij hepatitis B door de gevolgen van een cellulaire afweerreactie tegen het virus.

Voorkomende klachten bij hepatitis zijn moeheid, onwelbevinden, koorts en/of geelzucht. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld en van onderzoek van bloed en ontlasting naar specifieke virale bestanddelen, zoals het hepatitis B oppervlakte-antigen of antilichamen. Met behulp van een leverbiopsie kan de behandelend internist of maag-darm-leverarts nagaan of er sprake is van leverschade en zo ja, of het gaat om een chronische (actieve) ontsteking met bindweefselvorming

SUMMARY

Worldwide, hepatotropic viruses are a major cause of liver diseases. These diseases present with a broad spectrum of clinical signs and symptoms, ranging from an asymptomatic carrier state to acute/fulminant hepatitis or chronic hepatitis with the potential to progress to liver cirrhosis and its effects, including hepatocellular carcinoma. Thus, viral hepatitis can be associated with significant morbidity and mortality and represents a global healthcare problem. The major causes of hepatitis worldwide are hepatitis A-virus, hepatitis B-virus, hepatitis C-virus, hepatitis delta-virus and hepatitis E-virus. The structure and genetic organization of their DNA or RNA genome have been determined. Based on these findings, specific diagnosis can be made and proper treatment, especially in hepatitis C, can be successfully initiated. It is expected that in the near future prevention and treatment of viral hepatitis A-E will improve, resulting in the containment of these global infections.

of reeds om cirrose (vervanging van gezond leverweefsel door littekenweefsel). Ook kan men de aanwezigheid van het hepatitis B antigen in het weefsel aantonen.

Er bestaat geen specifieke behandeling tegen hepatitis A, wel zijn er heel effectieve en veilige vaccins. Hepatitis B behandelt men in eerste instantie met interferon, dat de tegen het virus gerichte ontsteking remt, en in tweede instantie met zogenaamde nucleoside analogica, die de vermeerdering van het virus tegengaan. Hepatitis C is heel goed te behandelen met behulp van *direct-acting antivirals*, die in vijftien procent van de gevallen binnen drie maanden tot genezing leiden.

Commentaar

De ontdekking van de verschillende hepatitis-virussen en behandelingen zijn fraaie voorbeelden van een hoogwaardige medisch-technologische vooruitgang. Zo was het vaccin tegen het hepatitis B-virus het eerste dat direct uit plasma werd ontwikkeld en vervolgens het eerste dat met behulp van genetische technieken tot stand

kwam. Vaccinatie tegen het hepatitis B-virus heeft het aantal virusdragers wereldwijd sterk teruggedrongen en daardoor veel gevallen van leverkanker voorkomen. De ontdekking van het hepatitis C-virus vond plaats via een directe moleculaire benadering – ook dat was een primeur. En ten slotte is de zeer succesvolle medicamenteuze behandeling van hepatitis C-patiënten niet minder dan spectaculair te noemen.

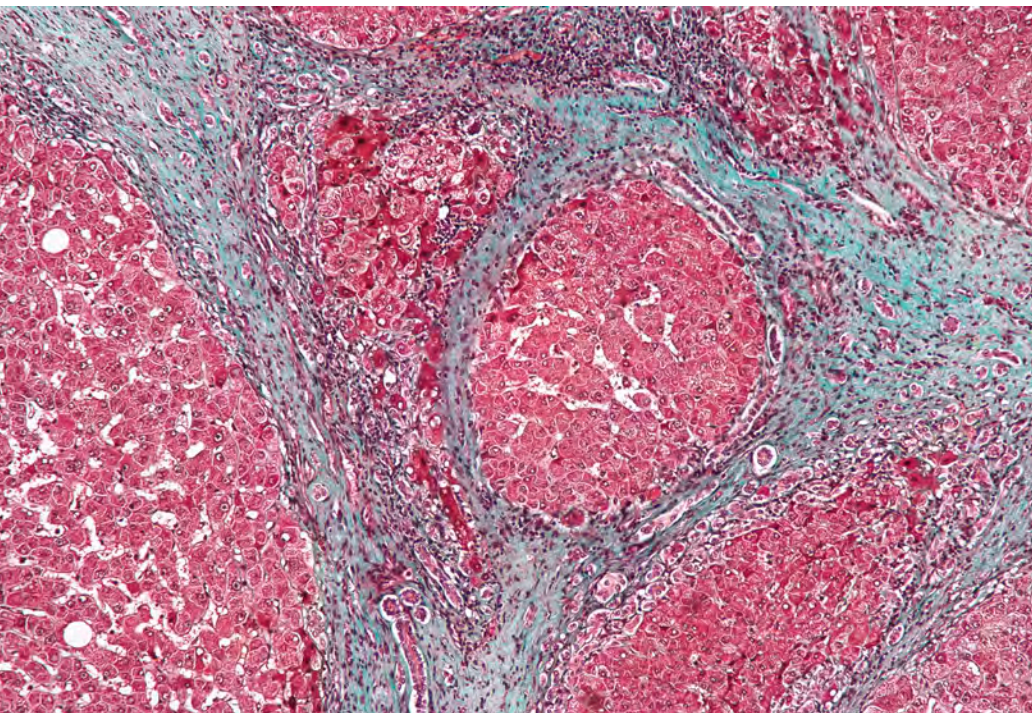
Historische aspecten

Al in de Chinese oudheid, zo'n vijfduizend jaar geleden, was leverontsteking bekend, zowel bij individuele patiënten als in de vorm van epidemieën. De Griekse arts Hippocrates, 'de vader van de geneeskunde', repte rond 500 v.Chr. over een ziekte in termen van 'goedaardige epidemische geelzucht'. Massale uitbraken deden zich voor onder de soldaten van Napoleon tijdens diens veldtochten in Rusland en Egypte. Tijdens de Amerikaanse Burgeroorlog (1861-1865) leden onder de zuidelijke troepen zo'n zeventigduizend man aan geelzucht. De ziekte werd toen voor het eerst duidelijk beschreven. Ook tijdens latere

oorlogen, zoals de Eerste en Tweede Wereldoorlog, deden zich uitbraken voor. Dit leidde tot de benamingen '*Kriegsikerus*' en '*jaunesse des camps*'. Naar schatting zestien miljoen mensen leden tijdens de Tweede Wereldoorlog aan virale hepatitis, zowel militairen als burgers.

Literatuur

- Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int.* 2014; 34: 29-37.
- Blum HE. History and global burden of viral hepatitis. *Dig Dis.* 2016; 34: 293-302.
- Feinstone SM. History of the discovery of hepatitis A virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9: a031740.
- Seeff LB. The history of the 'natural history' of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.* 2009; 29: 89-99.



Microscopisch beeld van een lever met fijn-nodulaire cirrose als gevolg van een doorgemaakte virale hepatitis. Tussen de knobbeltjes levercellen bevinden zich bindweefselchotten die groenblauw zijn aangekleurd. Bron: Wikimedia Commons. <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>.

Microscopical image of a liver showing micro-nodular cirrhosis due to a previous viral hepatitis. The fibrous septa between the nodules are stained greenblue. Source: Wikimedia Commons. <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>.

Kinderverlamming

(Poliomyelitis)

In 1952 deden zich in de Verenigde Staten 21.000 gevallen van kinderverlamming of poliomyelitis voor. Dat aantal vormde de piek in enkele uitbraken van kinderverlamming in Amerika gedurende de eerste helft van de twintigste eeuw. Dergelijke uitbraken deden zich tegelijkertijd ook in Europa voor; ze hadden zelfs een epidemisch karakter.

De benaming poliomyelitis is afgeleid van het Griekse *polios* ('grijs') en *myelos* ('merg'). De oorzaak van de ziekte, die ook wel kinderverlamming wordt genoemd, is een infectie met een klein RNA-virus uit de Picornafamilie, tegenwoordig geclassificeerd als humaan enterovirus C. De overdracht van het virus naar de mens geschiedt via de ontlasting, die bij slechte hygiënische omstandigheden in de mond terecht komt. Vanuit het mond- en keelslijmvlies bereikt het virus de bloedbaan (viraemie), waarin het enige tijd circuleert. Bij vier tot acht procent van de geïnfecteerde personen herhaalt de circulatie van het virus zich in een ernstiger vorm. Uiteindelijk treedt bij slechts één procent of minder beschadiging van het ruggenmerg op, met noodlottige consequenties. Van het poliovirus bestaan drie verschillende (sero)typen: type 1, 2 en 3. De 'wilde' variant van het type-1 virus is nu nog actief in Pakistan en Afghanistan (vijf gevallen in 2021). In 2022 ontstond in Malawi een uitbraak van het wilde poliovirus type 1, dat uit Pakistan geïmporteerd was.

In de aanloopfase manifesteert de ziekte zich klinisch met keelpijn, koorts, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, hoofdpijn, spierpijn en onwelbevinden, dus griepachtige verschijnselen. Vooral kinderen blijken kwetsbaar, maar

ook volwassenen lopen risico te worden aangedaan. Bij de kleine groep die beschadiging van het ruggenmerg oploopt, treedt een slappe verlamming van met name de (onder)beenspieren op. Soms is het verlengde merg aangetast, hetgeen gepaard gaat met een verlamming van de ademhalingsspieren, die zonder kunstmatige beademing dodelijk kan aflopen. De verlammingen kunnen zich gedeeltelijk of geheel herstellen, maar in veel gevallen blijft de patiënt ernstig gehandicapt (Figuur).

Histopathologisch ziet men een verval van zenuwcellen (neuronen) in de grijze stof, met name in de voorhoorn van het ruggenmerg met een opruijreactie door ontstekingscellen. Degeneratie van de bijbehorende zenuwbanen komt voor. De diagnose wordt gesteld op het klinische beeld en bevestigd door serologisch onderzoek.

Commentaar

De opvlamming van kinderverlamming in de westerse wereld in de late negentiende en de eerste helft van de twintigste eeuw is, paradoxaal genoeg, toe te schrijven aan de verbetering van de algemene hygiënische omstandigheden. Onder de veel slechtere hygiënische omstandigheden in de voorafgaande periode kwamen zuigelingen weliswaar in aanraking met het virus, maar zij werden niet ziek, omdat zij door antistoffen van hun moeder beschermd waren. Als oudere kinderen in aanraking met het virus kwamen, konden zij ziek worden, omdat zij geen antistoffen meer bezaten.

SUMMARY

Poliomyelitis has afflicted humankind since antiquity. The disease has seen major outbreaks in the nineteenth and first half of the twentieth century. The pathogen is an enterovirus that in a small fraction of infected persons leads to flaccid paralysis of the limbs as a result of viral damage to the motor neurons of the spinal cord. The paralysis may improve, but some striated muscles remain permanently paralyzed. Vaccination, which started in the second half of the twentieth century in the United States of America, was highly successful. The Global Polio Eradication Initiative of the WHO, with financial support from the Bill & Melinda Gates Foundation and Rotary International, has now eradicated endemic poliomyelitis from all but three countries, although re-introductions occur. It is likely that the disease will be finally eradicated from the world soon.

Na de Tweede Wereldoorlog werden in de Verenigde Staten vaccins tegen het virus bereid. Het eerste vaccin, dat werd ontwikkeld door Jonas Salk (1914-1995), verscheen in 1955 en bestond uit geïnactiveerd ('gedood') poliovirus. In 1963 produceerde Albert Sabin (1906-1993) een vaccin dat bestond uit levend poliovirus, met als groot voordeel dat het oraal kon worden ingenomen. Beide vaccins bleken veilig en effectief te zijn. Op initiatief van de WHO werd, met financiële steun van de *Bill & Melinda Gates Foundation* en *Rotary International*, in de jaren negentig een wereldwijde vaccinatiecampagne georganiseerd, waarbij om praktische redenen werd gekozen voor het Sabin-vaccin. Dit was een groot succes: poliomyelitis is nu in vrijwel alle landen uitgeroeid. Alleen in Pakistan, Afghanistan en Nigeria komt de ziekte nog sporadisch voor. Incidenteel doet zich een uitbraak voor in gebieden waar oorlogsgeweld heerst.

In 1992 ontstond opschudding over een derde vaccin van Hilary Koprowski uit Philadelphia, toen een bericht de ronde deed dat het aids-verwekkende virus HIV-1 bij mensen terechtgekomen zou zijn door een verontrei-

nigd poliovaccin van dit type, dat getest was op een miljoen nietsvermoedende Afrikanen. Dit griezelverhaal kon gelukkig weerlegd worden door aanvullend wetenschappelijk onderzoek.

Historische/museale aspecten

In een tekening op een Egyptische zuil uit omstreeks 1400 v.Chr. is een voor poliomyelitis kenmerkend verschrompeld been met een omgebogen voet zichtbaar. Opmerkelijk is dat tot het eind van de negentiende eeuw zeer weinig beschrijvingen van de ziekte in de medische literatuur zijn terug te vinden.

Literatuur

De Jesus NH. Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. Review. *Virology*. 2007; 4: 70-88.

Minor P. The polio endgame. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10: 2106-8.

Quammen D. Zoönose. Hoe dodelijke ziekten van dier naar mens overspringen 4e druk. Atlas Contact, Amsterdam/Antwerpen 2013, pp 392-9.



Kind met loopstoornissen door gedeeltelijk verlamd rechterbeen. Bron: Wikimedia Commons. *Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL)*; ID 5578. Child with an abnormal gait due to palsy of the right leg. Source: Wikimedia Commons. *Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL)*; ID 5578.

Trilziekte

(Kuru)

Toen Australische politieagenten in de jaren vijftig patrouilleerden in de binnenlanden van Papoea-Nieuw-Guinea (toen nog een Australisch mandaatgebied) merkten zij het bestaan op van een vreemde, dodelijk verlopende ziekte bij inheemse vrouwen en kinderen van de Fore-stam. De Fore zelf noemden de ziekte 'kuru', letterlijk: trillen door koorts of koude, omdat deze gepaard ging met onwillekeurige trillingen van het lichaam. De ziekte had endemische vormen aangenomen. Medisch onderzoek door plaatselijke en regionale artsen leverde geen diagnose op. Even werd zelfs aan massahysterie gedacht. De Amerikaanse arts en viroloog Daniel Carleton Gajdusek (1923-2008) deed vervolgens wetenschappelijk onderzoek naar de aard van de ziekte. Om nauwkeurige waarnemingen te kunnen verrichten, verbleef hij lange tijd bij de Fore-stam. Gajdusek kwam tot de conclusie dat de ziekte werd veroorzaakt door kannibalisme van overleden familieleden, een begrafenisritueel bij de Fore waarmee zij uiting gaven aan hun liefde en verdriet. Vrouwen en kinderen kregen de hersenen van de overledene te eten en dat was volgens Gajdusek de bron van de ziekte. Na stopzetting van het begrafenisritueel is kuru inderdaad vrijwel verdwenen. Toch nog optredende gevallen worden toegeschreven aan de vaak jarenlange incubatietijd.

Hoewel de ontstaanswijze van de ziekte was opgehelderd, bleef de oorzaak ervan duister. Gajdusek dacht aan de mogelijkheid van een infectie met een 'slow virus'. Hij infecteerde chimpansees, die na een incubatieperiode van gemiddeld bijna twee jaar een kuru-achtig beeld vertoonden met bijbehorende neuropathologische verande-

ringen. Voor dit geslaagde experiment ontving Gajdusek in 1976 de Nobelprijs. Wat hij niet kon bevroeden is dat kuru niet door een virus, maar door een zogenaamd 'prion' wordt veroorzaakt, een besmettelijk eiwitdeeltje.

Klinisch onderscheidt men bij kuru drie opeenvolgende stadia: (1) vroeg (prodromaal), (2) intermediair (sedentair) en (3) laat (bedlegerig). In het vroege stadium staan hoofdpijn, gewrichtspijn en onwelbevinden op de voorgrond; er is geen koorts. In het intermediaire stadium kan de patiënt door instabiliteit niet meer zelfstandig staan en is sprake van onwillekeurige trekkende bewegingen en trillingen. Het laatste stadium kenmerkt zich door bedlegerigheid met doorliggen, slikproblemen met ondervoeding en incontinentie (Figuur). Anders dan bij de meeste zenuwziekten waarbij onder meer de frontale kwab is aangetast, staat dementie bij kuru niet op de voorgrond. Gemiddeld een jaar na het begin van de klinische verschijnselen overlijden de patiënten. Een op de oorzaak van de ziekte gerichte behandeling is niet bekend.

Bij obductie worden mottige veranderingen in de zenuwcellen en sponsachtige afwijkingen tussen de cellen en een toename van steuncellen (gliose) gevonden in de hemisferen van de grote en kleine hersenen. In twee derde van de gevallen treft men amyloïde eiwitplaques aan, bestaande uit prion-eiwitten die tussen de hersencellen zijn gelegen.

SUMMARY

Kuru is an illness of the Fore people living in the highlands of Papua New Guinea. Once, kuru was the most common cause of death among Fore women and children. The American doctor and virologist Daniel Gajdusek discovered that the disease was caused by cannibalistic funeral rituals among the Fore. Since then, the disease has virtually disappeared as these practices were terminated. Most kuru patients presented with difficult walking and exhibited signs of progressive cerebellar dysfunction. Generally, kuru victims died approximately one year after the first symptoms of limb and truncal ataxia. At autopsy, widespread spongiform change and gliosis was found throughout the cerebral hemispheres and in the cerebellum. In approximately two-third of the cases, prion protein amyloid plaques are present.

Commentaar

Al in 1959 suggereerde de Amerikaanse dierpatholoog William Hadlow van het Rocky Mountain Laboratory in Hamilton, Montana, dat kuru, waarover Gajdusek in 1957 gepubliceerd had, duidelijke overeenkomst vertoonde met scrapie, een langzaam voortschrijdende neurodegeneratieve ziekte bij schapen en geiten, die sinds de achttiende eeuw endemisch was in het Verenigd Koninkrijk. Deze ziekte kon experimenteel worden overgedragen bij proefdieren. Hij meldde dit in een ingezonden brief aan het vooraanstaande medisch-wetenschappelijk tijdschrift *The Lancet* en stelde ook Gajdusek schriftelijk op de hoogte. Dit steunde Gajdusek in zijn voornemen om kuru te ontmaskeren als chronische, langzaam progressieve microbiële infectie. Hij vermoedde bovendien dat ook andere degeneratieve hersen- en zenuwziekten bij de mens, zoals amyotrofische laterale sclerose en de ziekte van Jacob-Creutzfeldt, soortgelijke ziekten waren. Uit later onderzoek zou inderdaad blijken dat deze onder de zogenaamde '*protein conformational disorders*' vallen, dat wil zeggen: ziekten die worden veroorzaakt doordat eiwitten in lichaamscellen zich verkeerd vouwen en vervolgens samenklonteren en schadelijke effecten teweegbrengen.

Gajdusek werd in 1997 veroordeeld tot een gevangenisstraf van 19 maanden wegens seksueel misbruik van kinderen uit ontwikkelingslanden die hij had meegenomen naar de Verenigde Staten van Amerika, zodat zij een goede opleiding konden volgen.

Historische aspecten

Kuru betekent in de taal van de Fore-stam 'trillen door koorts of koude'. Volgens de Fore zelf vertoonde de ziekte zich voor het eerst rond 1900 bij de Keigana, een verwante Papoea-stam. Omstreeks 1920 breidde zij zich uit naar de noordelijke Fore-stam. Vervolgens bereikte de ziekte tegen 1930 de centraal-zuidelijke Fore-stam en tegen 1940 de zuidoostelijke Fore-stam. Vermoed wordt dat het eerste ziektegeval door spontane ziekmakende veranderingen van eiwitten in de hersenen is ontstaan. Kannibalistische rituelen binnen de Fore-stammen hebben gezorgd voor een uitbreiding van het ziekmakende eiwit, waardoor de ziekte uiteindelijk endemische vormen aannam.



Ernstig verzwakt kind in een laat stadium van Kuru.

Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons
— Attribution 3.0 Unported — CC BY 3.0.

*Severely weakened child in a late stage of Kuru. Source:
Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution
3.0 Unported — CC BY 3.0.*

Literatuur

Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of 'kuru' in the native population. N Engl J Med. 1957; 257: 974-8.

Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, Lindenbaum S. Kuru, the first human prion disease. Review. Viruses. 2019; 11: 232.

DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion diseases. Review. Am J Pathol. 1995; 146: 785-811.

Hemolytisch-uremisch syndroom

(Hemolytic uremic syndrome)

In 1955 beschreef de Zwitserse kinderarts-hematoloog Conrad von Gasser (1912-1982), in samenwerking met collega's, een ernstig en ingewikkeld ziektebeeld bij kinderen dat zij 'hemolytisch-uremisch syndroom' (HUS) noemden. 'Hemolyse' staat voor afbraak van rode bloedcellen en 'uremie' duidt op een verhoogd ureumgehalte in het bloed als uiting van nierschade. HUS wordt klinisch gekenmerkt door snel optredende thrombocytopenie (afname van het aantal bloedplaatjes), anemie (afname van het aantal rode bloedcellen) en nierfalen. Het ziektebeeld treedt met name op als vervolg op een darminfectie. Pas decennia later, in 1983, ontdekten de Canadese medisch microbioloog Mohamed Karmali en zijn medewerkers in de ontlasting van HUS-patiëntjes een toxine (giftige stof) die afkomstig was van een bepaalde colibacterie. In hetzelfde jaar slaagden de Amerikaanse medisch microbiologe Alison O'Brien en haar medewerkers erin aan te tonen dat het een *Shigella dysenteriae* type 1 betrof en spraken zij van een 'Shiga toxin'. Jaarlijks krijgen wereldwijd zo'n vierduizend kinderen HUS, deels sporadisch, deels in het kader van een uitbraak. Een grote HUS-uitbraak in 2011 in Duitsland trof bijna achthonderdvijftig kinderen, van wie er 54 overleden. HUS is dus een vrij zeldzame, maar ernstige, plotseling optredende infectieziekte, die snel gespecialiseerd medisch ingrijpen vereist.

HUS wordt een syndroom genoemd, omdat het een ingewikkeld ziektebeeld betreft dat in verschillende contexten kan voorkomen. In ongeveer negentig procent van de gevallen is sprake van een 'typische' HUS, veroorzaakt door een darminfectie met een Shiga-toxine

producerende colibacterie. Het gaat hier meestal om het O157:H7 toxine afkomstig uit bacterieel verontreinigd voedsel, zoals niet goed doorbakken hamburgers. Soms betreft het een 'atypische' HUS, die ontstaat door een genetisch bepaalde verstoring van de zogenaamde alternatieve complementcascade (een systeem waarmee de afweer van het lichaam tegen bacteriële en andere infecties wordt geactiveerd) of een 'secundaire' HUS als gevolg van de inwerking van bepaalde geneesmiddelen. Alle vormen van HUS behoren tot de groep van de trombotische microangiopathie, waarbij kleine bloedstolsels in de haarvaten ontstaan en aldaar vastlopen en schade veroorzaken aan organen zoals de nieren en mogelijk de alvleesklier en de hersenen. De processen die tot het passeren van de darmwand door het toxine en het optreden van weefselschade leiden, zijn zeer ingewikkeld en artsen zijn voortdurend bezig om deze door wetenschappelijk onderzoek te verhelderen.

Na een incubatieperiode van gemiddeld vier dagen treden pijnlijke diarree en buikkrampen op. De diarree is aanvankelijk waterig, maar kan bloedig worden. Tevens kunnen braken en koorts voorkomen. In dertig tot zestig procent van de gevallen treden verminderde urineproductie en hoge bloeddruk op, passend bij nierfalen. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinische beeld in combinatie met morfologisch bloedonderzoek en microbiologisch onderzoek van de ontlasting. In het bloeditstrijkje ziet men de karakteristieke schizocyten als teken van mechanische beschadiging van rode bloedcellen (Figuur). De behandeling is ondersteunend, waarbij de vocht- en

SUMMARY

Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) belongs to the heterogeneous group of thrombotic microangiopathies, characterized by a triad of features: thrombocytopenia, mechanical hemolytic anemia with schistocytosis, and ischemic organ damage. It is caused by gastrointestinal infection by a Shiga toxin-producing *E. coli* and is also called 'typical' HUS, as opposed to 'atypical' HUS, which results from genetically-based alternative complement pathway dysregulation, and 'secondary' HUS, caused by various co-existing conditions such as use of certain drugs.

Supportive care remains the primary management for STEC-HUS. This involves meticulous fluid and electrolyte surveillance, packed red blood cell transfusion, and peritoneal dialysis. Acute mortality of STEC-HUS is estimated to be between three and five percent, with the main causes of death being neurologic, cardiovascular, or intraabdominal catastrophe. Patients rarely recover renal function if dialysis requirement exceeds four weeks, making a renal transplantation necessary.

elektrolytenbalans nauwkeurig wordt bewaakt, het tekort aan rode bloedcellen aangevuld en de falende nierfunctie vervangen door peritoneale dialyse (via de buikwand). Ondanks deze behandeling overlijdt drie tot vijf procent van de patiëntjes. Bij andere patiëntjes kan blijvende nierschade ontstaan, die, zij het zelden, een transplantatie van het orgaan nodig maakt.

Commentaar

De Nijmeegse emeritus hoogleraar kindernierziekten Leo Monnens heeft veel onderzoek verricht naar de ontstaanswijze van HUS, veelal in samenwerking met anderen zoals Bert van den Heuvel, hoogleraar moleculair-biologische aspecten van nefrologische en metabole aandoeningen bij het kind. Samen met de apotheker H.A. Otten zette Monnens in Nijmegen de peritoneale dialyse voor kinderen op.

Inmiddels zijn internationale netwerken opgericht voor de preventie van HUS, zoals het *European Center for Disease Prevention and Control*, dat zich richt op laboratorium-

ondersteunde bewaking van ziekten die door voedselverontreiniging ontstaan. In Nederland bestaat een multidisciplinaire werkgroep die in 2016 een richtlijn voor de behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie heeft opgesteld. Vanuit Nijmegen namen de hoogleraar kindernierziekten Nicole van de Kar en de hoogleraar klinische nierziekten Jack Wetzels deel.

Historische aspecten

De Shiga-toxines zijn genoemd naar de Japanse microbioloog Kiyoshi Shiga (1871-1957), die de bacterie *Shigella dysenteriae* in 1898 beschreef. Deze bacterie produceert een toxine dat structureel identiek is aan dat afkomstig van de *E. coli* stam. De *E. coli* stam heeft het vermogen om het toxine te vormen verkregen door een overdracht van het betreffende gen door een Shiga-toxine bacteriofaag (een bacteriedodend virus). Shiga-toxines behoren tot de familie van ribosoom-inactiverende eiwitten, die celdood veroorzaken. Zij binden met bepaalde receptoren op het oppervlak van endotheelcellen, waardoor er schade ontstaat aan de bloedvaatjes.



Schizocyt (links, kenmerkend voor HUS), in vergelijking met een normale erythrocyt (rechts).

Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — CC0 1.0 Universal.

Schistocyte (left, typical for HUS), in comparison with a normal erythrocyte (right).

Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — CC0 1.0 Universal.

Literatuur

Heuvelink AE, Loo DMWM te, Monnens LAH. Het hemolytisch-uremisch syndroom op de kinderleeftijd. Ned Tijdschr Geneeskd. 2001; 145: 620-5.

Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2005; 365: 1073-86.

Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. Pediatr Clin N Am. 2019; 66: 235-46.

Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: A narrative review. Toxins. 2020; 12: 67.

Nederlandse Vereniging voor Hematologie en Richtlijncommissie Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie. Utrecht, 2016.

Ziekte van Lyme

(Lyme disease)

In de vroege herfst van 1975 riepen twee ongeruste moeders uit het plaatsje Old Lyme in de staat Connecticut de hulp in van medisch specialisten. Eerder hadden zij bij hun huisarts geen duidelijkheid kunnen krijgen over het plotseling optreden van een onverklaarde ziekte in en rondom hun gezinnen. De ziekte kenmerkte zich door gewrichtsontsteking, met name van de knie. De moeders klopten aan bij het *Connecticut State Department* en bij de medische faculteit van Yale University in het nabijgelegen New Haven. Op basis van de verschijnselen besloten de Yale-reumatologen Allen Steere (1943) en Steven Malawista (1934-2013) poolshoogte te nemen. Zij stelden een gewrichtsontsteking vast bij 51 personen (39 kinderen en twaalf volwassenen), allen afkomstig uit de bij elkaar in de buurt gelegen plaatsjes Old Lyme, Lyme en East Haddam. Verder ontdekten zij bij een kwart van de patiënten een ringvormige rozerode huiduitslag rond een bleke achtergrond en een rood centrum. Als voorlopige naam voor de ziekte kozen zij '*Lyme arthritis*'. De opvallende huiduitslag, die eerder al eens in Europa was beschreven, bracht hen op het spoor van een tekenbeet als mogelijke oorzaak. Verder epidemiologisch en veterinaire onderzoek zette hen op het spoor van de teek *Ixodes scapularis*, die huist bij kleine zoogdieren, herten en schapen. De Amerikaans-Zwitserse microbioloog en medisch entomoloog Willy Burgdorfer (1925-2014) toonde vervolgens in 1982 aan dat de teken die een grote hoeveelheid spiraalvormige bacteriën van het soort *Borrelia* bij zich droegen, antistoffen afkomstig van patiënten met de ziekte herkenden. Allengs werd duidelijk dat de ziekte zich niet beperkte tot de gewrichten en de huid, maar dat ook het hart en het zenuwstelsel

konden zijn aangedaan. In het licht hiervan veranderde men de naam in 'ziekte van Lyme'. In Noord-Amerika en Europa gaat het om honderdduizenden gevallen per jaar. In Nederland worden momenteel zo'n 27.000 nieuwe gevallen per jaar gemeld. De ziekte van Lyme is een serieus gezondheidsprobleem.

De oorzaak van de ziekte is een bacteriële infectie met *Borrelia burgdorferi* in Noord-Amerika en met *Borrelia afzelii* of *Borrelia garinii* in Europa. De infectie wordt door een tekenbeet overgebracht. De teken raken besmet doordat ze bloed zuigen van vogels of kleine zoogdieren zoals muizen. Uit onderzoek blijkt dat ongeveer vijftien procent van de teken besmet is, maar slechts drie procent van de personen die door een besmette teek (de zogenaamde vector) gebeten zijn ontwikkelt daadwerkelijk de ziekteverschijnselen. Het vroegste verschijnsel, dat doorgaans vier tot tien dagen na de tekenbeet optreedt, is de kenmerkende huiduitslag aan de romp, benen, oksels of liezen, die in grootte toeneemt en wel veertig centimeter in doorsnede kan bedragen. Dit beeld wordt *erythema migrans* genoemd (Figuur). De helft van de patiënten heeft de tekenbeet daadwerkelijk opgemerkt. Er kunnen zich tevens griepachtige verschijnselen voordoen. De diagnose ziekte van Lyme kan direct op basis van het klinische beeld worden gesteld. In de regel volgt dan een behandeling met het antibioticum doxycycline, die effectief is. Patiënten bij wie de ziekte niet ontdekt wordt, kunnen enkele maanden later gewrichtsontstekingen ontwikkelen (met name in Noord-Amerika), andere huidafwijkingen (met name in Europa) en hartritme-

SUMMARY

Lyme disease is the most common vector-borne disease in the northern hemisphere caused by bacteria of the *Borrelia* species, which are transmitted to humans by tick bites. The disease usually begins with erythema migrans, a rash which presents with typical circular red areas on the skin. In an early stage, the infection particularly causes multiple erythema migrans. Later on, symptoms mostly include arthritis in North America, and acrodermatitis atrophicans (a skin infection) in Europe. Diagnosis of Lyme disease is based on characteristic clinical signs, complemented by serological confirmation of infection. Antibiotic treatment with doxycyclin is usually effective. A minority of patients reports persistent symptoms such as fatigue, pain, arthralgia, and neurocognitive symptoms. The cause of these symptoms is as yet unknown. Novel vaccine strategies against Lyme disease are in development.

stoornissen en afwijkingen aan het zenuwstelsel, zoals een halfzijdige gezichtsverlamming. De diagnose is in deze fase moeilijker vast te stellen en aanvullend onderzoek naar het voorkomen van antistoffen in het bloed kan behulpzaam zijn. Antibiotische behandeling is in de meeste gevallen effectief. Sommige patiënten ontwikkelen echter langdurige klachten, zoals vermoeidheid, pijn en concentratieproblemen. Hiervoor is geen duidelijke verklaring te geven. Tekenbeten kunnen worden voorkomen door het opbrengen van anti-insectensprays met DEET en het dragen van beschermende kleding. Een vaccin tegen de bacteriële verwekker is in ontwikkeling.

Commentaar

Aanvankelijk bestond het idee dat het aantal herten dat leefde in een bepaalde streek bepalend was voor het voorkomen van de ziekte van Lyme, aangezien zij de teken bij zich droegen. Zij werden daarom gedurende een aantal jaren afgeschoten, echter zonder duidelijk effect. Systematisch onderzoek van de Amerikaanse ecobioloog Rick Ostfeld toonde vervolgens aan dat kleine zoogdieren zoals muizen en eekhoorns de teken besmetten en dat

hun aantal doorslaggevend was voor het ontstaan van de ziekte. Volgens Ostfeld is er sprake van een verstoord ecosysteem, waardoor de populatie kleine zoogdieren zich in bepaalde streken sterk heeft kunnen uitbreiden door de voortschrijdende urbanisatie en de afname van hun natuurlijke vijanden, zoals vossen.

De Nijmeegse hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten Bart Jan Kullberg is een expert op het gebied van de diagnostiek en behandeling van de ziekte van Lyme en hij heeft in dit kader meegewerkt aan het opstellen van nationale en internationale richtlijnen.

Historische aspecten

In 2010 werd DNA-onderzoek verricht op de stoffelijke resten van de in de Italiaanse Alpen in 1991 aangetroffen ijsmummie Ötzi de Ijsman, die 5.300 jaar geleden leefde. Daarbij werd ook *Borrelia burgdorferi* ontdekt, zodat hij aan de ziekte van Lyme moet hebben geleden. De eerste nauwkeurige beschrijving van de ziekelijke verschijnselen aan de huid met vermelding van een 'worm die in de huid dringt' stamt uit 1764 van de hand van de Schotse



Erythema migrans, een ringvormige rode uitslag van de huid, de meest voorkomende uiting van de ziekte van Lyme. Bron: Wikimedia Commons.

Erythema migrans, a halo-like red colorization of the skin, the most frequent sign of Lyme disease. Source: Wikimedia Commons.

natuurwetenschapper John Walker (1731-1803). De naam *erythema migrans* ('zich verplaatsende roodheid') is afkomstig van de Zweedse huidarts Arvid Afzelius (1857-1923), die deze in 1909 hanteerde tijdens de presentatie van een ziektegeval. Hij had ook al opgemerkt dat de afwijking ontstaan was aansluitend aan een tekenbeet. De Zweedse arts Nils Thyresson (1915-2008) van het Karolinska Instituut in Stockholm behandelde al in 1949 patiënten met de ziekte van Lyme succesvol met penicilline.

Literatuur

- Elbaum-Garfinkle S. Close to home: a history of Yale and Lyme Disease. *Yale J Biol Med.* 2011; 84: 103-8.
- Shapiro ED. Lyme Disease. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1724-31.
- Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, Schoor F van de, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2020; 369: m1041.
- Quammen D. Zoönose. Hoe dodelijke ziekten van dier naar mens overspringen 4e druk. Atlas Contact, Amsterdam/Antwerpen; 2020.

Ebola

(Ebola)

In juni en vervolgens in september en oktober 1976 deden zich in respectievelijk Zuid-Soedan en Zaïre uitbraken voor van een ernstige ziekte die gepaard ging met hoge koorts, een verhoogde bloedingsneiging en een hoge sterfte. De uitbraak in Zaïre had plaats in het *Yambuku Mission Hospital* bij de rivier de Ebola, in het noorden van het land. Aangezien het vermoeden uitging naar een infectie zochten onderzoekers van de WHO in het patiëntenmateriaal naar een verwekker. Het bleek om een virus te gaan, dat gezien de herkomst van de ziekte als Ebolavirus werd aangeduid.

Het virus behoort tot de familie van de *Filoviridae*. Dit zijn draadachtige antisense RNA virussen (Figuur). Er zijn twee soorten: het reeds vermelde Ebolavirus en het Marburgvirus, genoemd naar de gelijknamige plaats in Duitsland. Daar hadden uit Oeganda afkomstige apen in 1967 een aantal laboratoriummedewerkers besmet, van wie er zevenendertig ziek werden en negen stierven. Een vleermuis uit de *Pteropodidae* familie, woonachtig in de oerwouden van Centraal-Afrika, is tot nu toe het enige bekende reservoir van het Ebolavirus. Behalve mensen kunnen ook apen besmet raken en ziek worden. De overdracht van het virus geschiedt voor een deel via contact met besmet vleermuizenvlees of met andere dieren die hiermee in aanraking zijn geweest. Een ander deel wordt overgedragen via lichaamsvloeistoffen van apen of mensen.

De incubatietijd varieert van twee tot eenentwintig dagen, deels afhankelijk van het aantal overgedragen virusdeeltjes. Hierna treedt abrupt hoge koorts op, die gepaard

gaat met een aantal van de volgende verschijnselen: hoofdpijn, braken, gebrek aan eetlust, sufheid, maagpijn, spier- en gewrichtspijn, slikklachten en kortademigheid. De uiteindelijke diagnose wordt op basis van een serologische test gesteld.

Bij ruim de helft van de patiënten verslechtert het klinische beeld, waarbij bloedingen in huid en slijmvliezen, uitdroging en shock optreden en tenslotte de dood volgt. Pathologisch-anatomisch onderzoek bij obductie toont uitgebreid cel- en weefselverval (necrose) aan, met name in de lever, waarbij opmerkelijk weinig ontstekingscellen voorkomen. Dit zou een gevolg kunnen zijn van de door-gemaakte shock. In de lymfeklieren ziet men een sterke afname van lymfocyten, die door plasmacellen zijn vervangen. Dit past bij een onderdrukking van de afweerreactie die door het virus is bewerkstelligd.

Commentaar

Sinds 1976 hebben zich vijftientig uitbraken van het Ebolavirus voorgedaan, voornamelijk in Soedan en Zaïre. In 2014 dook de ziekte op in Guinee en sloeg zij over naar Liberia en Sierra Leone. In deze landen deed zich in de herfst van 2014 een piek van het aantal besmette personen voor, die werd gevolgd door een duidelijke daling. Deze ombuiging was waarschijnlijk het gevolg van strenge isolatiemaatregelen. In arme maar uitgestrekte landen met weinig infrastructuur als Soedan zijn deze maatregelen echter veel moeilijker door te voeren, hetgeen kan verklaren waarom hier grote uitbraken met veel sterfgevallen voorkomen. Er was in 2014 ook sprake van een

SUMMARY

The Ebola virus, which is a member of the *Filiviridae* family, causes hemorrhagic fever in humans. It carries a high mortality. Ebola is endemic in South Sudan and Zaire and survives in fruit bats of the *Pteropodidae* family, the only known natural reservoir so far. Humans and monkeys acquire Ebola virus through contact with, or consumption of, bushmeat (from animals hunted for food). A second mechanism of transmission of the virus is through body fluids of infected monkeys or humans, or by direct contact. The disease presents with a sudden onset of high fever and at least three of the following symptoms: headache, vomiting, loss of appetite, diarrhea, lethargy, stomach pain, aching muscles or joints, dysphagia, or hiccups. The diagnosis is only confirmed with positive serology for Ebola virus. Mortality is especially high in low-income countries with limited health care resources. Patients die of shock associated with multi organ failure due to dehydration and hemorrhages. At autopsy, massive liver cell necrosis is observed with only little inflammatory cellular infiltrate. Currently, no specific treatment against Ebola virus disease is known. Patients receive supportive measures in order to prevent dehydration and shock. An effective vaccine has been introduced in 2015.

kortstondige uitbreiding van de ziekte naar Spanje en de Verenigde Staten via besmette gezondheidswerkers en reizigers, zodat er even een pandemie dreigde.

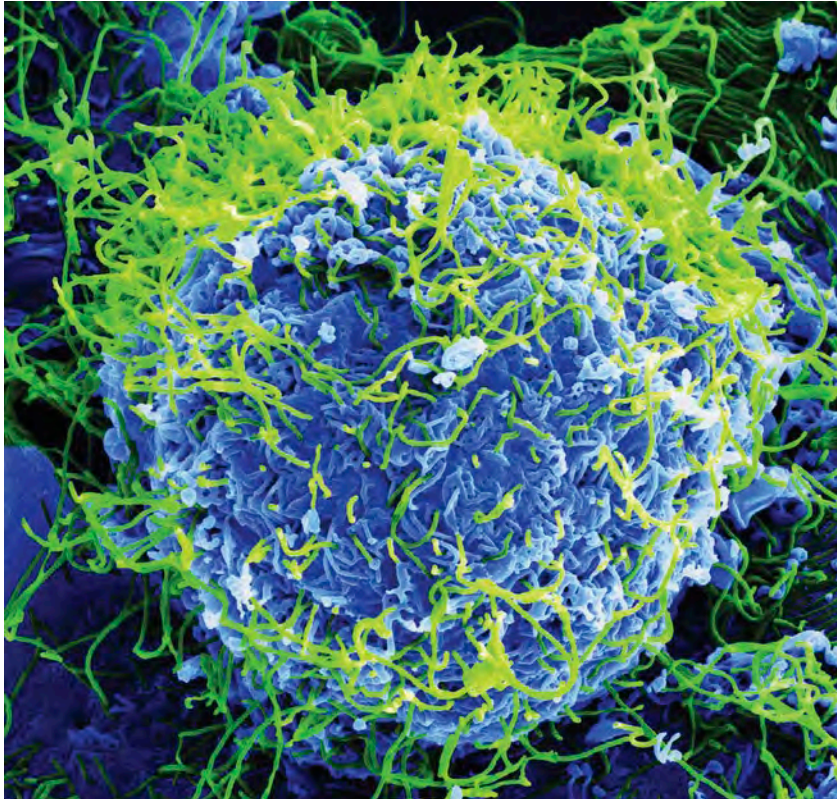
Er is nog geen op het Ebolavirus gerichte behandeling bekend, hoewel hard gewerkt wordt aan de ontwikkeling van antivirale middelen en vaccins. Sinds 2015 is een vaccin beschikbaar voor mensen die met besmette personen of dieren in aanraking zijn gekomen.

De Nijmeegse internist-infectioloog Anna Simon gaf in 2014 gehoor aan een oproep van Artsen zonder Grenzen en werkte een aantal maanden in een provisorisch ziekenhuis in Sierra Leone om zeventig Ebolapatiënten te behandelen. Zij schreef er later een boek over: *Ebola van dichtbij*. In een interview met het Nijmeegse universiteitsblad VOX vertelde zij: 'Maatregelen zijn in principe heel eenvoudig: handen wassen en hygiëne bewaren. De uitbraak in West-Afrika verliep met name zo desastreus, omdat dat virus al

vier maanden om zich heen sloeg voordat men wist dat het om een Ebola-uitbraak ging. De meeste ziekteverschijnselen, zoals braken en diarree, zijn vrij specifiek'. In 2020 ging zij weer naar Afrika, nu naar Zaïre, om Ebolapatiënten te behandelen. 'Het was onmogelijk om voor elke patiënt doorlopend de maximale ondersteunende behandeling te kunnen geven. Ik heb in vijf weken negen- en veertig patiënten dood zien gaan. Er is gelukkig een vaccin tegen Ebola, zo nieuw dat het nog niet eens officieel als geneesmiddel geregistreerd staat. Dat vaccin kwam tijdens de vorige uitbraak in de eindfase beschikbaar, en die resultaten stemmen hoopvol.'

Historische aspecten

Blijkens vergelijkend moleculair onderzoek bij verschillende zoogdiersoorten zijn filovirussen al meer dan tien miljoen jaar oud. Ook blijkt dat het Marburg- en het Ebolavirus zich ongeveer honderdduizend jaar geleden hebben afgesplitst van een gemeenschappelijke voorouder.



Ingekleurde scanning elektronenmicroscopische afbeelding van het Ebola virus (groen) op een niercel (blauw). Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0.

Colored scanning electron microscopical image of the Ebola virus (green) on a kidney cell (blue). Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0.

Literatuur

- Murray MJ. Ebola virus disease: a review of its past and present. *Anesth Analg*. 2015; 121: 798-809.
- Jadav SS, Kumar A, Ahsan MJ, Jayaprakash V. Ebola virus: current and future perspectives. *Infect Disord Drug Targets*. 2015; 15: 20-31.
- Suzuki Y, Gojobori T. The origin and evolution of Ebola and Marburg viruses. *Mol Biol Evol* 1997; 14: 800-6.
- Taylor DJ, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol Biol*. 2010; 10: 193.
- Dennis A, Simon A. Ebola – van dichtbij. Soesterberg: Uitgeverij Aspect; 2015.

AIDS

(AIDS)

Tegen het eind van de jaren zeventig van de vorige eeuw stak in de Verenigde Staten en kort daarna ook in Europa een tot dan toe onbekende ziekte de kop op. Met name homoseksuele mannen werden erdoor getroffen, maar in 1982 bleken ook intraveneuze druggebruikers en ontvangers van bloedtransfusies zoals hemofiliepatiënten de ziekte te kunnen krijgen. Al voordat er een oorzaak was gevonden kreeg de ziekte de naam *Acquired Immuno-Deficiency Syndrome* (AIDS), aangezien de patiënten een onderdrukt cellulair afweersysteem hadden, waardoor zij allerlei ongewone (opportunistische) infecties opliepen. Kort daarna ontdekten de Franse onderzoekers Luc Montagnier en Francoise Barré-Sinoussi en de Amerikaanse onderzoeker Robert Gallo de verwekker van de ziekte, een humaan T-cel virus, dat later *Humane Immunodeficiency Virus* (hiv) werd genoemd. Beide Franse onderzoekers ontvingen voor deze prestatie in 2008 de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde, die zij deelden met de Duitse onderzoeker Harald zur Hausen, die het humaan papilloma virus had ontdekt en gekarakteriseerd.

De veroorzaker van aids is een retrovirus waarvan het genetische materiaal uit RNA bestaat. Dit wordt in de gastheercel, de helper T-lymfocyt (T4 cel), omgezet tot DNA, dat aanzet tot het aanmaken van viraal RNA en vervolgens hiv-eiwitten. De infectie wordt overgebracht door seksueel verkeer en bloed-op-bloedcontact. De incubatieperiode kan ongeveer tien jaar bedragen. De geïnfecteerde T-helpercellen gaan te gronde, waardoor er een tekort (deficiëntie) ontstaat in de afweer tegen bepaalde

micro-organismen als virussen, schimmels en protozoa. Hierdoor ontstaan bij aidspatiënten verscheidene opportunistische infecties. Heel frequent is de *Pneumocystis jiroveci*-longontsteking. Ook kan een zeldzame vorm van kanker optreden, het zogenaamde Kaposi-sarcoom, dat veroorzaakt wordt door het humane herpes virus type 8.

Een aidspatiënt heeft de volgende klinische verschijnselen: hoesten, benauwdheid, vermagering, algemeen onwelbevinden, zweren van het tandvlees, diarree en allerlei huidafwijkingen. De levensverwachting bedraagt zonder adequate behandeling gemiddeld negen maanden. Bij obductie vindt men een uitgebreide longontsteking, waarin microscopisch *Pneumocystis jiroveci* gevonden wordt (Figuur). Er kunnen zich ook elders in het lichaam ongewone infecties voordoen die door een schimmel of virus zijn veroorzaakt, zoals meningitis, encefalitis, enteritis, dermatitis en hepatitis-C. Een aantal hiervan kunnen ook tot de dood leiden.

Commentaar

Aanvankelijk werd aids in sommige kringen beschouwd als een 'straf van God' voor promiscue (homo)seksueel gedrag. Later draaide dat bij, toen bleek dat de infectie via bloed werd overgebracht en zich niet tot een groep beperkte. Er ontwikkelde zich een pandemie: aids werd een wereldwijde tragedie. In 1988 riep de WHO 1 december uit tot Wereld Aids Dag. Inmiddels zijn miljoenen mensen besmet met hiv, van wie twee derde in zuidelijk Afrika. De WHO heeft in 1994 een aparte organisatie, de UNAIDS, opgericht. Talrijke fondsen en een aantal rijken der aarde,

SUMMARY

Infection with HIV is chronic and persistent. HIV attacks T helper lymphocytes leading to immune deficiency, the hallmark of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). AIDS is associated with several opportunistic infections such as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia and Kaposi sarcoma, which is caused by human herpes virus type 8. Without treatment, patients die within an average period of nine months. From 1995 highly active anti-retroviral therapy (HAART) became available, which is effective in suppressing HIV reproduction, leading to a chronic carrier state of infected cases. As HAART is difficult to obtain in Third World countries and too expensive for many people, AIDS remains a devastating disease involving many millions of people and carrying a high mortality. Millions of children have been orphaned by AIDS, and their number is still increasing.

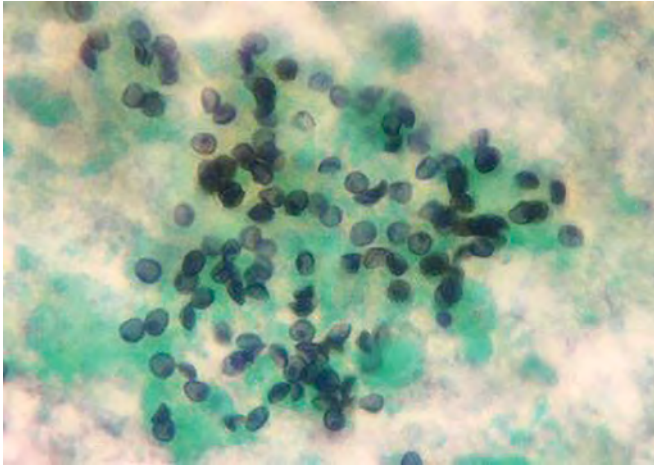
onder wie Bill en Melissa Gates, subsidiëren grote onderzoeksprojecten om de verspreiding en de gevolgen van aids te bestrijden.

In 1995 deden de hiv-remmers hun intrede, die tegenwoordig in bepaalde combinaties worden gegeven (HAART: *highly active anti-retroviral therapy*). Deze behandeling is zeer effectief gebleken. De patiënt is weliswaar nog hiv-drager, maar hij wordt niet ziek en is niet besmettelijk. Er is daardoor een chronische situatie ontstaan. Dit geldt ook voor de behandeling, die levenslang moet worden gegeven. Aangezien de behandeling in minder ontwikkelde landen heel moeilijk verkrijgbaar is en bovendien zeer kostbaar, komt aids daar nog vaak voor en gaat de ziekte gepaard met een aanzienlijke sterfte. Het gaat om vele miljoenen mensen, ook jonge kinderen die door hun moeder besmet zijn en haar later zien sterven. Bij mensen die een verhoogd besmettingsrisico lopen, maar nog niet hiv-positief zijn, kan zogenaamde pre-expositie profylaxe (PrEP) worden toegepast, een dagelijkse dosis van een bepaald geneesmiddel. Er bestaat nog geen anti-hiv-vaccin en er zijn ook geen specifieke genees-

middelen waardoor het virus wordt uitgeroeid. Bij enkele hiv-dragers die bloedkanker kregen en daarvoor stamcel-transplantatie ontvingen bleek dat niet alleen de kankercellen verdwenen waren, maar ook het virus niet meer aantoonbaar was.

Historische aspecten

Hiv kent twee varianten, hiv-1 en hiv-2, die verschillen in de wijze waarop zij de ziekte veroorzaken. Beide zijn naar alle waarschijnlijkheid in het begin van de twintigste eeuw overgegaan van apen naar de mens via bloedcontact tijdens de jacht in het Afrikaanse regenwoud. Bij veel apensoorten worden retrovirussen aangetroffen, de zogenaamde *simian immunodeficiency viruses* (SIV). Hiv-1 is het meest verwant aan het SIV dat bij chimpansees voorkomt, hiv-2 is waarschijnlijk afkomstig van de roetmangabey, een kleine aap in West-Afrika. Vanuit de regenwouden in Opper-Congo kwam hiv-1 uiteindelijk in Kinshasa terecht. Na aankomst in Kinshasa kon hiv-1 zich relatief snel binnen het land verspreiden en daarna verder over de gehele wereld. De verspreiding van hiv-2 voltrok zich in Guinee-Bissau en Guinee.



Microscopische beeld van een zilverkleuring waarin afgeronde micro-organismen zichtbaar zijn, passend bij *Pneumocystis jiroveci*. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 2.0 Generic — CC BY-SA 2.0.

Microscopical image of a silver staining demonstrating rounded micro-organisms compatible with *Pneumocystis jiroveci*. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 2.0 Generic — CC BY-SA 2.0.

Aids kwam al in de jaren zestig opvallend vaak voor in Haïti, hetgeen verklaard wordt door het gebruik van besmet bloed en bloedplasma. De infectie was afkomstig van een persoon uit een groep Haïtiaanse leerkrachten die een aantal jaren in Congo hadden gewerkt. Aangezien een deel van het bloedplasma vanuit Haïti naar de Verenigde Staten werd geëxporteerd, kon de infectie zich vanaf 1971 ook daar verder verspreiden. Vanwege de lange incubatietijd duurde het tot eind van de jaren zeventig voordat de aidsgolf zich openbaarde.

Literatuur

- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220: 865-7.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Charnet S, Gruest J, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220: 868-71.
- Voshavar C. Protease inhibitors for the treatment of HIV/AIDS: recent advances and future challenges. *Curr Top Med Chem*. 2019; 19: 1571-98.
- Quammen D. Zoönose. Hoe dodelijke ziekten van dier naar mens overspringen. 4e druk. Atlas Contact, Amsterdam/Antwerpen; 2020

Maagzweer

(Gastric ulcer disease)

Een zweer (ulcus) is een diep defect van de huid of van de slijmvliezen dat niet goed wil genezen. Tot halverwege de jaren tachtig van de vorige eeuw kwam een zweer van de maag of van de twaalfvingerige darm vaak voor, vooral bij mannen. De aandoening vergde een langdurige klinische behandeling. Men nam aan dat de zweer ontstond door overmatige stress, overtollig maagzuur en maagsap, en ongezond eten. In 1983 maakten de patholoog Robin Warren (1937) en zijn collega, de gastro-enteroloog Barry Marshall (1951), beiden uit Australië, in een *letter to the editor* van het toonaangevende Britse tijdschrift *The Lancet* gewag van 'onbekende gebogen bacteriën op de slijmnapcellen van het maagslijmvlies' bij chronische maagontsteking. Een jaar later bevestigden zij deze bevinding, in een voldragen artikel in hetzelfde tijdschrift, na onderzoek bij een uitgebreidere reeks patiënten. Hun veronderstelling dat de onbekende bacteriën een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van chronische maagontsteking en maagzweer, riep veel discussie op. Daarom besloten Warren en Marshall de bacterie te kweken en verder te karakteriseren, hetgeen uiteindelijk lukte. Om te bewijzen dat dit micro-organisme ziekteverwekkend was, slikte Marshall het gekweekte materiaal in, nadat een vooraf genomen maagbiopt had aangetoond dat zijn maagslijmvlies gaaf was. Na de zelfbesmetting ontstond daadwerkelijk een maagontsteking, die hij vervolgens succesvol met antibiotica bestreed. De bacterie, die later *Helicobacter pylori* werd genoemd, was dus inderdaad ziekteverwekkend bij de mens. Het bleek dat deze niet alleen maagontsteking veroorzaakte, maar ook verantwoordelijk was voor het ontstaan van een maagzweer en een zweer van

de twaalfvingerige darm. Tot dan toe werden deze aandoeningen behandeld met een wekenlange klinische rustkuur, een speciaal Meulengracht-dieet en zo nodig een chirurgische verwijdering van een deel van de maag. Nu kon er door het revolutionaire inzicht van Warren en Marshall worden volstaan met een korte maar stevige medicamenteuze behandeling. Voor hun belangwekkende prestatie ontvingen zij in 2005 de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde.

Lange tijd werd geloofd dat bacteriën in het zure milieu van de maag niet konden overleven. *Helicobacter pylori*, een S-vormige of gebogen Gram-negatieve bacterie, produceert echter urease en schept hiermee een plaatselijk basisch milieu. De bacterie dringt door in de slijmnapcellen van het maagslijmvlies en veroorzaakt via een cytotoxine (vacA) een ontsteking met een chronisch karakter. Niet alle besmette personen worden overigens ziek. Na enige tijd kan een zweer van het maag- of twaalfvingerige darmslijmvlies ontstaan. Door een jarenlange chronische ontsteking van het maagslijmvlies treedt dysplasie (een afwijking) van het epitheel op, die kan uitmonden in een maagcarcinoom. Ook kan er een woekering ontstaan van onder het slijmvlies gelegen lymfoïde cellen die zich verder ontwikkelt tot een kwaadaardig lymfoom (gezwel van het lymfestelsel), vaak van het *mucosa associated lymphoid tissue lymphoma* (MALT)-type.

Patiënten met een zweer van het slijmvlies van de maag of van de twaalfvingerige darm klagen over pijn in de maagstreek, misselijkheid, braken en gebrek aan eetlust.

SUMMARY

Helicobacter pylori, a spiral-shaped pathogenic bacterium found on the human gastric mucosa, was first isolated in 1983 by the Australian pathologist Robin Warren (1937) and his colleague, the gastroenterologist Barry Marshall (1951). Soon after, the bacterium was definitely linked with chronic antral gastritis and peptic ulceration. It is one of the most common bacterial infections in the world. The diagnosis is usually made by histopathological examination of gastric biopsies, demonstrating the bacteria microscopically. *Helicobacter pylori* has been recognized as a major cause of gastritis and is associated with duodenal ulcer disease, gastric ulcer disease, gastric lymphoma, and gastric carcinoma in humans. It is a public health problem in both developed and developing countries.

Optimal treatment of *Helicobacter pylori* infection requires careful attention to local antibiotic resistance and eradication patterns. Usually, a quadruple therapy consisting of acid-inhibitors and antibiotics is given for fourteen days.

Soms leidt de zweer tot bloedverlies (Figuur), dat te herkennen valt door bloed braken, of vaker zwarte, teerachtige ontlasting. De diagnose wordt doorgaans gesteld door pathologisch-anatomisch onderzoek van biopten van het maagslijmvlies die bij een kijkonderzoek (gastroscopie) zijn ontnomen. Hierin ziet men tekenen van ontsteking en van verzwering. Met behulp van een speciale kleuring wordt de *Helicobacter pylori*-bacterie zichtbaar als een fijn beslag van de slijmnapcellen. Deze zijn door veel pathologen jarenlang niet opgemerkt, maar wel door de arendsogen van hun oplettende collega Warren. Hij stimuleerde de coassistent Barry Marshall om verder onderzoek naar deze infectie te doen.

De behandeling bestaat uit een combinatie van zuurremmers en antibiotica, oorspronkelijk gedurende een week, inmiddels gedurende twee weken in verband met het optreden van resistentie tegen de antibiotica. Deze behandeling is zeer effectief gebleken.

Commentaar

De medicamenteuze uitschakeling van *Helicobacter pylori* is niet alleen effectief bij de behandeling van chronische maagontsteking en zweren van het maag- en twaalfvingerige darmslijmvlies, maar ook in een vroeg stadium van maagcarcinoom en maligne lymfoom van de maagwand. Dit geldt niet voor de latere stadia van deze vormen van kanker. Het terugdringen van kanker in een vroeg stadium door uitschakeling van de oorzakelijke factor is opmerkelijk te noemen, aangezien altijd werd aangenomen dat kanker een irreversibele aandoening is.

Belangrijk is om op te merken dat deze medicamenteuze behandeling tot een enorme kostenbesparing heeft geleid ten opzichte van de vroegere klinische behandeling, die zeer tijdrovend was. Verontrustend is dat in Nederland en waarschijnlijk ook in andere landen de resistentie van *H. pylori* voor de antibiotica claritromycine en metronidazol gedurende de laatste tien jaar sterk is toegenomen. Het is daarom dringend gewenst dat de alternatieve,

op bismut gebaseerde behandelingen weer beschikbaar komen, en dat de Nederlandse behandelingsrichtlijn wordt aangepast.

Historische aspecten

Al in 1899 beschreef de gerenommeerde Amsterdamse internist en hoogleraar Pieter Klazes Pel (1852-1919) in zijn boek *Ziekten van de Maag* spiraalvormige bacteriën die hij had aangetroffen in de maag. Rond 1900 werd ruim de tijd genomen om microscopische preparaten zorgvuldig en langdurig te bestuderen zodat minuscule afwijkingen de kans kregen om op te vallen. Met Pels bevinding werd niets gedaan.

Marshall zag geen andere uitweg om het ziekmakende karakter van *Helicobacter pylori* te bewijzen dan zichzelf te besmetten. Wel was hij zo verstandig om dit te doen met een *Helicobacter pylori*-stam die gevoelig was voor metronidazol, waarmee hij zijn infectie succesvol kon behandelen. Zelfbesmettingen met ziekmakende stoffen door onderzoekers zoals Marshall kwamen eerder voor in de geschiedenis van de geneeskunde. De Engelse patholoog John Hunter (1728-1793) besmette zich een jaar voor zijn dood met gonorroe en syfilis, die mogelijk als doods-oorzaak kunnen worden aangemerkt. De Frans-Poolse fysica en latere tweevoudige Nobelprijswinnaar (1903 en 1911) Marie Skłodowska-Curie (1876-1934) overleed aan leukemie, die vrijwel zeker werd veroorzaakt door haar jarenlange onbeschermde blootstelling aan radioactieve stoffen, waarvan zij zich echter niet bewust was.

Maagpreparaat uit het *Berliner Medizinhistorisches Museum der Charité* met een bloedende zweer.

Bron: Christoph Weber, Berlijn.

Gastric specimen from the *Berliner Medizinhistorisches Museum der Charité* showing a bleeding ulcer.

Source: Christoph Weber, Berlin.

Literatuur

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i: 1311-5.

Does E van der. Het peptisch ulcus, een curabele infectieziekte (?). *Geneesmiddelen Bulletin*. 1997; 4: 39-46.

Marshall B, Adams PC. *Helicobacter pylori*: a Nobel pursuit? *Can J Gastroenterol*. 2008; 22: 895-6.

Fallone CA, Chiba N, Veldhuyzen van Zanten S en acht andere auteurs. Consensus Statement. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016; 151: 51-69.

Veenendaal RA, Woudt SHS, Schoffelen AF, et al. Verontrustende toename van antibioticaresistentie bij *Helicobacter pylori*. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2022; 166: D6434.



Malaria

(Malaria)

De ziekte malaria heeft de mensheid al eeuwen geteisterd. De aandoening is ook in de eenentwintigste eeuw nog een van de grootste mondiale gezondheidsproblemen, met jaarlijks ongeveer tweehonderd miljoen geïnfecteerde personen. Wereldwijd is het de vijfde dodelijke infectieziekte. Jaarlijks maakt de ziekte ruim 450.000 dodelijke slachtoffers, vooral jonge kinderen.

Malaria wordt veroorzaakt door infectie met een eencellig micro-organisme, een endoparasiet van de soort *Plasmodium*, waarvan vijf subtypes worden onderscheiden die mensen kunnen besmetten: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* en *Plasmodium ovale*. Een infectie met de eerste twee subtypes leidt tot een ernstige koortsende ziekte (*malaria tropica*) met kans op overlijden, bij de laatste drie is sprake van een milder beloop. De parasiet wordt via een beet van de vrouwelijke *Anopheles*-mug naar de mens overgebracht, waar deze doordringt in de lever- en de rode bloedcellen (Figuur). Het openbarsten en afsterven van de rode bloedcellen leidt tot het vrijkomen van ontstekingsstofstoffen, die koorts veroorzaken.

Klinisch ziet men bij een infectie met *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* en *Plasmodium ovale* een golvend koortsbeloop (*febris undulans*), waarbij de koortsp periode telkens twee tot drie dagen duurt. Een arts moet altijd alert zijn op de mogelijkheid van malaria als een patiënt zich meldt met dit koortsbeloop en een voorgeschiedenis heeft van een (recent) bezoek aan de tropen. De diagnose malaria wordt gesteld door de combinatie van

het klinische beeld en een bloedtest, waarbij in een dik druppelpreparaat microscopisch parasieten kunnen worden aangetoond.

Infectie met *Plasmodium falciparum* en *Plasmodium knowlesi* kan tot hoge koorts, stuip trekkingen (convulsies), bewusteloosheid (coma), shock en het overlijden voeren. Bij obductie ziet men gezwollen organen, met name de hersenen, lever en milt, met puntvormige bloedingen. Histopathologisch vallen gestuwde bloedvaatjes op met veel rode bloedcellen die beladen zijn met zwart malaria-pigment. In de hersenen komen vaak kleine stolsels met resten van uiteengevallen rode bloedcellen voor.

Commentaar

Het lukte al in de jaren vijftig van de twintigste eeuw om kippen tegen malaria te immuniseren met een mengsel van verschillende vormen van *Plasmodium gallinaceum*, een parasiet die malaria veroorzaakt in gevogelte. Het doel was om de overdracht van de parasiet naar de gastheer te blokkeren. In latere jaren slaagde men erin om zuivere antistoffen tegen oppervlakte-eiwitten van *Plasmodium falciparum* en *Plasmodium vivax* te bereiden, die deze overdracht in een laboratoriumtest, de zogenaamde 'standard membrane feeding assay' konden tegenhouden. Deze antilichamen zijn bruikbaar voor de passieve immunisatie van personen met een hoog besmettingsrisico. Malariapatiënten worden doorgaans behandeld met quinine en quinidine, die bij een ernstige vorm intraveneus worden toegediend.

SUMMARY

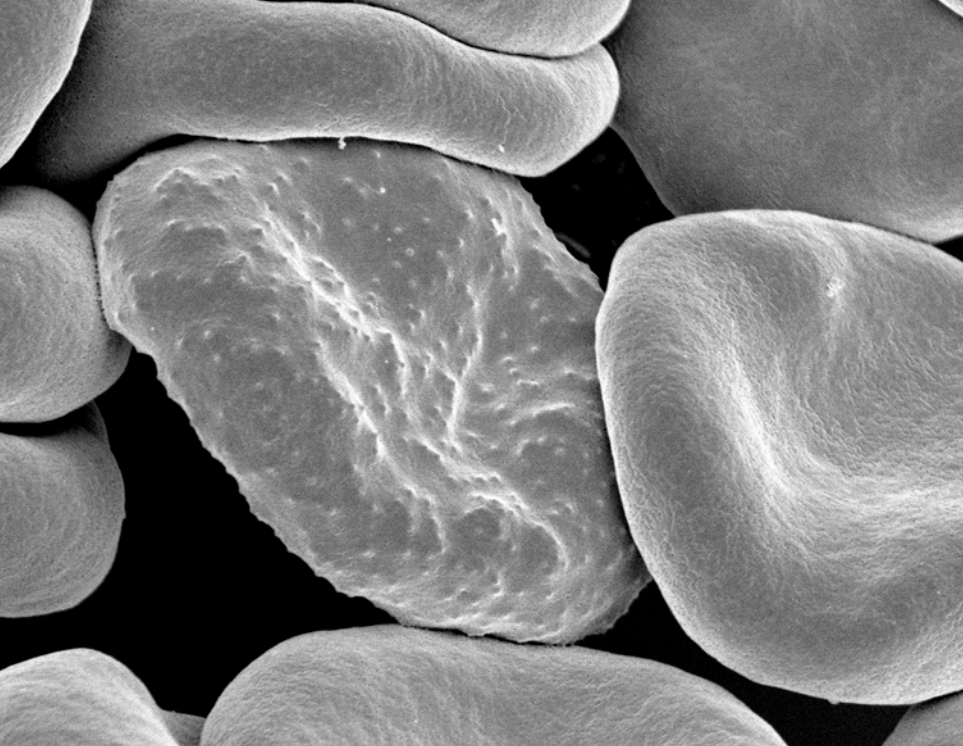
Malaria is an infectious disease caused by parasites of the genus *Plasmodium*, transmitted through the bite of female anophelid mosquitoes. *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium knowlesi* cause severe malaria with high fever, convulsions and shock, leading to considerable mortality. Infection with the other *Plasmodium* subtypes is characterized by a mild febrile disease with a typical undulating fever pattern. Diagnosis is made through microscopical examination of a drop of blood in order to demonstrate the parasites. Prevention is mainly undertaken by insect repellents and mosquito nets. Malaria patients are treated with quinine and hydroquinine. More recently, transmission-reducing interventions are being used, including vaccines that target antigens of the parasite and mosquito-stage antigens which interrupt malaria transmission. The ultimate goal is the elimination of malaria in malaria-endemic regions. Researchers from Nijmegen university have played an important role in clarifying various aspects of the disease.

Al sinds de jaren zestig van de vorige eeuw kent de universiteit van Nijmegen een traditie van onderzoek naar malaria, indertijd opgezet door de hoogleraar medische parasitologie Joep Meuwissen (1930-2006). Begin jaren tachtig van de vorige eeuw slaagden Meuwissen en Tivi Ponnudurai als eersten erin om met gekweekte malaria-parasieten afkomstig van de mens in het laboratorium muggen te infecteren. Dit bracht het Radboudumc faam en de betreffende stam NF54/3D7 werd gedurende lange tijd gebruikt als beroemdste en meest gebruikte malaria-parasiet.

De huidige Nijmeegse onderzoekers, de emeritus hoogleraar parasitologie Robert Sauerwein en de hoogleraar epidemiologie van tropische infectieziekten Teun Bou-sema zijn al jaren actief bij het bereiden en uittesten van vaccins tegen malaria. Het doel is om naast preventie van de ziekte en adequate behandeling van malariapatiënten de ziekte door middel van een effectief vaccinatiebeleid uit te roeien. De bekende bioloog en muggenonderzoeker Bart Knols, onder meer verbonden aan de Faculteit

der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica van de Radboud Universiteit, bestrijdt malaria op weer een heel andere manier: zijn onderzoek is er vooral op gericht de verantwoordelijke muggen te verhinderen te steken.

In de periode 2000-2014 werd het aantal ziektegevallen wereldwijd teruggedrongen maar de laatste jaren wordt in verscheidene Afrikaanse landen weer een toename gezien. In de herfst van 2021 heeft de WHO het gebruik van het malariavaccin Mosquirix aanbevolen voor kinderen in de Sub-Sahara en in andere gebieden waar veel malaria voorkomt. Dit vaccin werkt tegen *P. falciparum*, de malariaparasiet die het meest voorkomt in Afrika en de meest dodelijke vorm van malaria veroorzaakt. Het vaccin blijkt extra effectief te zijn in combinatie met een maandelijkse chemopreventie van sulfadoxine/pyrimethadine en amodiaquine.



Scanning elektronenmicroscopische opname van een met *Plasmodium falciparum* geïnfecteerde rode bloedcel waarin knopvormige afwijkingen zichtbaar zijn. Bron: Wikimedia Commons. Rick Fairhurst and Jordan Zuspann, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health.

Scanning electron micrograph of a *Plasmodium falciparum*-infected red blood cell, illustrating adhesion protein “knobs”. Source: Wikimedia Commons. Rick Fairhurst and Jordan Zuspann, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health.

Historische aspecten

Hippocrates beschreef reeds in de vierde eeuw v.Chr. het typische golvende koortsverloop dat bij malariapatiënten wordt gezien. De ziekte kwam echter al eerder voor, in de Egyptische oudheid. Aanwijzingen hiervoor kwamen uit immunologische tests van materiaal afkomstig uit mummies; bevestiging hiervan volgde met behulp van moleculair onderzoek.

De naam malaria is afgeleid van het Italiaanse *mala aria*, dat ‘slechte lucht’ betekent. Zij verwijst naar de lucht die in de moerassen heerste waar de ziekte in het begin van de twintigste eeuw in Europa nog voorkwam. Ook in Nederland kwam ‘moeraskoorts’ of ‘anderendaags koorts’ verspreid voor, met name in Noord-Holland. Het ging daarbij om de variant die veroorzaakt wordt door *Plasmodium vivax*. Het laatste geval van inheemse malaria werd in 1961 gesignaleerd. Sindsdien is malaria in Nederland uitsluitend een ‘importziekte’ van patiënten die in tropische gebieden zijn geweest.

Literatuur

- Ponnudurai T, Verhave JP, Meuwissen JH. Mosquito transmission of cultured *Plasmodium falciparum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1982; 76: 278-9.
- Nerlich A. Paleopathology and paleomicrobiology of malaria. *Microbiol Spectr.* 2016; 4.
- Sauerwein RW, Bousema T. Transmission blocking malaria vaccines: assays and candidates in clinical development. *Vaccine.* 2015; 33: 7476-82.
- Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: severe malaria. *Crit Care.* 2003; 7: 315-23.

Gekkekoeienziekte

(Bovine spongiform encephalopathy)

In 1992 werd Groot-Brittannië opgeschrikt door een snel optredende epidemie van een opvallende ziekte bij runderen. Ze werd gekkekoeienziekte genoemd, omdat de dieren als gevolg van een stoornis in hun evenwicht door hun poten zakten en vreemde bewegingen maakten. Nu eens gedroegen ze zich agressief, dan weer zonderden ze zich af en waren ze loom. Ze moesten vervolgens worden afgemaakt. Neuropathologisch onderzoek bracht sponsachtige veranderingen in het hersenweefsel aan het licht, zoals de wetenschappelijk benaming 'bovine spongiforme encephalopathie' (BSE) aangeeft. De ziekte trof honderdduizenden runderen, waarvan een groot deel door mensen was geconsumeerd, omdat veel besmette dieren waren geslacht voordat ze ziekteverschijnselen konden ontwikkelen.

De oorzaak van de ziekte is een infectie met een zogenaamd prion, een eiwitachtig ziekmakend deeltje. Het bleek dat de runderen besmet waren door het nuttigen van verontreinigd vleesmeel, afkomstig van schapen die aan scrapie leden, een bekende prionziekte. Dit vleesmeel werd alleen in Groot-Brittannië geproduceerd met veronachtzaming van internationale veiligheidseisen. De incubatietijd na het eten van het besmette vleesmeel bedraagt gemiddeld vijf jaar. De prionen bereiken vanuit de darm van het rund het centraal zenuwstelsel, mogelijk via zenuwbanen. Wanneer hersenextracten van deze dieren in de hersenen van andere dieren, zoals runderen, schapen en muizen, werden ingespoten ontstond na enige tijd een BSE-beeld. Hiermee stond de besmettelijkheid van de ziekte wel vast.

Rond 1994 begonnen enkele, met name jonge, mensen symptomen te vertonen van een ziekte die grote gelijkenis vertoonde met BSE. Het bleek te gaan om een variant van een bij oudere mensen voorkomende zeldzame prion-aandoening, namelijk de ziekte van Creutzfeldt-Jacob. Aangenomen werd dat de oorzaak van deze ziekte lag in het consumeren van vlees afkomstig van aan BSE lijdende runderen. Toen dit in 1996 werd onderkend, waren inmiddels tien patiënten overleden. Tot 2009 zijn in Groot-Brittannië honderdzevenenzestig mensen aan deze ziekte overleden, in andere landen zesenvestig, onder wie drie in Nederland. Na het optreden van de eerste verschijnselen is de ziekte binnen één tot twee jaar dodelijk.

De ziekte van Creutzfeldt-Jacob wordt onderverdeeld in een familiale (erfelijke), een infectieuze (epidemische) en een sporadische (niet-epidemische) vorm. De sporadische vorm komt het vaakst voor en treft vooral mensen rond het zestigste levensjaar. Wereldwijd treft de ziekte één tot twee per miljoen personen, zowel mannen als vrouwen. Het belangrijkste verschijnsel is een snel voortschrijdende dementie, die soms gepaard gaat met ongeordende coördinatiestoornissen van de skeletspieren. Door een verdere aftakeling leidt de ziekte binnen enkele jaren tot de dood. Het is moeilijk om de diagnose tijdens het leven te stellen, omdat het klinische beeld sterk lijkt op andere vormen van dementie met een snel beloop, zoals de ziekte van Pick. Bij obductie treft men echter de karakteristieke spongiforme degeneratie van de schors van de grote hersenen aan. Belangrijk voor het stellen van de diagnose is dat er geen tekenen van andere hersenziekten

SUMMARY

Bovine spongiform encephalopathy (BSE) and human Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) are among the most notable central nervous system degenerative disorders caused by prions. CJD may present as either a sporadic, a familial (genetic), or an infectious illness. Prions are transmissible particles that are devoid of nucleic acid and seem to be composed exclusively of a modified protein (PrP^{sc}). The normal, cellular prion protein (PrP^c) is converted into PrP^{sc} through a posttranslational process during which it acquires a high beta-sheet content. BSE is believed to result from cannibalistic industrial practices where prion-contaminated meat was irresponsibly processed into feed for livestock. Bovine prions may have been passed to humans, resulting in a variant form of Creutzfeldt-Jacob disease.

voorkomen. Slechts in vijftien procent van de gevallen ziet men bolvormige amyloïdafzettingen met een stekelig oppervlak in de kleine hersenen (Figuur).

Commentaar

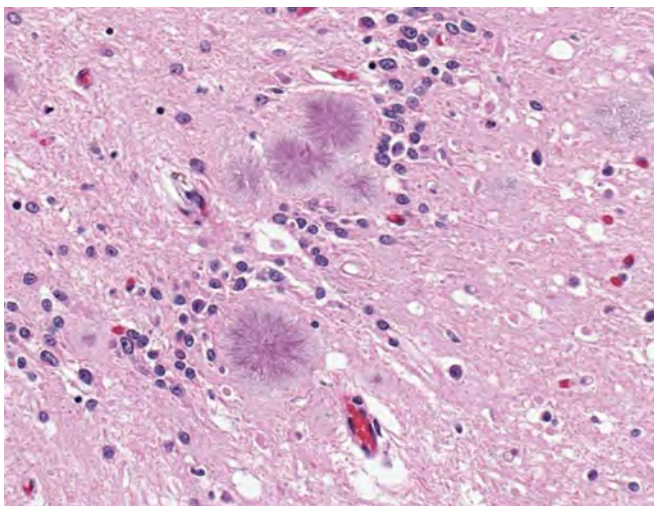
Prionziekten zijn een nieuwe klasse van neurodegeneratieve aandoeningen, die door de Amerikaanse biochemicus en neurowetenschapper Stanley Benjamin Prusiner (1942) rond 1982 werden ontdekt en daarna uitvoerig gekarakteriseerd. Voor dit opzienbarende werk ontving Prusiner in 1997 de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde. Hij definieerde een prion als een eiwitachtig infectieus deeltje (*proteinaceous infectious particle*), waarin als regel geen nucleïnezuren voorkomen. Het was in die tijd een geheel nieuwe gedachte dat eiwitdeeltjes zonder DNA of RNA besmettelijk konden zijn en de resultaten van Prusiner werden aanvankelijk dan ook met scepsis ontvangen – totdat er overtuigend wetenschappelijk bewijs op tafel kwam voor de priontheorie.

Een prion is een verkeerd gevouwen eiwit. PrP^c is het natuurlijk voorkomende cellulaire prioneiwit, en PrP^{sc} de ziekteverwekkende variant die bij scrapie voorkomt. Bij de omzetting van PrP^c naar PrP^{sc} treedt een verandering op

van de driedimensionale structuur van het eiwit, waarbij de hoeveelheid van de zogenaamde bèta helix toeneemt ten opzicht van de alfa helix. Binnen zenuwcellen leidt deze structuurverandering tot functieverlies en uiteindelijk degeneratie. Een plaatselijke ophoping van prionen is microscopisch zichtbaar als compacte, homogene lichaampjes (plaques) met bepaalde kleureigenschappen, die amyloïd worden genoemd. Bij andere ziekten, zoals de ziekte van Alzheimer, is er ook sprake van amyloïd, maar daar heeft deze een andere chemische samenstelling.

Bij de familiale vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob is een vijftal mutaties in het menselijke *PrP*-gen (*PRNP*) gevonden. Deze veroorzaken productie van PrP^{sc} met bijbehorende neuropathologische en klinische verschijnselen. De infectieuze vorm van de ziekte ontstaat door besmetting met menselijk materiaal dat met prionen is gecontamineerd, zoals hoornvlies (voor transplantatie) of hypofyse (voor de bereiding van groeihormoon). Bij deze vorm kan de incubatietijd uiteenlopen van vier tot dertig jaar.

Een definitieve diagnose van een prionziekte bij de mens kan volgens Prusiner en de Amerikaanse patholoog Stephen J. DeArmond gesteld worden als aan één van de



Microscopisch beeld van hersenweefsel met de aanwezigheid van typische amyloïde plaques in een patiënt met de ziekte van Creutzfeldt-Jacob. Bron: Wikimedia Commons. Public Health Image Library (PHIL) ID#: 10131.

Microscopical image of brain tissue with the presence of typical amyloid plaques found in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease. Source: Wikimedia Commons. Public Health Image Library (PHIL) ID#: 10131.

volgende vier criteria wordt voldaan: de aanwezigheid van PrP amyloïde plaques, de overdracht van de ziekte naar dieren, de aanwezigheid van PrP^{sc} (PrP *Creutzfeldt-Jacob Disease*) of de aanwezigheid van een pathogene *PRNP*-genmutatie. Recent heeft de onderzoeksgroep van Prusiner erop gewezen dat de familiale vormen van de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson, gezien de aanwezigheid van afwijkend gevouwen eiwitten, ook binnen het spectrum van prionziekten kunnen passen. Er is momenteel geen behandeling beschikbaar voor prionziekten. In experimentele klinische studies wordt de rol van monoclonale antistoffen tegen prionen onderzocht.

Historische aspecten

De door de Duitse neuroloog Hans Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) in 1920 gepubliceerde casus bleek later niet bij de naar hem en Jacob genoemde ziekte te passen. Zijn collega Alfons Maria Jakob (1884-1931) beschreef in 1921 een zeldzame vorm van dementie die wel goed overeenkomt. De ziekte van Gerstmann-Straussler-Scheinker is een in 1936 vastgestelde afwijking van de kleine hersenen

die gepaard gaat met ataxie (ongecoördineerde bewegingen) van de romp en de ledematen, en na een periode van zes tot tien jaar tot de dood leidt. In 1992 werd bij een andere zeldzame ziekte een mutatie van het *PrP*-gen ontdekt, die leidt tot een afwijking in de thalamus en klinisch tot slapeloosheid, verlies van zelfstandigheid en dementie. Vanwege de fatale afloop na enkele jaren wordt deze ziekte fatale familiale insomnia (FFI) genoemd. De genoemde drie aandoeningen worden, evenals kuru, tot de prionziekten gerekend.

Literatuur

- Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science*. 1997; 278: 245-51.
- Gool WA van, Hoogerwaard EM, Kuiper MA, Portegies P, Bolhuis PA. Prionziekten: een nieuwe klasse neurodegeneratieve aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1995; 139: 606-13.
- DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion Diseases. Review. *Am J Pathol*. 1995; 146: 785-811.
- Ayers JL, Paras NA, Prusiner SB. Expanding spectrum of prion diseases. Review. *Emerg Top Life Sci*. 2020; 4: 155-67.

Q-koorts

(Q fever)

In de eerste helft van 2007 vond in het noordoosten van de provincie Noord-Brabant een uitbraak plaats van een besmettelijke ziekte die gepaard ging met koorts. Er werden negenenvijftig gevallen geteld. Tevoren kwam de ziekte in beperkte mate voor bij geitenhouders en hun familie. De aandoening stond bekend als Q-koorts, een zoönose (van dieren afkomstige ziekte) afkomstig van zieke geiten en schapen. De alerte huisarts Alfons Olde Loohuis uit Herpen sloeg alarm toen hij in korte tijd een aantal van deze gevallen in zijn praktijk opmerkte, maar met zijn waarschuwing werd door de autoriteiten niet veel gedaan. In 2008 volgde in dezelfde regio een veel forsere uitbraak met meer dan duizend gevallen. Pas in de loop van 2009 besloot de overheid om alle besmette dieren te ruimen. Er was toen al sprake van een infectie die zich over een groot deel van Nederland had verspreid. In totaal werden vierduizend gevallen van Q-koorts geregistreerd, voor zover bekend de grootste uitbraak van Q-koorts ter wereld.

De infectie wordt veroorzaakt door de intracellulair levende, gramnegatieve bacterie *Coxiella burnetii* (Figuur). Deze bacterie kan lange tijd buiten de gastheer overleven en zelfs na jaren nog mensen besmetten. De ziekte komt over de gehele wereld voor bij verschillende diersoorten en kan na een incubatietijd van gemiddeld twintig dagen abortus bij zwangere dieren veroorzaken. Infectie van mensen vindt plaats door het inademen van stof uit stallen met besmette geiten en schapen. De uitbraak in Noord-Brabant kan verklaard worden door de hoge concentratie van geitenhouderijen in dit gebied, het hoge

aantal dieren per bedrijf en hun hoge dichtheid en de nabijheid ten opzichte van woonkernen. Daarbij kwam dat het weer uitzonderlijk droog en winderig was, waardoor de besmette stof kon overslaan op buurtbewoners.

Zo'n veertig procent van de besmette personen krijgt ziekteverschijnselen, die bestaan uit koorts, hevige hoofdpijn, koude rillingen, zweten, misselijkheid en braken. In een kwart van de gevallen gaat de patiënt hoesten en wordt benauwd als teken van longontsteking, die soms een ziekenhuisopname nodig maakt. Doorgaans treedt binnen één tot twee weken herstel op. In ongeveer vijf procent van de gevallen blijft de ziekte aanwezig (chronische Q-koorts) waarbij de patiënt ernstig vermoeid kan blijven. Ook kan een infectie van de hartkleppen optreden, die soms tot de dood leidt.

De diagnose wordt gesteld door een herhaald bloedonderzoek naar een vermeerdering van het aantal antilichamen tegen *Coxiella burnetii* of een reactie van bloedcellen tegen de bacterie. Dit vereist wel dat de arts zich realiseert dat Q-koorts een mogelijkheid is, anders kan deze gemakkelijk over het hoofd gezien worden. De ziekte reageert niet goed op de gebruikelijke antibiotica. Dat kan voor de behandelend arts een reden zijn om aan een ongewone ziekte als Q-koorts te denken. Q-koorts reageert gunstig op een kuur met een aantal zogenaamde tweedelijs antibiotica gedurende twee tot drie weken.

SUMMARY

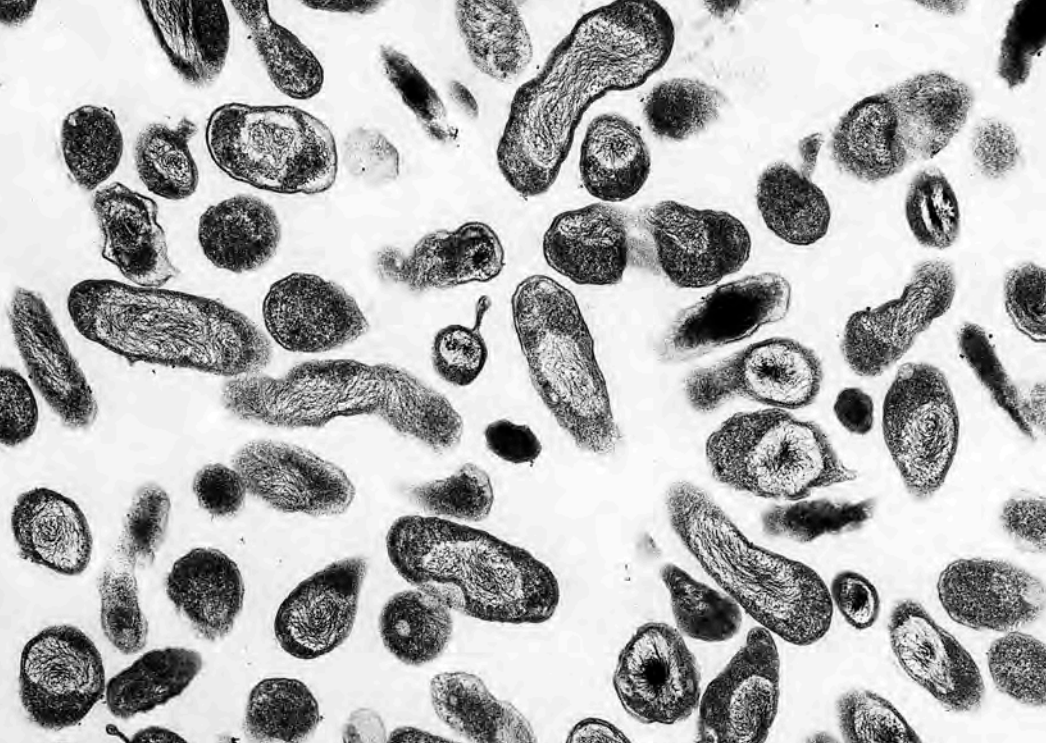
Coxiella burnetii is the agent of Q fever (or 'Query' fever, for its initially enigmatic character), a zoonosis first described in Australia in 1937. It concerns a strictly intracellular, gram-negative bacterium, that infects a wide range of animals, from arthropods to humans. Q fever is endemic in several countries, being present in dairy goats and dairy sheep. In the Netherlands, a big outbreak took place from 2007 to 2009 with a total number of 3,523 human cases. It was the largest in the world so far, and started in the north-east of the province of North Brabant where a large number of densely populated goats farms are present in proximity to villages. Of people infected about forty percent present with flu-like symptoms and in one-fourth of patients pneumonia occurs. In about five percent of the cases chronic Q fever develops, characterized by marked fatigue and in a few cases with infectious endocarditis. Death may occur in one percent of the cases. The diagnosis is made by serological assessment of specific antibodies in the blood. Q fever does not react well to the usual antibiotics and treatment with special antibiotics is needed. Because of its relative rareness it can easily be missed in the human field as well as in the veterinary field.

Commentaar

In het Radboudumc werd in 2008 het Expertisecentrum Q-koorts ingesteld waarin de afdelingen Interne geneeskunde en Eerstelijns geneeskunde onderzoek deden naar diagnostiek en gevolgen van acute en chronische Q-koorts en het Q-koortsvermoeidheidssyndroom. De sectie Infectieziekten van de afdeling Interne geneeskunde startte in 2011 met de Qure-studie, een onderzoek naar de beste behandeling van het Q-koortsvermoeidheidssyndroom. Het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's-Hertogenbosch richtte in 2009 een speciale polikliniek voor Q-koortspatiënten in om vanuit de opgedane ervaring gespecialiseerde hulp te kunnen bieden. Deze polikliniek voerde in 2014 in Herpen een bevolkingsonderzoek uit met behulp van bloedtesten om de blootstelling aan de infectie in kaart te brengen. Ook het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis in Nijmegen startte in 2012 met een polikliniek voor Q-koortspatiënten.

De nationale ombudsman Alex Brenninkmeijer concludeerde in 2012 in zijn rapport over de Q-koortsuitbraak, dat de overheid het vertrouwen van de burgers ernstig had geschaad. Er was onvoldoende aandacht voor voorlichting over het besmettingsgevaar en gezondheidsklachten werden pas laat of helemaal niet erkend. Oplossingen op maat bleven uit, evenals excuses. Kennelijk prevaleerden boerenbelangen boven die van de volksgezondheid. Uiteindelijk kwam de regering wel over de brug met een financiële tegemoetkoming voor Q-koortspatiënten.

Bijzonder om op te merken is nog dat de *Coxiella burnetii*-bacterie, die in droge vorm goed kan overleven, op de lijst staat van bioterreurwapens van het Amerikaanse *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) en het RIVM, hoewel maar veertig procent van de besmette personen ziek wordt. Het is opmerkelijk dat de sterfte aan Q-koorts in Nederland jaren na de uitbraak nog stijgt.



Elektronenmicroscopisch beeld van *Coxiella burnetii*-bacteriën met een duidelijke celwand. Bron: Wikimedia Commons. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Rocky Mountain Laboratories, NIH, Verenigde Staten. Electron microscopical image of *Coxiella burnetii* bacteria showing a prominent cell wall. Source: Wikimedia Commons. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Rocky Mountain Laboratories, NIH, USA.

Historische aspecten

De ziekte werd in 1935 voor het eerst beschreven door de Australische patholoog Edward Holbrook Derrick (1898-1976) bij medewerkers van een slachthuis te Brisbane, Queensland, Australië. Aangezien de oorzaak van de ziekte niet bekend was, werd deze '*query fever*' ('vraagtekenkoorts', Q-koorts) genoemd. De bacterie werd in 1937 voor het eerst geïsoleerd door de Australische viroloog Frank Macfarlane Burnet (1899-1985) en Mavis Freeman (1907-1992). Zij gebruikten daarvoor cavia's. Een jaar later isoleerden de Amerikaanse microbiologen Herald Rea Cox (1907-1986) en Gordon Davis (1889-1977) de verwekker uit teken, afkomstig uit Montana, in de Verenigde Staten. Kort daarna werd de bacterie *Coxiella burnetii* genoemd. Eerdere kleine uitbraken van Q-koorts vonden plaats in de Tweede Wereldoorlog, onder meer in 1941 bij de Duitse troepen in de Balkan ('*Balkangrippe*'), en in de Zwitserse Alpen in 1983.

Literatuur

- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev. 2017; 30: 115-90.
- Roest HJ, Tilburg JJHC, Hoek W van der, et al. The Q fever epidemic in the Netherlands: history, onset, response and reflection. Epidemiol Infect. 2011; 139: 1-12.

Candida-infectie

(Candida infection)

Schimmels leven doorgaans op en in de mens zonder schade aan te richten, als zogenaamde commensaal. Ze zijn echter opportunistisch en kunnen wanneer de afweer van de gastheer verzwakt is een chronische en soms zelfs een acute infectie veroorzaken. Dat geldt ook voor de schimmel *Candida*. De chronische *Candida*-infectie is oppervlakkig en beperkt zich tot de huid, slijmvliezen (zoals de mond of vagina bij de vrouw) of nagels. De acute *Candida*-infectie daarentegen is diep en treft de bloedbaan en inwendige organen, zoals longen of hersenen, en heeft een ernstig beloop met een gerede kans op overlijden van de patiënt. Bekende risicofactoren voor een *Candida*-infectie zijn een afweeronderdrukkende behandeling, zoals bij langdurige aanwezigheid van een katheter in een bloedvat, of een lange ziekenhuisopname. Sinds 2010 is door uitgebreid moleculair en genetisch wetenschappelijk onderzoek ontdekt dat bepaalde genen betrokken zijn bij de natuurlijke aangeboren afweer tegen *Candida*-infecties. Er blijkt enerzijds sprake van individuele verschillen (polymorfisme) in de opmaak van genen die samenhangen met bepaalde *Candida*-infecties, zoals de hardnekkige ontsteking van de vagina bij de vrouw (vulvovaginitis). Anderzijds kunnen mutaties in genen een autosomaal dominante, chronische *Candida*-infectie van de huid en slijmvliezen veroorzaken. De betrokken genen coderen namelijk voor signaalmoleculen gerelateerd aan de receptor voor interferon, dat belangrijk is voor de immunologische afweer. Bij dit onderzoek heeft de Nijmeegse hoogleraar en Spinozapremie-winnaar Mihai Netea (experimentele interne geneeskunde) samen met zijn collega's een belangrijke rol gespeeld.

Het meest voorkomende *Candida*-type bij de mens is '*Candida albicans*'. De naam is afgeleid van de Latijnse woorden *candidus* ('wit') en *albicans* ('wit wordend'); in feite is *Candida albicans* dus een pleonasme. Bij een chronische schimmelinfectie van de huid en de slijmvliezen ziet men vaak een wit beslag op een rode onderlaag. De patiënten klagen veelal over jeuk en/of pijn. De klinische diagnose schimmelinfectie kan worden gepreciseerd door cytologisch onderzoek van een uitstrijkje of histologisch onderzoek van een biopsie. Bij microscopisch onderzoek hiervan ziet men de voor *Candida* typische schimmelcellen en -draden en tevens ontstekingscellen, passend bij de infectie (Figuur). De behandeling bestaat in eerste instantie uit het plaatselijk aanbrengen van een antischimmelcrème, zoals clotrimazol. De infectie kan hardnekkig zijn, zodat vaak ook een algemene medicamenteuze behandeling moet worden toegepast. Een diepe schimmelinfectie, die gepaard gaat met ernstig ziek zijn en hoge koorts, wordt behandeld met hoge doses antischimmelmedicatie. Recent is een aantal werkzame antischimmelmiddelen ontwikkeld. Ondanks hun werkzaamheid blijft de kans op overlijden aan de infectie aanzienlijk, in de meeste gevallen omdat de afweer tegen de schimmels tekortschiet.

Commentaar

Bij de interactie tussen *Candida albicans* en het gastheerweefsel kan sprake zijn van zogenaamde kolonisatie, waarbij de schimmel oppervlakkig blijft en geen noemenswaardige schade veroorzaakt. Maar ook indringing (invasie) van de schimmel in het weefsel kan optreden, met een ernstige infectie tot gevolg. Wetenschappelijk onderzoek

SUMMARY

Candida species such as *Candida albicans* are a genus of yeasts that, under normal circumstances, are non-pathogenic commensal microorganisms in humans. However, they are predominant opportunistic fungal pathogens, and cause superficial and invasive infection in immunocompromised individuals resulting in significant morbidity and mortality. Risk factors for *Candida* infections include immunosuppressive therapy, mucosal damage, the presence of indwelling catheters, and prolonged hospitalization. However, mucocutaneous or systemic candidiasis often cannot be explained by just these risk factors while on the other hand not all individuals with these risk factors develop *Candida* infections. Therefore, it is thought that genetic factors in addition to these risk factors must play a critical role in the pathogenesis of *Candida* infections. Recently, several genes that impair antifungal immunity have been found to predispose to chronic mucocutaneous candidiasis and invasive candidiasis. In addition, common polymorphisms in genes involved in antifungal immunity have also been linked to different types of *Candida* infection, such as recurrent vulvovaginal candidiasis. These findings may help clinicians to design novel immunotherapeutic approaches.

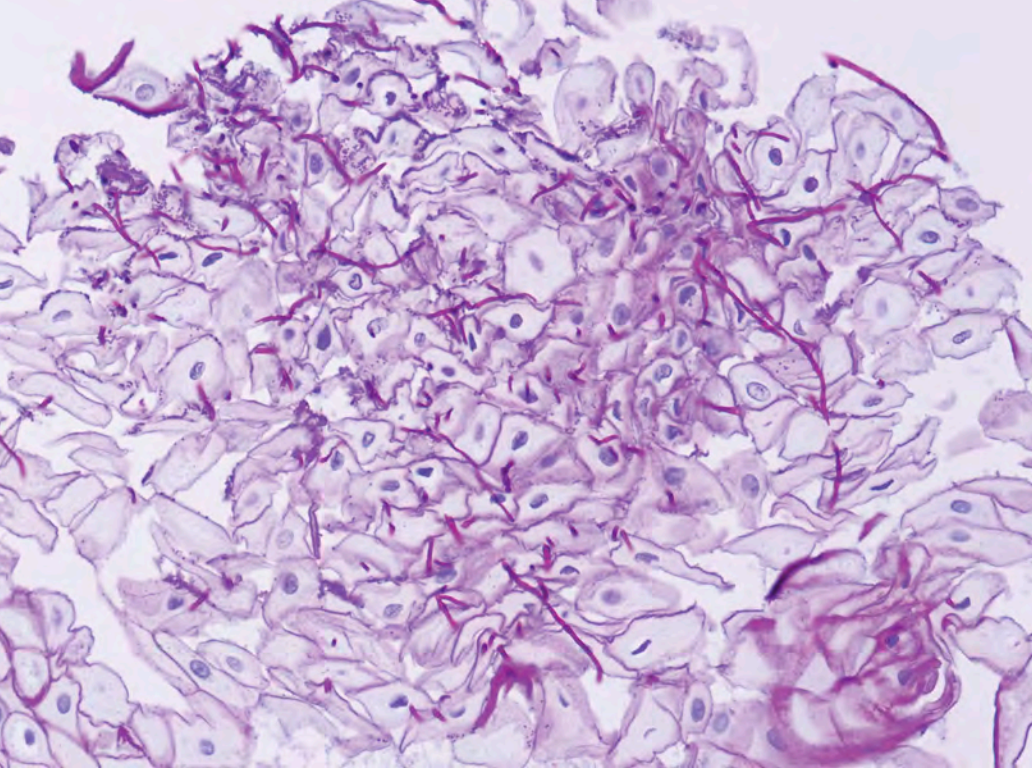
in de afgelopen twintig jaar, onder meer door de groep van Mihai Netea, heeft de moleculaire eigenschappen van de schimmelcellen en -draden die betrokken zijn bij deze interactie, in kaart gebracht. Tevens is nieuw licht geworpen op de verschillende immunologische mechanismen die reageren op koloniserende of invasieve *Candida albicans*. Deze nieuwe inzichten bieden de mogelijkheid om de schimmelinfecties met aanvullende immuuntherapie te behandelen. Dat is een belangrijke stap vooruit, omdat antischimmelmiddelen resistentie kunnen oproepen en omdat ondanks de nieuwe antischimmelmiddelen de infecties niet zelden dodelijk zijn.

Historische aspecten

De Duitse hoogleraar chirurgie Bernhard von Langenbeck (1810-1887) wees er in 1839 op dat een schimmel een infectie van het mond-, keel- en slokdarmslijmvlies kan veroorzaken. In de loop van de jaren valt er een toename

van schimmelinfecties bij de mens te bespeuren en ook het aantal schimmelsoorten dat infecties bij de mens veroorzaakt neemt toe. Schimmels, die opportunistische verwekkers zijn, lijken door verschillende factoren meer kans te krijgen om een infectie te veroorzaken.

Schimmels kunnen ook een bacteriedodend effect hebben. Dit ontdekte de Schotse arts-microbioloog Alexander Fleming (1881-1955) in 1928 bij toeval toen een bacteriekweek verontreinigd was met een bepaalde schimmel. In de buurt van deze schimmel groeiden geen bacteriën. Het filtraat van de schimmel bleek vervolgens verschillende soorten bacteriën te doden en werkte dus als een antibioticum. In een wetenschappelijke publicatie uit 1929 noemde Fleming de werkzame stof 'penicilline', naar de schimmel *Penicillium*. Een dergelijke toevallige ontdekking wordt wel als serendipiteit geduid. Nadat de stof in 1940 door de Britse chemici Ernst Boris Chain (1906-1979)



Cytologisch uitstrijkpreparaat met een PAS-positieve schimmeldraden (paars) tussen dekcellen van het slijmvlies van de slokdarm, passend bij een *Candida albicans* infectie. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0

Cytological smear from a *Candida albicans* esophageal infection showing PAS-positive (purple) hyphae amidst squamous epithelial cells. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0

en Howard Florey (1898-1968) was geïsoleerd, kon deze als geneesmiddel worden toegepast. Fleming, Chain en Florey ontvingen in 1945 de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde voor hun baanbrekende werk. Opmerkelijk is dat Fleming in die tijd reeds wees op het probleem van resistentie tegen antibiotica.

Literatuur

Gow NAR, Veerdonk FL van de, Brown AJP, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 10: 112-22.

Wang X, Veerdonk FL van de, Netea MG. Basic genetics and immunology of *Candida* infections. *Infect Dis N Am.* 2016; 30: 85-102.

Davidson L, Netea MG, Kullberg BJ. Patient susceptibility to candidiasis – a potential for adjunctive immunotherapy. *J Fungi.* 2018; 4: 9.

Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *Head Neck Pathol.* 2019; 13: 25-32.

Netea MG, Gow NA, Munro CA, Bates S en 23 andere auteurs waaronder JW van der Meer en BJ Kullberg. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1642-50.

Zikakoorts

(Zika fever)

Zoals we eerder zagen bij de Spaanse griep, poliomyelitis en ebola kunnen virusinfecties een heel wisselend beloop hebben, variërend van de vaak dodelijke afloop bij ebola tot een mild beloop bij gewone griep. Het zika-virus leidt tot een milde ziekte bij volwassenen, zikakoorts genoemd. Dit ziektebeeld kwam in 2015 en 2016 volop in de belangstelling te staan door een grote uitbraak in Brazilië met een pandemische uitbreiding naar andere Zuid- en Midden-Amerikaanse landen en landen in Oceanië. Bovendien veroorzaakte de ziekte als ze zwangere vrouwen trof opvallende afwijkingen bij hun kinderen, te weten microcefalie (te kleine schedel) bij pasgeborenen, en ontsteking van hersenvliezen, hersenen en/of ruggenmerg bij kleine kinderen. Om deze redenen verklaarde de WHO de bijkomende afwijkingen in 2016 tot een *Public health emergency of international concern*. De ziekte werd eind 2015 vanuit Suriname naar Nederland geïmporteerd. Ook in Curaçao deden zich enkele gevallen voor.

Het zikavirus behoort tot de soort van de Flavi-virussen, die uit RNA en kapselbestanddelen bestaan. De overbrenging op de mens geschiedt door vrouwelijke steekmuggen van de soort *Aedes*, met name *Aedes aegypti* en *Aedes albopictus*. Er kan ook mens-op-mens besmetting plaatsvinden, gedurende de zwangerschap van de moeder naar het ongeboren kind, en na de geboorte via borstvoeding, en later door middel van seksueel contact of bloedtransfusie. De incubatieperiode bedraagt vier tot tien dagen. Van de besmette personen wordt slechts twintig tot vijftientwintig procent ziek, doorgaans met griepachtige verschijnselen zoals lichte koorts, huiduitslag, bindvliesontsteking van

de ogen en gewrichtspijnen. Een zika-infectie tijdens de zwangerschap kan niet alleen leiden tot microcefalie (Figuur), maar ook tot andere aangeboren afwijkingen, overlijden in de baarmoeder of vroeggeboorte. Bij volwassenen kan ontsteking van het zenuwstelsel optreden, die onder meer tot uiting komt als het syndroom van Guillain-Barré. Daarbij worden uittredende zenuwwortels aangetast, resulterend in slappe verlamming en verlies van reflexen van de ledematen, romp en aangezicht.

De diagnose wordt gesteld door een combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek en een moleculaire test, en een RT-PCR-test van bloed, urine of speeksel op zika-RNA. Het is voor de arts raadzaam om andere virusinfecties met een overeenkomstig ziektebeeld, zoals dengue (knokkelkoorts) of chikungunya uit te sluiten door middel van een serologische test. Er bestaat geen specifieke behandeling van zikakoorts. Het is verstandig om preventieve maatregelen te treffen ter voorkoming van besmetting, bijvoorbeeld het tijdelijk stoppen of verminderen van reizen.

Commentaar

Is de relatie tussen zikakoorts en de begeleidende verschijnselen oorzakelijk of toevallig? Duidelijke aanwijzingen voor een samenhang kwamen uit een opvallende stijging van het aantal gevallen van microcefalie in september 2015 in Brazilië: tussen november 2015 en juli 2016 ruim achtduizend gevallen. Dit werd bevestigd door een vergelijkende studie in Frans-Polynesië en een latere soortgelijke studie in Brazilië. Direct bewijs voor een oor-

SUMMARY

Zika virus, a mosquito-borne positive-stranded RNA of the genus Flavivirus, has caused an unusually large-scale outbreak in the Americas. Historically, Zika virus spread eastward from equatorial Africa and Asia to the Pacific Islands during the late 2000s to early 2010s, invaded the Caribbean and Central and South America in 2015, and reached North America in 2016. Although Zika virus infection mostly causes no symptoms or only a mild self-limiting disease, it has been linked to a rising number of severe neurological diseases, such as microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Since there are no vaccines or antiviral therapies against this pathogen Zika virus infection poses a serious threat to public health around the globe.

zakelijk verband kwam uit het aantonen van zika-RNA of -eiwit in vruchtwater en weefsels van ongeboren kinderen met microcefalie. Ook de aanwezigheid van specifieke antistoffen tegen het zikavirus in bloed en/of hersenvloeistof wijst op een oorzakelijk verband. Weefselkweekstudies hebben laten zien dat het zikavirus hersencellen, met name onrijpe vormen, kan infecteren en tot celdood aanzet. Dit celverlies zou het ontstaan van microcefalie kunnen verklaren.

Het Guillain-Barré syndroom wordt gezien als een zogenaamde auto-immuunziekte, waarbij de antistoffen die het lichaam maakt tegen het zikavirus de eigen zenuwwortels uit het ruggenmerg aanvallen en beschadigen. Dit syndroom komt twintigmaal zo vaak voor bij patiënten die zikakoorts hebben gehad als bij controlepersonen. Vaak worden bij patiënten met het Guillain-Barré syndroom specifieke antistoffen tegen het zikavirus gevonden, hetgeen een oorzakelijk verband suggereert.

Historische aspecten

Het virus werd in 1947 voor het eerst geïdentificeerd bij een resusaap in het Zikawoud in Oeganda – vandaar de naam. In 1952 werd de eerste infectie bij de mens beschreven. Er ontstonden twee verschillende viruslijnen, de Afrikaanse en de Aziatische, die voor verschillende kleine uitbraken zorgden. De Aziatische lijn was verantwoordelijk voor de uitbraken op het eiland Yap in de Stille Oceaan in 2007, op de Cook-eilanden en in Frans Polynesië in 2013 en 2014, en daarna op Paaseiland en in Brazilië.

Literatuur

- Eijse KJ von, Schinkel J, Kerkhof JHCT van den, et al. Import van zikavirus-infectie in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk. 2016; 160: D153.
- Song B-H, Yun S-I, Woolley M, Lee Y-M. Zika virus: history, epidemiology, transmission, and clinical presentation. J Neuroimmunol. 2017; 308: 50-64.



Moeder en kindje met microcefalie, ontstaan door een zika-infectie. Bron: Wikimedia Commons. Felipe Fittipaldi / Wellcome Photography Prize 2019. Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0.

Mother with child showing microcephaly due to zika virus infection. Source: Wikimedia Commons. Felipe Fittipaldi / Wellcome Photography Prize 2019. Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0.

COVID-19

(COVID-19)

'COVID' is een verkorting van *Corona Virus Disease*; het getal 19 verwijst naar 2019, het jaar waarin de ziekte zich openbaarde. De term COVID-19 werd in februari 2020 geïntroduceerd door de WHO. Men wilde af van de gewoonte om een nieuwe ziekte te vernoemen naar het gebied waar deze zich voor het eerst voordeed om zulke gebieden niet een onnodig negatief imago te bezorgen. De eerste gedocumenteerde COVID-19-uitbraak had in december 2019 plaats in de stad Wuhan (oostelijk China) en de klinische bevindingen van de eerste 41 gevallen werden door de arts C. Wang en collega's in januari 2020 gepubliceerd. Het is schrijnend dat de artsen die alarm sloegen over de ernstige ziekte in Wuhan vanwege deze ongemakkelijke boodschap eerst door de Chinese autoriteiten werden terechtgewezen. De ziekte verspreidde zich in januari 2020 naar andere Chinese provincies, waarschijnlijk als gevolg van het massale binnenlandse reisverkeer voor het nieuwjaarsfeest. Op 30 januari 2020 verklaarde de WHO de coronavirusinfectie tot een *Public Health Emergency of International Concern*. Het duurde niet lang tot de ziekte per vliegtuig naar Europa en de Verenigde Staten oversprong en vervolgens alle landen van de wereld trof. Vanaf dat moment was er sprake van een pandemie van ongekende omvang. In juli 2022 schatte de WHO dat er wereldwijd zo'n 560 miljoen personen besmet waren of besmet waren geweest en dat er bijna zes en een half miljoen doden te betreuren vielen. In diezelfde maand telde Nederland volgens opgave van de stichting Nationale Intensive Care Evaluatie zo'n 3,1 miljoen bevestigde besmettingen, hetgeen resulteerde in zo'n 102.000 ziekenhuisopnames en ongeveer 23.000 bevestigde sterf-

gevallen. De pandemie verliep rampzalig in het Verenigd Koninkrijk en in de Verenigde Staten met respectievelijk tienduizenden en honderdduizenden sterfgevallen, om nog maar te zwijgen over India en Brazilië. Inmiddels heeft COVID-19 in veel landen tot meerdere infectiegolven geleid. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) volgt de verspreiding van COVID-19 in Nederland op de voet. Via een samenwerking tussen artsen, laboratoria en de GGD wordt informatie verzameld over personen met een positieve virustestuitslag.

COVID-19 wordt veroorzaakt door het SARS-CoV-2 virus. SARS staat voor *Severe Acute Respiratory Syndrome*, een beschrijvende term voor een heftige en plotseling optredende longaandoening met tekortschieten van de ademhaling. De genetische code van het virus was al op 7 januari 2020 door de Chinese onderzoekers A. Wu en collega's ontrafeld, waardoor het mogelijk was om een moleculaire test te ontwerpen en operationeel te maken. Ook kon men beginnen met het ontwikkelen van een vaccin. Een coronavirus bestaat uit een kern van RNA omgeven door een eiwitmantel die bezet is met uitsteeksels die als een krans zijn gerangschikt. Daaraan ontleent het virus zijn naam: het Latijnse woord *corona* betekent 'krans'. Er bestaan inmiddels vijf door een mutatie ontstane varianten van het virus die door de WHO als 'zorgelijk' worden aangemerkt: *alfa*, *bèta*, *gamma*, *delta* en *omikron*. Die varianten worden onder meer gekenmerkt door een toegenomen besmettelijkheid en/of ziekmakendheid ten opzichte van het oorspronkelijke, in Wuhan opgedoken virus.

SUMMARY

COVID-19 (Coronavirus disease) is a contagious disease caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2). The first documented case was identified in Wuhan, China, in December 2019. The disease has subsequently spread worldwide, leading to an ongoing pandemic of considerable impact. The average incubation period is five days. Symptoms of COVID-19 often include fever, cough, headache, fatigue, breathing difficulties, and, less often, loss of taste and smell. About one-third of people infected do not develop noticeable symptoms. Of the people that get ill, the large majority develops mild to moderate symptoms, while about fifteen percent of the cases develop severe symptoms (e.g. shortness of breath) and five percent suffer from critical symptoms (e.g. respiratory failure), that may herald death. Older people are at higher risk of developing severe symptoms.

SARS-CoV-2 transmits from person to person by breathing in of air contaminated by droplets and small airborne particles. The risk of breathing these is highest when people are in close proximity. People remain contagious for up to twenty days. The standard testing method is detection of the virus' nucleic acid by real-time PCR or RT-LAMP from a nasopharyngeal swab. Preventive measures include physical or social distancing, ventilation of indoor spaces, covering coughs and sneezes, regular hand washing, and use of face masks. Medical treatment is symptomatic and includes application of oxygen, inhibition of inflammation by corticosteroids, and when indicated, anti-coagulation. Recently an anti-viral drug, Molnupiravir, has been released for treatment of COVID-19 patients. Several anti-SARS-CoV-2 vaccines have been developed and approved by various countries, the most effective being the BioNTech/Pfizer and Moderna vaccines. Mass vaccination campaigns have been executed with good results. Booster vaccinations are currently being offered to maintain resistance.

Het virus is afkomstig van bepaalde vleermuizen in Zuidoost-Azië die als 'reservoir' dienden. Via een tussen-gastheer, een palmmarter, kwam het op wildmarkten in China terecht, die zich kenmerken door onhygiënische toestanden en grote drukte. Bezoekers werden daar besmet en besmetten op hun beurt andere mensen. De overdracht van mens op mens geschiedt via druppeltjes en aerosolen die door hoesten, niezen en luid spreken van de besmettende persoon in de bovenste luchtwegen van de ontvanger terecht komen en vandaar in de longen. De incubatietijd bedraagt gemiddeld vijf dagen. Het

SARS-CoV-2 infecteert menselijke cellen door gebruik te maken van het op de uitsteeksels gelegen S-eiwit dat het menselijke enzym TMPRSS-2 activeert en binding aan de zogenaamde ACE-2-receptor mogelijk maakt, waardoor het virus de cel kan binnenkomen. Deze receptor ligt op het buitenoppervlak van dekcellen in de bovenste en onderste luchtwegen, en ook op dekcellen van andere holle organen zoals de darmen. Ook komt deze op vetcellen voor. Het virus vermeerderd zich in de aangedane cellen, die afsterven waardoor een ontsteking wordt opgeroepen. Een derde van de besmette personen wordt

niet ziek; van degenen die wel ziek worden krijgt tachtig procent lichte tot matige verschijnselen. Vijf procent krijgt ernstige ziekteverschijnselen, die ziekenhuisopname en soms doorverwijzing naar een intensive-careafdeling nodig maken. Zij lopen een aanzienlijke kans om te overlijden. Risicofactoren voor een ernstig beloop zijn onder meer een verminderde afweer (zoals bij niertransplantatiepatiënten), obesitas (veel vetcellen), suikerziekte, hoge bloeddruk en een reeds aanwezig longlijden. Kinderen worden minder ziek dan volwassenen en zijn minder in staat het virus door te geven, al neemt de besmettelijkheid van kinderen toe met de leeftijd. Oudere mensen hebben een duidelijk verhoogde kans om aan COVID-19 te overlijden, bij tachtig-plussers zelfs in tien tot vijftien procent van de geïnfecteerde gevallen.

Veel voorkomende ziekteverschijnselen zijn koorts en droge hoest. Bij ongeveer een derde van de patiënten ziet men vermoeidheid, opgeven van sputum en kortademigheid. Verlies van reuk en smaak kwam bij de eerdere coronavarianten regelmatig voor, bij de omikron-variant echter veel minder vaak. De ernst van de ziekte wordt bepaald door de uitgebreidheid van de virale infectie met bijbehorende ontsteking, maar ook door de immunologische reactie met productie van cytokines (signaalmoleculen), waarbij zelfs een cytokinestorm kan optreden: een overmatige productie van cytokinen die orgaanfalen en de dood ten gevolg kan hebben. Tevens kan er bloedstolling in beschadigde bloedvaten ontstaan waarbij de stolsels naar de longen versleept kunnen worden (longembolie). Dat kan leiden tot longfalen en overlijden. Door de onbekendheid met het ziektebeeld en de mogelijke complicaties en het ontbreken van specifieke behandelopties zijn er in het begin van de pandemie relatief veel patiënten overleden.

De diagnose wordt gesteld op het klinische beeld, het radiologische aspect met uitgebreide, onscherp begrensde, matglasachtige veranderingen in de longen (Figuur) en een specifieke moleculaire test op materiaal afgenomen uit de neuskeelholte. Pathologisch onderzoek van de longen bij obductie laat een uitgebreide longontsteking zien met een rondkernig ontstekingsinfiltraat, zwelling van epitheel- en endotheelcellen en een sterke vochtophoping. Ook komen stolsels in verschillende typen bloedvaten voor, ook in de longen. Na enige weken kan verbindweefseling van het longweefsel optreden. Deze uitgebreide afwijkingen kunnen het overlijden aan longfalen verklaren. Er kunnen zich echter ook in andere organen ziekelijke veranderingen voordoen, zoals het hart en de hersenen. Hierdoor kan multi-orgaanfalen ontstaan dat tot de dood kan leiden. Het is inmiddels gebleken dat één op de acht COVID-19-patiënten langer dan drie maanden klachten houdt. Deze bestaan veelal uit extreme moeheid, cognitieve problemen en kortademigheid en kunnen tot langdurige invaliditeit leiden. Men spreekt dan van *Long COVID* ofwel: 'langdurige COVID', tegenwoordig post-COVID-syndroom genoemd. Aangezien met name veel zorgverleners werden getroffen, heeft het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten het post-COVID-syndroom in januari 2022 officieel erkend als beroepsziekte. Over de ontstaanswijze van het syndroom is wetenschappelijk onderzoek gaande.

De behandeling van COVID-19 is in de regel symptomatisch. Bij lichte gevallen volstaan reguliere ontstekingsremmers. Bij ernstige gevallen worden zuurstof en eventueel kunstmatige beademing op de intensive care ingezet. Tevens worden corticosteroïden toegediend om de algehele ontstekingsverschijnselen te dempen en antistolling tegen het optreden van trombose. Ook dient men antistoffen tegen het virus toe. Het antivirale middel

Remdesivir en het antimalariamiddel chloroquine bleken na aanvankelijk hoopgevendende berichten niet effectief te zijn. Eind 2020 kwamen effectieve en veilige vaccins ter beschikking, waarmee in verschillende westerse landen grootschalige campagnes werden gestart.

In Nederland worden vaccinaties uitsluitend op basis van vrijwilligheid toegediend. Het RIVM zorgt voor opslag, vervoer en distributie van de vaccins en registreert alle vaccinaties. De vaccinatie bestaat uit een basisserie van twee prikken (BioNTech/Pfizer, Moderna of Novavax) of één prik (Janssen). Vanaf drie maanden hierna is een zogenaamde boosterprik beschikbaar, die na een periode van nog eens drie maanden herhaald kan worden. De vaccinatie wordt eerst aan risicogroepen (personen ouder dan 70 jaar en chronisch zieken) verstrekt. In zeldzame gevallen zijn ernstige bijwerkingen van de vaccinatie beschreven, zoals een ontsteking van de hartspeer. In Nederland worden bijwerkingen gemeld bij het Bijwerkingencentrum Lareb. Daar worden ze geanalyseerd. De resultaten worden afgestemd met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en het RIVM. Alle meldingen worden door Lareb doorgestuurd naar de databank van het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA).

Al vanaf het begin van de pandemie nam de overheid beperkende en preventieve maatregelen. Zij deed dat doorgaans op advies van het zogenaamde *Outbreak Management Team* (OMT), een vaste groep van Nederlandse medische en biologische deskundigen. De basismaatregelen bestonden uit het houden van afstand (anderhalve meter), het vermijden van drukte, het regelmatig handenwassen, het hoesten en niezen in de binnenkant van de elleboog, het dragen van gezichtsmaskers en het thuis testen en thuisblijven bij klachten. Daarnaast besloot de overheid tot het sluiten van verschillende sec-

toren (horeca, winkels, cultuur, evenementen, sport) en zelfs tot een avondklok. Ook scholen en instellingen voor hoger onderwijs zijn meerdere malen gesloten geweest. Deze algemene maatregelen berokkenen ernstige schade aan de economie (die deels gecompenseerd werd met financiële steunpakketten door de overheid) en veroorzaakte bij scholieren en studenten leerachterstanden en psychosociale problemen. Om die reden worden deze groepen sindsdien zoveel mogelijk ontzien. De zomergolf aan besmettingen in 2022 werd veroorzaakt door de omikronvariant, die weliswaar duidelijk besmettelijker is dan de eerdere varianten maar doorgaans gepaard gaat met een mild ziektebeloop. Daarom konden de algemene maatregelen wordt ingetrokken. Het maatschappelijk nadelige effect dat hierbij optrad was de relatief grote uitval van beroepskrachten, ook in de zorg.

Commentaar

Van de ontwikkelde vaccins tegen het SARS-CoV-2 waren die van de firma's BioNTech/Pfizer en Moderna het meest succesvol in termen van effectiviteit en veiligheid. Beide vaccins kwamen voort uit de RNA-technologie, waarmee de genetische code van het virus na injectie in de ontvanger tot eiwitten wordt vertaald en de vorming van specifieke antilichamen en T-cellen in gang wordt gezet. Ernstige bijwerkingen van de vaccinatie zijn uiterst zeldzaam gebleken. Alvorens tot een landelijke vaccinatie over te gaan wachtte de overheid adviezen af van de *European Medicines Agency*, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG, de nationale geneesmiddelenautoriteit) en de Gezondheidsraad. Deze adviezen betreffen ook de specifieke leeftijdsgroepen waarvoor een vaccin geschikt en veilig wordt geacht. Het vaccin, dat met een interval van ongeveer een maand tweemaal wordt toegediend, blijkt heel goed te beschermen tegen een ernstige infectie, ziekenhuisopname en overlijden. Tegen het einde van 2021

was in Nederland bijna negentig procent van de bevolking gevaccineerd, maar dit heeft een vierde besmettingsgolf niet kunnen voorkomen. Aangezien de immuniteit zes tot negen maanden na de vaccinatie afzwakt is men, alweer na advies van de Gezondheidsraad begin 2022, overgegaan tot het adviseren en aanbieden van een derde injectie ('booster') aan risicogroepen en daarna aan de rest van de bevolking. Men hoopt de impact van het coronavirus op de volksgezondheid maximaal te beperken door ernstige ziekte en ziekenhuisopname zoveel mogelijk te voorkomen. Het staat echter vast dat SARS-CoV-2 zal blijven rondwaren, net zoals het griepvirus. Een blijvende monitoring en periodieke vaccinaties, vooral van de eerder genoemde risicogroepen, zullen nodig blijven.

Eind 2021 kwam de Molnupiravir-pil op de markt, een door de farmaceutische industrie ontwikkeld antivirumiddel. Hiermee kunnen personen met verhoogd risico op ernstige complicaties door COVID-19 worden behandeld om te voorkomen dat zij ernstig ziek worden of overlijden. Het CBG heeft de pil inmiddels al goedgekeurd. Een ander, onder voorwaarden goedgekeurd antiviraal geneesmiddel is Remdesivir. Deze virusremmers verlagen het risico op ziekenhuisopname of sterfte. Het corticosteroid Dexamethason en bepaalde cytokineremmers worden ingezet om de ontstekingsverschijnselen bij ernstig zieke COVID-19-patiënten te dempen.

De Nijmeegse hoogleraar Experimentele interne geneeskunde Mihai Netea initieerde klinisch wetenschappelijk onderzoek naar onder meer de mogelijke rol van het Bacillus Calmette-Guérin-vaccin (BCG, het vaccin tegen tuberculose) bij het verhogen van de afweer tegen COVID-19. Andreas Voss, hoogleraar infectiepreventie (inmiddels vertrokken naar het UMC Groningen), was lid van het OMT en in deze functie betrokken bij onder meer zogenaamde



Radiologisch beeld van de thorax van een COVID-19 patiënt met uitgebreide 'matglasachtige' veranderingen van beide longen. Bron: Monique Brink. Afdeling Beeldvorming, sectie Radiologie, Radboudumc. [Radiological appearance of the thorax from a COVID-19 affected patient showing extensive ground glass-like changes of both lungs. Source: Monique Brink. Department of Imaging, section Radiology, Radboudumc.](#)

field lab-experimenten om na te gaan onder welke gecontroleerde condities bijeenkomsten van enige omvang op een verantwoorde wijze konden plaatsvinden. Alma Tostmann, infectie-epidemioloog van de afdeling Medische microbiologie, en internist-infectioloog Chantal Bleeker,

hoogleraar uitbraken van infectieziekten, brachten hun deskundigheid regelmatig in bij actualiteitenprogramma's in de media. De Nijmeegse hoogleraar infectieziekten Bart-Jan Kullberg verwoordde als voorzitter van de Gezondheidsraad de door de Raad uitgebrachte adviezen.

Historische aspecten

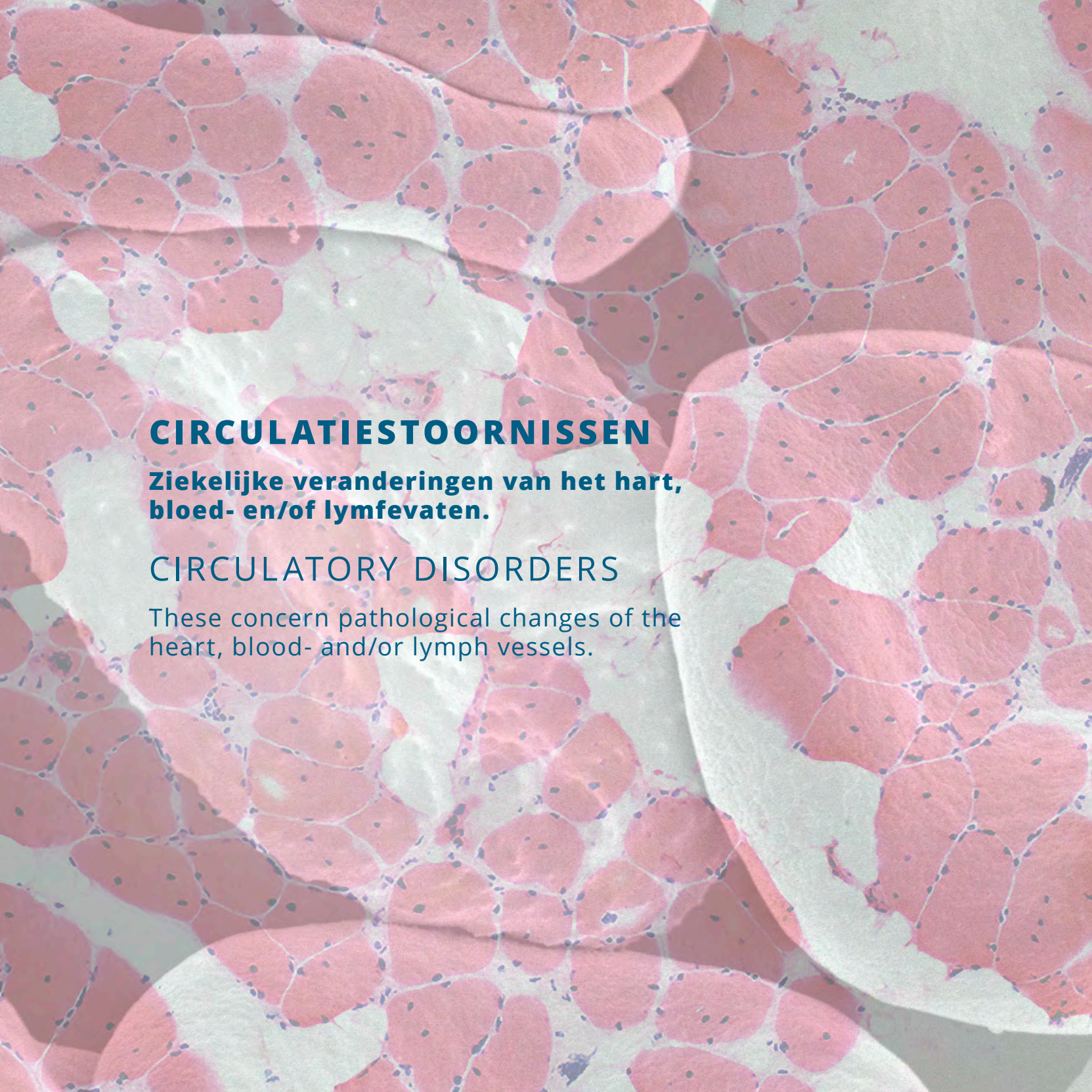
Het SARS-CoV-2 is nauw verwant aan het oorspronkelijke SARS-CoV, dat in februari 2003 een epidemie had veroorzaakt in China, Hongkong en Canada. De WHO bestempelde dit *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) kort daarna als 'een wereldwijde bedreiging voor de volksgezondheid', gezien de mate van besmettelijkheid en dodelijkheid. De ziekte maakte veel slachtoffers onder ziekenhuismedewerkers, die met name besmet raakten bij het onbeschermd intuberen van SARS-patiënten. Wetenschappelijk onderzoek bracht aan het licht dat de verwekker een coronavirus was, dat de onderzoekers SARS-CoV noemden. Uit verder speurwerk bleek dat het virus afkomstig was van hoefijzervleermuizen, die zelf niet ziek werden maar als reservoir fungeerden. Waarschijnlijk is het virus via besmette levende dieren op wildmarkten in de Zuid-Chinese provincie Guangdong bij de mens terechtgekomen. Door verschillende, min of meer toevallige factoren bleef de SARS-CoV-pandemie van beperkte omvang. Dit gold ook voor de tweede, door een coronavirus veroorzaakte uitbraak in 2012, die zich in het Midden-Oosten voordeed. Deze werd *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) genoemd.

De Amerikaanse wetenschapsjournalist David Quammen, auteur van het boek *Zoönose* (2013), schreef hierover: 'Wanneer de Next Big One, de volgende grote pandemie, zich aandient, zal deze zich waarschijnlijk houden aan hetzelfde noodlottige patroon van een hoge besmettelijkheid die voorafgaat aan merkbare ziekteverschijnselen. Dat zal

haar de gelegenheid geven zich als een engel des doods door steden en luchthavens te verplaatsen'. Hij besluit de vierde druk van het boek in 2020 met de verzuchting: 'Wij hebben corona tot een epidemie gemaakt. Het virus mag dan ontstaan zijn in een vleermuizengrot, maar wij mensen hebben het op de wereld losgelaten'. Waarvan akte.

Literatuur

- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review. *JAMA*. 2020; 324: 782-93.
- Polak SB, Gool IC van, Cohen D, Thuesen JH van der, Paassen J van. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020; 33: 2128-38.
- Quammen D, Zoönose. Hoe dodelijke ziekten van dier naar mens overspringen. 4e druk. Amsterdam/Antwerpen: Atlas Contact; 2020.
- Maas DPMSM, Wijnans EG, Zeijst BAM van der, Kramers C. Covid-19-vaccins: hoe zit het? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021; 165: 11-4.
- Vandenbroucke JP. Covid-19: oversterfte is de maat. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021; 165: 20-3.
- Biere-Rafi S, Olde Loohuis A, Tieleman P, Groot A de. Postcovid-syndroom: de pandemie na de pandemie. *Med Contact* 2022; 31-32: 18-21.
- Kant A, Hunsel F van, Somar P. Coronavaccins, bijwerkingen en veiligheid. *Med Contact* 2022; 33-34: 26-8.
- Dankers M, Nelissen-Vrancken HJMG, Berger MY, Bonten MJM, Gerven JMA van, Kunst PWA, Olde Rikkert MGM, Rosendaal FR. Recente en toekomstige behandelingen bij covid-19. *Ned Tijdschr Geneesk* 2022; 166: 8-15.

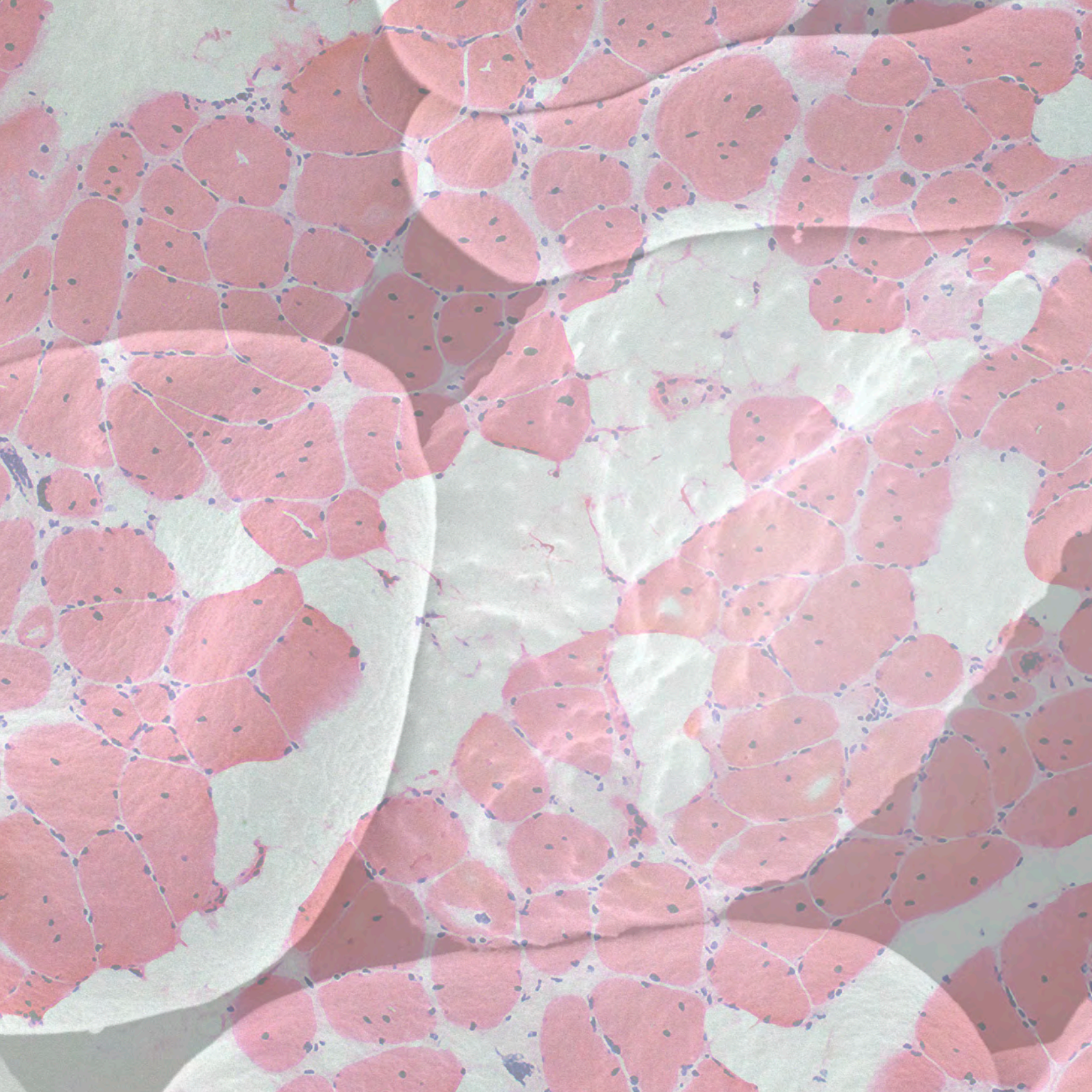


CIRCULATIESTOORNISSEN

**Ziekelijke veranderingen van het hart,
bloed- en/of lymfevaten.**

CIRCULATORY DISORDERS

These concern pathological changes of the
heart, blood- and/or lymph vessels.



Tetralogie van Fallot

(Tetrology of Fallot)

De tetralogie van Fallot is een ernstige aangeboren hartziekte, bestaande uit vier verschillende anatomische afwijkingen: een gat (defect) in de wand tussen de rechter en linker hartkamer (ventrikelseptumdefect), een vernauwing juist onder de klep in de longslagader (pulmonalis-klep stenose), een afwijkende ligging van de uitmonding van de grote lichaamsslagader (*overriding aorta*) en een verdikte spierwand van de rechter hartkamer (Figuur).

De aandoening is genoemd naar de Franse arts Étienne Fallot (1850–1911), die de symptomen voor het eerst beschreef. Vanwege de cyanose (blauw kleuren van de huid) werd de ziekte tot het zogenaamde ‘blauwe baby syndroom’ gerekend. Vroeger hadden patiëntjes met deze hartziekte een lage levensverwachting. In 1944 gelukte het de Amerikaanse hartchirurg Alfred Blalock (1899–1964) en zijn collega de kindercardiologe Helen Taussig (1898–1986), beiden werkzaam in het Johns Hopkins Ziekenhuis in Baltimore, om via een operatieve benadering bij deze jonge kinderen een kunstmatige anatomische verbinding (een *shunt*) tussen de long- en de algemene bloedsomloop aan te leggen. De klachten en verschijnselen van de patiëntjes verbeterden aanzienlijk. De ingreep kan als een doorbraak in de ontwikkeling van de geneeskunde worden aangemerkt.

Wat het ontstaan van de ziekte betreft, wordt aangenomen dat er in de embryonale periode een verstoring van de groei en ontwikkeling van het hart plaatsvindt. De oorzaak is niet bekend. Als gevolg van de anatomische

hartafwijkingen ontstaat door vermenging van zuurstof-arm met zuurstofrijk bloed in de hartkamers een verlaging van de zuurstofconcentratie in de circulatie. Door de aanwezigheid van zuurstofarm hemoglobine in de bloedvaten treedt er een blauwe verkleuring van de huid bij de patiëntjes op. Na enige tijd ontstaat hartfalen door overbelasting en zuurstoftekort van dit orgaan.

Klinisch manifesteert de ziekte zich, behalve door de blauwe huidskleur, in flauwtes, slecht drinken, achterblijven van de lichaamsgroei en vermoeidheid. De diagnose wordt gesteld op grond van een klinisch beeld in combinatie met fysisch-diagnostisch en beeldvormend onderzoek.

Commentaar

Dankzij de shunt van Blalock en Taussig verbeterde de longdoorbloeding bij de behandelde pasgeborenen aanzienlijk, met een duidelijke afname van de klachten en ziekteverschijnselen als gevolg. De patiëntjes werden vaak op jonge leeftijd met behulp van de shunt-procedure geholpen, waarna op oudere leeftijd de shunt werd verwijderd en de patiënten een totale chirurgische correctie van de anatomische afwijkingen ondergingen. Tegenwoordig opereert men de patiëntjes in één keer zonder dat een shunt nodig is. Dit is een gevolg van verbeteringen van de operatietechnieken en de anesthesiologische procedures bij jonge kinderen. Soms zijn nog wel vervolgooperaties op oudere leeftijd nodig.

SUMMARY

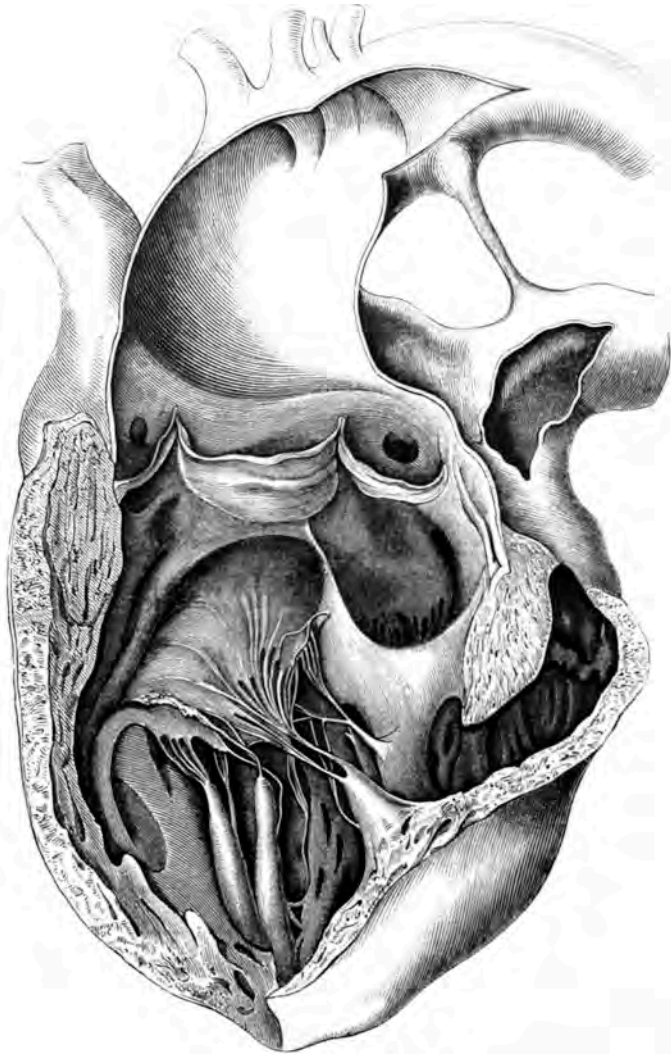
The tetralogy of Fallot is a serious congenital cardiac disorder consisting of four different anatomic abnormalities: (1) a defect in the ventricular septum, (2) a stenosis of the ostium of the pulmonary valve, (3) an overriding aorta, and (4) hypertrophy of the right ventricular wall. Affected newborn children mostly present with cyanosis ('blue baby syndrome'), fainting ('tet spells'), impaired drinking, retarded growth and fatigue. The prognosis without treatment is poor. In 1944, Alfred Blalock and Helen Taussig, two pioneers in the treatment of congenital heart disease, introduced a surgical solution giving a future to thousands of affected children. It consisted of an artificial connection (shunt) between the general and pulmonary circulation, thereby increasing the oxygenation of the blood. Later in life, patients then underwent a total surgical correction. Nowadays, a total surgical correction takes place at an early age, decreasing the role of the Blalock-Taussig shunt. This is due to a significant improvement in anesthesiologic and surgical procedures in young children.

Historische aspecten

De eerste beschrijving van de anatomische afwijkingen, die wij nu onderbrengen bij de tetralogie van Fallot, kwam van de Deense anatoom en natuurvorser Niels Stensen (Nicolaus Steno) in 1677. Hij werd een eeuw later gevolgd door de Leidse anatoom Eduard Sandifort (1742-1814). De Engelse arts John Farre verzamelde in 1814 vijftien gevallen uit de literatuur. Dankzij de uitvinding van de stethoscoop door de Franse arts René Laennec in 1816 kon de hartafwijking uitwendig worden herkend. De Engelse arts Thomas Bevil Peacock maakte hiervan in 1866 gewag, ruim twintig jaar voor Fallot, maar laatstgenoemde heeft kennelijk meer indruk gemaakt. In 1888 schreef Fallot, dat in zeventig procent van de aangeboren hartafwijkingen die zich bij een zuigeling door een blauwe verkleuring van de huid (cyanose) openbaren, een zogenaamde 'tetralogie' bestaat.

Literatuur

- McKenzie ED, Khan MS, Samayoa AX, Vener DS, Ishak YM, Santos AB, et al. The Blalock-Taussig shunt revisited: A contemporary experience. *J Am Coll Surg.* 2013; 216: 699-706.
- Loghem JJ van. Berichten Buitenland. Geschiedenis van de tetralogie van Fallot. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1956; 100: 1446.



Tekening van een opengelegd hart waarin kenmerken van tetralogie van Fallot zichtbaar zijn. Bron: Rokitansky, C. Freiherr von Die defecte der Scheidewande des Herzens. Pathologisch-Anatomische Abhandlung. Ed. Wilhelm Braumiiller, Wien 1875.

Drawing of partly dissected heart showing the features of Tetralogy of Fallot. Source: Rokitansky, C. Freiherr von Die defecte der Scheidewande des Herzens. Pathologisch-Anatomische Abhandlung. Ed. Wilhelm Braumiiller, Wien 1875.

Hoge bloeddruk

(Hypertension)

Volgens een internationale definitie is er sprake van hypertensie of hoge bloeddruk wanneer de bovendruk (systolische druk) hoger is dan 140 mm Hg of wanneer de onderdruk (diastolische druk) hoger is dan 90 mm Hg. Toch zijn deze waarden arbitrair; en bij patiënten met suikerziekte (diabetes mellitus), nierziekten en hart- en vaatziekten liggen zij iets lager. Voor de volksgezondheid is van belang dat hoge bloeddruk de kans verhoogt op het overlijden aan hartfalen, een beroerte (herseneninfarct) of nierfalen. Dit werd voor het eerst aangetoond in de zogenaamde *Framingham Heart Study* (FHS), een langdurig follow-up onderzoek naar hart- en vaatziekten bij een groep (cohort) van ruim vijfduizend mannen en vrouwen uit het plaatsje Framingham (in de buurt van Boston) die op basis van vrijwilligheid deelnamen. De FHS begon in 1948 op gezag van het Amerikaanse Congres en richt zich inmiddels op de derde generatie inwoners. Het National Heart, Lung and Blood Institute superviseerde het onderzoek in samenwerking met Boston University. Inmiddels zijn uit dit onderzoek meer dan drieduizend wetenschappelijke publicaties voortgekomen. Ze handelen onder meer over risicofactoren (deze term werd in dit verband voor het eerst gebruikt) op hart- en vaatziekten, zoals de reeds genoemde hypertensie, overgewicht, psychische stress en een verhoogd cholesterolgehalte in het bloed. Ook ontwikkelde men de zogenaamde *Framingham Risk Score*, die het risico op hart- en vaatziekten na tien jaar kon voorspellen.

De oorzaak van hypertensie is in negentig tot vijfenegentig procent van de gevallen niet bekend. Men

spreekt dan van primaire, idiopathische of essentiële hypertensie. In vijf tot tien procent van de gevallen ontstaat hypertensie door een onderliggende aandoening, zoals een chronische nierziekte, vernauwing van een nierslagader of een hormoonproducerend gezwel van een bijnier. In dat geval spreekt men van secundaire hypertensie. Het verraderlijke van hypertensie is dat deze doorgaans nauwelijks klachten geeft. Sommige patiënten hebben af en toe hoofdpijn, een licht gevoel in het hoofd en/of oorsuizen. Naar schatting zestig procent van de wereldbevolking heeft hypertensie. De aandoening is dan ook een gigantisch probleem voor de gezondheidszorg.

De diagnose 'hypertensie' wordt pas gesteld wanneer herhaalde bloeddrukmetingen verhoogde waarden laten zien. De arts is dan bedacht op eventuele oorzaken van secundaire hypertensie. Bij primaire hypertensie wordt vooral gelet op de organen die door de verhoogde bloeddruk schade kunnen oplopen, zoals het hart (overbelasting van de linker hartkamer met verdikking van de wand), de nieren (beschadiging van de kleine bloedvaatjes met schrompeling (Figuur) en eiwitverlies in de urine), het netvlies van de ogen (vaatschade) en de slagaders op afstand van het hart (pulsaties).

De behandeling van primaire hypertensie bestaat in eerste instantie uit het instellen van leefregels (een laag calorisch dieet ter bestrijding van overgewicht, zoutbeperking en regelmatige lichamelijke inspanning). In de meeste ziekenhuizen is een protocol voorhanden, gebaseerd op nationale en internationale richtlijnen, waarbij de

SUMMARY

Hypertension is a growing public health problem worldwide. Only 37% of American hypertensives currently have their blood pressures checked regularly. Hypertension is traditionally diagnosed in the medical office, but both home and ambulatory blood pressure checks can be helpful. Lifestyle modifications are recommended for everyone who has a higher than 'normal' (i.e. $<120/80$ mm Hg) blood pressure. As a start for drug therapy, low-dose chlorthalidone is advised, unless the patient has a specific indication for a different drug. Recent meta-analyses on a large number of studies suggest that blood pressure-lowering medication is effective in adults regardless of their initial blood pressure level. Each 5 mm Hg reduction in systolic blood pressure lowers the relative risk of cardiovascular events by around ten percent, even in people with normal blood pressure and those who never had a heart attack or stroke. These findings call for a change of the current global guidelines on the management of hypertension.

behandeling met medicijnen stapsgewijs en systematisch wordt ingezet. Zoals aangegeven voorkomt behandeling schade in andere organen en wordt de sterfte beperkt. Er bestaat een groot scala aan geneesmiddelen voor deze veel voorkomende aandoening. Daardoor speelt de farmaceutische industrie een grote rol bij klinische geneesmiddelenstudies en heeft zij als gevolg daarvan ook invloed op het voorschrijfgedrag van artsen. Bij een kleine minderheid van de patiënten helpen leefstijladviezen en medicijnen niet voldoende. Men spreekt dan van therapieresistente hypertensie. De meest voorkomende oorzaak is het niet of niet goed innemen van de medicatie (slechte therapietrouw).

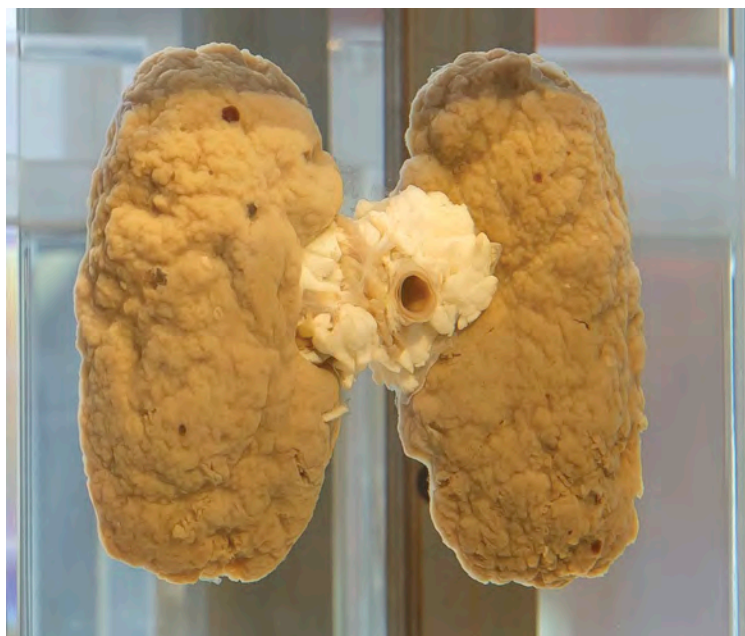
Er bestaat een zeldzame vorm van hoge bloeddruk die, bij uitzondering, wél gepaard gaat met symptomen, zoals hoofdpijn, verwardheid, gezichtsverlies, eiwitverlies in de urine en bloedinkjes in het netvlies. Deze vorm stond vroeger te boek onder de naam kwaadaardige (maligne) hypertensie; tegenwoordig spreken we van een 'hypertensief spoedgeval'. Hierbij stijgt de bloeddruk snel tot toren-

hoge waarden als b.v. 250 mm Hg systolisch en 130 mm Hg diastolisch. Deze aandoening moet met spoed, soms door middel van toediening van medicijnen per infuus, worden behandeld om verdere schade aan met name de hersenen te voorkomen.

Bij patiënten met een secundaire hypertensie richt de behandeling zich primair op de onderliggende aandoening die de oorzaak is van de hoge bloeddruk.

Commentaar

Op grond van genetische studies bij patiënten met primaire hypertensie is duidelijk geworden dat er mogelijk sprake is van een syndroom waarbij verschillende moleculaire paden bij het ontstaan een rol spelen. Wanneer men naar de behandeling kijkt, blijkt deze de laatste jaren vooral gericht te zijn op het bestrijden van de gevolgen van hypertensie voor andere organen, zoals hart en nieren. Recente inzichten onderstrepen het belang van het vroeg starten van een behandeling bij personen met een licht verhoogde bloeddruk, aangezien daardoor ook



Doorgesneden fijnkorrelige schrompelnier uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc passend bij hypertensie.
Transsected specimen of a shrunken kidney from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc with a fine granular surface compatible with hypertension.

in deze groep het risico op een beroerte en hartfalen afneemt. Uit een recente meta-analyse van achtenveertig klinische studies onder leiding van Kazem Rahimi, hoogleraar *cardiovascular medicine and population health* aan de universiteit van Oxford, blijkt zelfs dat het zinvol is om personen zonder hypertensie te behandelen indien zij een verhoogd risico lopen op hart- en vaatziekten of een beroerte.

Voor het betrouwbaar meten van de bloeddruk bestaan nationale en internationale richtlijnen, zoals die van de *American Heart Association*. Hierbij wordt onder andere gelet op het beperken van de variabiliteit van de waarden door verscheidene metingen uit te voeren, en op het aanhouden van gestandaardiseerde omstandigheden tijdens het meten. De Nijmeegse hoogleraar algemene interne

geneeskunde, in het bijzonder vasculaire geneeskunde Theo Thien heeft zich jarenlang beziggehouden met het optimaliseren van de diagnostiek van hypertensie. Zijn collega Anton Stalenhoef, hoogleraar interne geneeskunde, bestudeerde jarenlang het effect van medicamenteuze behandeling op de lipoproteïne/cholesterolgehalte in het bloed.

Historische aspecten

De Italiaanse internist Scipione Riva-Rocci (1863-1937) uit Turijn, later Pavia en Varese, publiceerde in 1896 en 1897 vier artikelen in het Italiaans over een nieuwe methode om de bloeddruk te meten. Tot dan werd de bloeddruk alleen gevoeld als de drukgolf van bloed aan de polsslagader, hetgeen slechts een ruwe schatting opleverde. Riva-Rocci mat echter aan de bovenarm, die hij met een opblaasbare

manchet afklemde. Hij liet deze manchet langzaam leeglopen tot hij de armslagader voelde kloppen. Tegelijkertijd mat hij de hoogte van de bloeddruk met een manometer. Na een bezoek van de bekende Amerikaanse neurochirurg Harvey Cushing (1869-1939) aan Pavia in 1898 werd de methode van Riva-Rocci in de Amerikaanse klinieken geïntroduceerd. De naam van Riva-Rocci is inmiddels een begrip geworden in de medische wereld: wanneer een arts een bloeddruk van 120 mm Hg over 80 mm Hg meet, schrijft hij of zij als regel RR: 120/80.

De methode van Riva-Rocci werd in 1905 verbeterd door de Russische chirurg Nikolai Korotkoff (1874-1920) uit Sint Petersburg, die het gebruik introduceerde van een stethoscoop op de slagader direct onder de manchet. De eerste tonen van de polsgolf kwamen overeen met de systolische druk en het verdwijnen hiervan met de diastolische druk. Door de methode van Korotkoff is de bloeddrukmeting duidelijk nauwkeuriger en betrouwbaarder geworden. Inmiddels is bloeddrukmeting vergaand semi-geautomatiseerd en zijn er talloze elektronische apparaten op de markt om de bloeddruk meer 'objectief' en gestandaardiseerd te meten, met name in de thuissituatie en zelfs gedurende 24 uur.

Literatuur

Elliott WJ. Systemic hypertension. Curr Probl Cardiol. 2007; 32: 201-59.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (onder wie Rahimi K). Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021; 97: 1625-36.

Gijn J van, Gijssels JP. Riva-Rocci en de bloeddruk. Ned Tijdschr Geneesk. 2013; 157: A5536.

Locked-in syndroom

(Locked-in syndrome)

Vaak voelen vrijwel geheel verlamd geraakte mensen die het bewustzijn hebben behouden, zich als het ware opgesloten in hun eigen lichaam (Figuur). Deze uiterst beklemmende situatie werd in 1966 door de Amerikaanse neurologen Fred Plum en Jerome Posner voor het eerst als locked-in syndroom beschreven. In 1979 deelden de Oostenrijkse neuroloog Gerhard Bauer en collega's het syndroom in drie categorieën in, te weten klassiek (verlamming van alle ledematen, spraakverlies, behoud van bewustzijn en van verticale oogbewegingen), incompleet (enig behoud van willekeurige beweging) en totaal (volledig bewegingsverlies). Een verdere verfijning van het ziektebeeld voor wat betreft het beloop en de behandelingsmogelijkheden volgde in publicaties van de Amerikaanse revalidatieartsen Andrew Haig en medewerkers in 1987 en Richard Katz en medewerkers in 1992. Het locked-in syndroom is zeer zeldzaam, treedt doorgaans op middelbare leeftijd op en komt ongeveer twee keer zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Toch geniet het een speciale belangstelling, onder zowel gezondheidszorg-professionals als leken, waarschijnlijk door de fascinatie voor deze bijzondere hersenaandoening.

De oorzaak van het locked-in syndroom is een uitval van het voorste gedeelte van de hersenstam (ook wel pons genoemd) en het basale deel van de middenhersenen, in de meeste gevallen door een infarct, een bloeding of een verwonding. Bij de klassieke vorm van het locked-in syndroom ontstaat een tetraplegie (toestand waarbij alle vier de ledematen verlamd zijn) en spraakverlies met behoud van ademhaling en verticale oogbewegingen, waardoor

de patiënt niet goed kan reageren op de omgeving en ten onrechte wordt gediagnosticeerd met een bewustzijnsstoornis. Aangezien ook het bewustzijn aanvankelijk verminderd kan zijn, wordt het onderscheid tussen een bewustzijnsstoornis en het locked-in syndroom nog moeilijker. Met behulp van beeldvormende technieken kan letsel in de hersenstam worden aangetoond. Uit het EEG blijkt dat de hersenschors een normale activiteit vertoont, hetgeen past bij een intact bewustzijn. Vaak zijn het alerte familieleden die de arts erop attenderen dat de patiënt niet in coma verkeert, maar bij bewustzijn is. In de acute fase is de behandeling gericht op het in stand houden van de ademhaling. Hierna volgt een gedifferentieerde revalidatie, gericht op het voorkomen van verslikken (met kans op een longontsteking), doorliggen, urineretentie (met kans op een urineweginfectie) en het uitdrogen van de ogen. Zo spoedig mogelijk kan aandacht worden gegeven aan het communiceren, bijvoorbeeld met letterkaarten, met de patiënt, die met verticale oogbewegingen kan reageren op prikkels van buitenaf. Patient-computerinterfaces kunnen behulpzaam zijn. Bij een goede, multidisciplinaire revalidatie bedraagt de vijfjaars-overleving ongeveer tachtig procent. Veel patiënten met het locked-in syndroom prefereren terugkeer naar huis boven opname in een ziekenhuis of verpleeghuis. Hoewel zij door hun machteloze situatie depressief kunnen raken, is het aantal aanvragen voor actieve levensbeëindiging beperkt.

SUMMARY

Locked-in syndrome is a neurological disorder in which there is damage to the ventral pons and caudal midbrain. In most cases this is caused by ischemia, hemorrhage or trauma. An important characteristic of the syndrome is the preservation of consciousness. Locked-in syndrome has three subtypes: classical, partial, and total. In the classical syndrome there is loss of motion in the four extremities, loss of horizontal gaze, and aphasia. In partial locked-in syndrome, the patient still has some motor function. The complete syndrome has the worst outcome because patients cannot blink or have vertical gaze, thus rendering them incapable of communicating. The patients need differentiated physical rehabilitation to regain partial motor ability and a means to communicate. Ten year survival rates as high as eighty percent have been reported. Even limited physical recovery can improve quality of life and enable patients to return to their families. Early referral to a specialist rehabilitation service for specialist care and technology is therefore important.

Commentaar

De onderzoeksgroep van de Belgische neuroloog Steven Laureys uit Luik en die van de Britse neurowetenschapper Adrian Owen uit Cambridge hebben geavanceerd neurowetenschappelijk onderzoek verricht naar het locked-in syndroom en hierop gelijkende hersenaandoeningen. Er is meer inzicht ontstaan in de hersenfuncties van de patiënt en in de mogelijkheden voor communicatie. Recent heeft de groep van de neurowetenschapper Nick Ramsey van de Universiteit Utrecht een volledig geïmplanteerde hersen-computerinterface bij een patiënte met het locked-in syndroom ingebracht, waardoor zij in staat was om bepaalde handbewegingen te maken en tekst in te tikken.

Blijkens onderzoek van de Nijmeegse specialisten ouderengeneeskunde Roy Kohnen en Jan Lavrijsen, de statisticus Hans Bor en de hoogleraar ouderengeneeskunde Raymond Koopmans, komt het klassieke locked-in syndroom slechts zelden voor in Nederlandse verpleeghuizen. Dat wordt toegeschreven aan de zeldzaamheid

van de aandoening maar ook aan de omstandigheid dat de meeste patiënten met deze aandoening thuis wonen.

Historische aspecten

Ook in de romanliteratuur heeft het locked-in syndroom de nodige aandacht gekregen. Alexandre Dumas *père* voert het op in zijn klassieker *Le Comte de Monte-Cristo* uit 1844. In Emile Zola's vroege roman *Thérèse Raquin* (1868) komt de tante van de hoofdpersoon, madame Raquin, na een beroerte aan het syndroom te lijden. Het meest opmerkelijke boek over het locked-in syndroom is *Le Scaphandre et le Papillon* (1997) van Jean-Dominique Bauby, die zelf na een beroerte aan het syndroom leed. Hij was hoofdredacteur van het Franse tijdschrift *Elle* en hij 'schreef' het boek letter voor letter met ondersteuning van een persoon die steeds weer het alfabet (weergegeven op een kaart) afging en stopte wanneer hij met zijn linkeroog knipperde. Dit ongelooflijke verhaal is in 2007 verfilmd.



Literatuur

- Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 537-46.
- Smith E, Delargy M. Locked-in syndrome. *BMJ.* 2005; 330: 406-9.
- Haan J. Locked-in: the syndrome as depicted in literature. *Prog Brain Res.* 2013; 206: 19-34.
- Vansteensel MJ, Pels EGM, Bleichner MG, et al. Fully implanted brain-computer interface in a locked-in patient with ALS. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2060-6.
- Kohnen RF, Lavrijsen JC, Bor JH, Koopmans RT. The prevalence and characteristics of patients with classic locked-in syndrome. *J Neurol.* 2013; 260: 1527-34.
- Das JM, Anosike K, Asuncion RMD. Locked-in Syndrome. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

Vaak voelen vrijwel geheel verlamd geraakte mensen die het bewustzijn hebben behouden, zich als het ware opgesloten in hun eigen lichaam. Foto: Jeremy Bishop op Unsplash. Publiek domein.

Often, almost completely paralyzed people who have retained consciousness feel trapped in their own body. Photo by: Jeremy Bishop on Unsplash. Public domain.

Hartinfarct

(Myocardial infarction)

Vanaf 1930 vond in westerse landen een geleidelijke toename plaats van het verschijnsel van arteriosclerose (slagaderverkalking), ook van de hartslagaderen, waardoor de toevoer van zuurstofrijk bloed naar het hart geleidelijk verminderde (ischemie). Steeds meer mensen kregen hierdoor een hartaanval gekenmerkt door pijn op de borst bij inspanning, die aanvankelijk afneemt in rust (angina pectoris) maar na verloop van maanden tot jaren een blijvend karakter krijgt, ook in rust. In dat laatste geval dreigt een myocardinfarct of hartinfarct. Een myocardinfarct wordt gekenmerkt door het afsterven van een deel van de hartspier als gevolg van onvoldoende toevoer van zuurstofrijk bloed. De toename van het aantal hartproblemen ging gepaard met een hoge sterfte, die in Nederland in 1970 een absolute piek bereikte van 12.520 mannen en 6.509 vrouwen, dat wil zeggen gemiddeld ruim vijftig mensen per dag. Dankzij een combinatie van curatieve en preventieve maatregelen is de sterfte nadien geleidelijk gedaald.

Niettemin is het myocardinfarct een vaak voorkomende ziekte gebleven, die intensieve medische zorg vergt. Een toentertijd gangbare en nog steeds bij geselecteerde gevallen doeltreffende behandeling was de coronaire bypassoperatie met behulp van een beenader, ontwikkeld door de Argentijnse hartchirurg René Favalore (1923-2000), die werkzaam was in de *Cleveland Clinic* in de Verenigde Staten. De ingreep werd 'coronary-artery bypass graft' (CABG) genoemd. In Nederland bleek de beschikbare infrastructuur voor deze hooggespecialiseerde gezondheidszorg ontoereikend, zodat lange wachtlijsten ontstonden.

Dat werd als maatschappelijk onacceptabel beschouwd. Op initiatief van de Nederlandse Hartpatiënten Vereniging werd in 1976 een luchtbrug georganiseerd naar *The Texas Heart Institute* in Houston en daarna naar het *St. Anthony's Hospital* in Londen. De Werkgroep Hartchirurgie Buitenland van de Gezondheidsraad organiseerde vrijwel tegelijkertijd een luchtbrug naar een privékliniek in Genolier, bij Genève. Deze luchtbruggen bleven bestaan tot begin jaren tachtig, toen de capaciteit van de Nederlandse hartcentra voldoende was uitgebouwd. De eerste CABG in Nederland werd in 1968 verricht door de Nijmeegse hoogleraar vaatchirurgie Pierre Kuijpers (1929-1982) in het academisch Sint Radboud Ziekenhuis. Kuijpers was ook nauw betrokken bij de organisatie van de luchtbruggen en had hierbij goede contacten met de beroemde Amerikaanse hartchirurg Denton Cooley (1920-2016).

Artherosclerose van de kransslagaders en van andere grote en middelgrote slagaders in het lichaam vindt zijn oorzaak in een aantal belangrijke, deels onderling samenhangende risicofactoren: sigaretten roken, overgewicht, ongezonde voeding rijk aan verzadigde vetzuren, een verhoogd cholesterolgehalte in het bloed, stress en een verhoogde bloeddruk. Hierdoor ontstaat een afzetting van bepaalde vetten onder de binnenbekleding van de slagader. Dat leidt vervolgens tot een ontsteking met celval en later bindweefselvorming en verkalking. Het resultaat is een zogenaamde plaque met vernauwing van het bloedvat, waardoor de voorziening van zuurstofrijk bloed in het gedrang komt. De aangedane slagader kan plotseling verstopt raken door een verscheuring met

SUMMARY

Myocardial infarction is a common presentation of coronary artery disease, caused by atherosclerosis. Major risk factors for atherosclerosis are smoking of cigarettes, lack of physical activity, hypertension, eating of saturated fats, and diabetes mellitus. Ischemic myocardial disease presents as angina pectoris (reversible) or myocardial infarction (irreversible, due to necrosis of the heart muscle). This leads to severe chest pain with a sensation of tightness, pressure, or squeezing. In women, the pain may be less striking. The diagnosis of myocardial infarction is based on a combination of clinical symptoms, abnormalities on the ECG, an elevated troponin concentration in the blood, and the demonstration of a thrombus in a coronary artery by angiography or autopsy. A small minority of the patients may develop fibrillation of the left cardiac ventricle leading to acute heart failure, making immediate defibrillation and reanimation necessary.

Modern acute interventions include percutaneous transluminal coronary angioplasty with application of a stent containing drugs inhibiting thrombosis and inflammation. In case of several coronary artery stenoses in a later stage a coronary artery bypass grafting can be executed. These interventions are highly effective, saving many patients from an untimely cardiac death. However, the slow deterioration of the heart muscle due to recurring oxygen deprivation remains a major health problem, which can eventually lead to heart failure.

bloeding in de plaque en het ter plekke ontstaan van een bloedstolsel (trombus). Door het abrupt tekortschieten van zuurstofrijk bloed treedt zonder medische interventie een myocardiinfarct op in het deel van het hart dat door de betreffende kransslagader wordt verzorgd.

Het myocardiinfarct gaat klinisch gepaard met een plotseling optredende, klemmende, drukkende of benauwende pijn op de borst, die vaak uitstraalt naar de kaak, (linker) arm of rug. De pijn is heftig en houdt ten minste vijf minuten aan. De patiënt zweet heftig, is misselijk en kan braken. Bij vrouwen kan de pijn minder uitgesproken zijn en is er eerder sprake van benauwdheid. De patiënt kan bewusteloos raken door plotseling hartfalen, meestal als gevolg van een ritmestoornis (fibrillatie) van de linker hartkamer. Alleen tijdig toegediende hartmassage, kunstmatige

beademing en defibrilleren kunnen dan het overlijden van de patiënt voorkomen. De diagnose myocardiinfarct wordt gesteld op het klinische beeld, het electrocardiogram, bloedonderzoek (verhoogd troponinegehalte) en het aantonen van een trombus in een kransslagader bij angiografie of obductie.

Bij obductie van een plotseling overleden patiënt met een myocardiinfarct ziet men alleen afwijkingen aan de kransslagaders: sterk vernauwende (stenoserende) atherosclerose met een bloeding in een plaque en plaatselijke trombose. Het infarct in het hartspierweefsel is dan nog niet zichtbaar. Na ongeveer een dag ziet men een bleek gebied in de wand van de linker hartkamer, enkele dagen later betreft het een gelig, week gebied omgeven door een rode hof. Na ongeveer vijf dagen begint het opruimproces

met reparatie door littekenweefsel, dat na ongeveer zes weken resulteert in een wit streepvormig gebied. In bepaalde gevallen treft men zowel het litteken aan van een eerder doorgemaakt infarct als een recent infarct (Figuur). Dit valt microscopisch te bevestigen.

Commentaar

Door een reeks van uitgeknipte technische innovaties bij de behandeling van het myocardinfarct is het mogelijk geworden om de weefselschade aan de hartspier te voorkomen of zo veel mogelijk te beperken, en om de vaatvoorziening van het hart adequaat te herstellen. Hierdoor zijn de gevolgen van een hartaanval sterk teruggedrongen en de sterfte eraan evenzo.

De Amerikaanse radioloog Charles Dotter (1920-1985) slaagde er in 1964 als eerste in om met behulp van een

in een bloedvat ingebrachte (endovasculaire) katheter een afgesloten slagader van binnen uit te heropenen. Nadat de Zwitserse cardioloog Andreas Grüntzig (1939-1985) in 1977 met een opblaasbare ballon die in een katheter was gemonteerd de methode had verfijnd, werd het 'dotteren' of officieel 'percutane transluminale coronaire angioplastiek' (PTCA), breed geaccepteerd. De procedure wordt bij voorkeur binnen anderhalf uur na het optreden van het myocardinfarct uitgevoerd. Sjef Ernst, cardioloog aan het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein, verrichtte in 1980 de eerste PTCA in Nederland. Ernst zou later samen met de eveneens uit Nieuwegein afkomstige hartchirurg en latere hoogleraar Henry van Swieten het Nijmeegse hartcentrum weer opbouwen nadat dit in 2006 in een crisis was geraakt. De Amsterdamse emeritus hoogleraar hartchirurgie Léon Eijssman heeft hierbij een belangrijke voorbereidende rol gespeeld.



Preparaat van een hartdoorsnede uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc waarin een recent myocardinfarct (uitgebreide gelige verkleuring aan de linkerzijde) en litteken van een doorgemaakt infarct (wit, rechtsboven). Specimen of a cardiac slice from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing a recent myocardial infarction (extensive yellow discoloration at the left side) and scar tissue of a previous infarction (white, upper right).

Aangezien de gedotterde slagaders na verloop van tijd weer dichtvallen (restenoser)en) bedacht Dotter zelf een oplossing: een zogenaamde stent, een metalen veertje dat de vaatwand op de behandelde plaats van het bloedvat van binnenuit moet ondersteunen. In 1987 beschreven de Franse cardioloog Jacques Puel en zijn Zwitserse collega Ulrich Sigwart de resultaten van het plaatsen van coronaire stents bij negentien patiënten, waaruit bleek dat de restenose effectief werd tegengegaan. Moderne stents zijn bovendien voorzien van geneesmiddelen zoals ontstekingsremmers, die het optreden van restenose verder terugdringen.

Dankzij moderne interventies kan het myocardinfarct in veel gevallen worden voorkomen. Op den duur verschuift het probleem daardoor van een acute levensbedreigende situatie naar een langzaam groeiende schade aan de hartspier door herhaaldelijk optredend zuurstoftekort. Het hart gaat daardoor in functioneel opzicht geleidelijk achteruit. Dit proces mondt uit in een chronisch hartfalen.

Historische aspecten

De Leidse hoogleraar fysiologie Willem Einthoven (1860-1927) beschreef in 1895 het elektrocardiogram (ECG) en onderscheidde daarbij vijf opeenvolgende fasen in een hartslag. In 1901 ontwikkelde hij de zogenaamde 'snaargalvanometer' voor de registratie van elektrische activiteiten in spieren. Met behulp van een versterkingssysteem maakte hij in 1902 een ECG van een patiënt die anderhalve kilometer verderop in het Academisch Ziekenhuis Leiden verbleef. Einthoven ontving in 1924 de Nobelprijs in de Fysiologie of Geneeskunde voor de uitvinding en ontwikkeling van het ECG, een nog steeds actueel diagnostisch instrument in de kliniek. Hij was hiermee de grondlegger van de klinische elektrofysiologie.

Literatuur

- Kromhout D, Dis I van, Verschuren M. Een vermijdbare kwaal? Een epidemiologische verkenning rond hart- en vaatziekten. In: Een Eeuw Hart- en Vaatziekten in Nederland. Wetenschappelijk onderzoek, preventie, diagnostiek, therapie. Onder redactie van Klaassen A, Manger Cats V, Heshusius M, Wall E van der. Nederlandse Hartstichting en Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Waanders Uitgevers, Zwolle, 2004, pp. 35-47.
- Tol A van der. Capaciteitstekort: waar kennen we dat van? Medisch Contact 2021; 34-6.
- Dooper M, Wall E van der. Een eeuw vol cardiologische mijlpalen. Een caleidoscopische blik. In: Een Eeuw Hart- en Vaatziekten in Nederland. Wetenschappelijk onderzoek, preventie, diagnostiek, therapie. Onder redactie van Klaassen A, Manger Cats V, Heshusius M, Wall E van der. Nederlandse Hartstichting en Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Waanders Uitgevers, Zwolle, 2004, pp. 49-61.

Beroerte

(Stroke)

Bij een cerebrovasculair accident (CVA), of apoplexie dan wel beroerte, treedt een plotselinge verstoring van de hersendoorbloeding op die veelal gepaard gaat met neurologische uitvalsverschijnselen. Het agressieve karakter van de aandoening komt treffend tot uiting in andere talen: *coup* of *attaque* (Frans), *Schlaganfall* (Duits) en *stroke* (Engels). Wereldwijd krijgt één op de zes personen ooit een CVA. Per jaar gaat het om bijna veertien miljoen patiënten, van wie bijna zes miljoen binnen afzienbare tijd komt te overlijden. Daarmee is CVA een belangrijke aandoening en doodsoorzaak. De aandoening treft vooral personen ouder dan vijftig jaar. In ruim tachtig procent van de gevallen gaat het om een infarct, waarbij hersenweefsel afsterft door een tekort aan zuurstofrijk bloed. In overige gevallen is er sprake van een hersenbloeding. Middels een CT scan van de hersenen moet worden nagegaan of er sprake is van een infarct of een bloeding.

De behandeling van een herseninfarct is sedert 1995 duidelijk verbeterd. Uit klinische studies dat jaar, uitgevoerd door de Amerikaanse *National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group*, bleek de prognose sterk te verbeteren indien binnen drie uur na het optreden van het infarct een recombinant weefsel plasminogeen activator (rt-PA, een stolseloplossend eiwit) intraveneus wordt toegediend. De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) keurde deze nieuwe behandeling vervolgens goed. De gunstige resultaten en de veiligheid van de behandeling werden bevestigd in verscheidene vervolgstudies, die ook aantoonden dat de gunstige effecten op de prognose aanhouden tot 4,5 uur na het herseninfarct.

Een verdere verbetering van de behandeling werd bereikt door een ingreep waarbij een katheter via de liesslagader werd opgevoerd naar de hersenslagaders om het stolsel aldaar te verwijderen. Inmiddels hebben de *American Heart Association* en de *American Stroke Association* richtlijnen voor de optimale behandeling van het herseninfarct opgesteld. Uit recent vergelijkend klinisch onderzoek, gecoördineerd door het Erasmus MC, blijkt overigens dat het weglaten van bloedverdunders leidt tot minder hersenbloedingen.

Als oorzakelijke factor voor een herseninfarct geldt met name verkalking van de hals- en hersenslagaders, waardoor trombose (stolling) en embolie (versleping van atheromateus en/of trombotisch materiaal) kunnen optreden. Ook kunnen bloedstolseltjes vanuit het linker hartdeel bij atriumfibrilleren (hartritmestoornis) in de hersenen vastlopen. Bij trombose ontstaat doorgaans een wit infarct (totale belemmering van de doorbloeding), bij een embolie een rood infarct (plaatselijk geen doorbloeding maar tegelijkertijd stuwing van bloed doordat bloed na doorschieten van het bloedpropje kan instromen). Door het tekort aan zuurstofrijk bloed ontstaat versterf van het hersenweefsel (ischemische necrose). Het versterf beperkt zich tot het centrale deel van het slagaderlijke verzorgingsgebied, terwijl de omgeving (de zogenaamde penumbra, letterlijk vertaald 'halfschaduw') nog niet afgestorven is, maar wel wordt bedreigd. De bedoeling van de hierboven geschetste nieuwe behandeling is om door snel te handelen (binnen enkele uren) de penumbra te redden.

SUMMARY

Stroke is the leading cause of long term disability in developed countries and one of the top causes of death worldwide. The past two decades have seen substantial advances in the diagnostic and treatment options available to minimize the impact of acute ischemic stroke. The key first step in stroke care is early identification of patients with stroke and triage to centers capable of delivering the appropriate treatment, as fast as possible. Intravenous thrombolysis is the mainstay of acute ischemic stroke management for any patient with disabling deficits presenting within 4.5 hours from symptom onset. Endovascular reperfusion therapy has improved the outcome for some patients with acute ischemic stroke who experience moderate to severe neurological deficits due to proximal artery occlusion.

Een CVA-patiënt presenteert zich veelal met neurologische uitvalsverschijnselen, zoals spraakverlies, verlamming en/of gevoelsarmoede. De diagnostiek dient snel, met behulp van radiologische beeldvorming (MRI of CT-scan), plaats te vinden om na te gaan of het een infarct of een bloeding betreft. In geval van een bloeding is behandeling met rt-PA niet mogelijk, omdat dit de bloeding zou versterken. Bij een infarct wordt de behandeling zo snel mogelijk ingezet. De logistiek is tegenwoordig zo georganiseerd dat vaak al binnen vijftien minuten na binnenkomst in het ziekenhuis kan worden begonnen met de behandeling. Afhankelijk van de grootte en de uitbreiding van het infarct kunnen invaliderende restverschijnselen optreden, die met ondersteunende behandeling zoals fysiotherapie kunnen verbeteren. Verder wordt een preventieve behandeling ingesteld met leefregels en medicijnen (met name bloedplaatjesremmers) om een tweede CVA te voorkomen.

Pathologisch-anatomisch is een herseninfarct met het blote oog pas na ongeveer één dag zichtbaar: bleek of bloedig (Figuur), en week aanvoelend. Na enige dagen treedt een opruijreactie op, die na weken resulteert in

een holte, aangezien er in hersenweefsel geen littekenvorming plaatsvindt.

Commentaar

Van de ruim veertien miljoen personen die jaarlijks wereldwijd een herseninfarct krijgen, zijn er ongeveer twee miljoen tussen de achttien en vijftig jaar. Opvallend genoeg stijgt dit aantal in de laatste decennia. Om deze reden zijn enkele jaren geleden het *Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults initiative* (GOAL) en de ODYSSEY-studie opgezet. Doel hiervan is onder meer om richtlijnen voor diagnostiek en behandeling op te stellen. De Nijmeegse hoogleraar neurologie in het bijzonder cerebrovasculaire ziekten Frank-Erik de Leeuw loopt hierbij mee voorop. Het afdelingshoofd en hoogleraar neurologie Karin Klijn richt zich met name op patiënten met hersenbloedingen, ook volwassenen.

Historische aspecten

Het klinische beeld van het CVA was al bekend bij de oude Egyptenaren (zo blijkt uit de medische teksten van het *Papyrus Edwin Smith*), bij de oude Grieken (Hippocrates) en bij de middeleeuwse Perzen (Avicenna). Pas



Hersenpreparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met een uitgebreid bloedig infarct.
Brain specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing an extensive hemorrhagic infarction.

veel later kwamen de pathologisch-anatomische aspecten op de voorgrond. De Franse patholoog Jean Georges Lobstein (1777-1835) gebruikte als eerste in 1829 de term 'arteriosclerose'. De beroemde Duitse patholoog Rudolf Virchow (1821-1902) bedacht de termen 'trombose' (intravitaal en intravasculair stolsel) en 'embolie' (versleping van materiaal via de bloedbaan). Virchow beschreef tevens de ontstaanswijze en de ziekteverwekkende gevolgen, ook bij het ontstaan van een herseninfarct. Zijn student Julius Cohnheim (1839-1884) wees erop dat een embolie kon leiden tot een bleek infarct (ischemische necrose) en daarna tot een bloedig infarct (hemorragische necrose).

De Franse arts en anatoom Paul Pierre Broca (1824-1880) vond bij obductie van enkele patiënten met problemen bij het spreken een weefseldefect in de linker prefrontale hersenkwab en stelde, evenals enkele andere Franse collega's voor hem, dat het spraakcentrum zich hier bevond. Dit was het begin van onderzoek naar de lokalisatie en lateralisatie van hersenfuncties.

Literatuur

- Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention. A systematic review. *JAMA*. 2015; 313: 1451-62.
- Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. 2020; 368: l6983.
- Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Sin Tan K, Debette S, Tuladhar AM, Leeuw F-E de. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 790-801.
- Safavi-Abbasi S, Reis C, Talley MC, et al. Rudolf Ludwig Karl Virchow: pathologist, physician, anthropologist, and politician. Implications of his work for the understanding of cerebrovascular pathology and stroke. *Neurosurg Focus*. 2006; 20: E1.
- Steen W van der, Graaf van de RA, Chalos V et al., Safety and efficacy of aspirin, unfractionated heparin, both, or neither during endovascular stroke treatment (MR CLEAN-MED): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2022; 1059-69.

Vrouwenhartziekte

(Non-obstructive coronary heart disease)

Hart- en vaatziekten zijn wereldwijd een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte. Het onderliggende lijden bij mannen en oudere vrouwen is atherosclerose (verkalking) van de kransslagaders. Door vernauwing en afsluiting van de kransslagaders ontstaat het klassieke type I-hartinfarct. In de jaren negentig bleek uit studies in de Verenigde Staten dat bij ongeveer de helft van de vrouwen met een hartinfarct, met name vrouwen onder de vijfenzestig jaar, geen of weinig afwijkingen van de kransslagaderen konden worden aangetoond. In dat geval wordt gesproken van het type II-infarct, met kramp (spasme) in deze vaten als belangrijkste oorzaak. Soms veroorzaakt verscheuring van de binnenbekleding van de slagader met stolselvorming ter plaatse het infarct. Belangrijk is om op te merken dat er in dat geval tevens een functiestoornis bestaat van de haarvaatjes aan de buitenzijde van het hart, in de Angelsaksische literatuur *coronary microvascular dysfunction* (CMD) genoemd. Er is hier sprake van een vrouwenhartziekte, die duidelijk verschilt van de aandoeningen bij mannen en oudere vrouwen.

In Nederland hield de cardiologe Angela Maas vanaf begin jaren negentig in de Isala Klinieken te Zwolle een spreekuur speciaal voor vrouwen. Zij ontwikkelde zich tot voortrekkster op dit gebied en werd in 2012 benoemd tot hoogleraar cardiologie voor vrouwen aan de Radboud Universiteit. Zij streefde ernaar de cardiologie beter toe te rusten voor vrouwspecifieke aandoeningen. In Utrecht richtte de cardiologe Janneke Wittekoek het HeartLife-centrum op. Reeds in 1997 vroeg Toine Lagro-Janssen, de Nijmeegse huisarts en hoogleraar vrouwenstudies medische weten-

schappen, in een publicatie aandacht voor verschillen tussen mannen en vrouwen bij angina pectoris.

De oorzakelijke factoren voor CMD en type II-infarct zijn dezelfde als bij afsluitende coronaire hartziekte en type I-infarct, dus vooral roken van sigaretten, hoge bloeddruk, suikerziekte en bewegingsarmoede. Bijdragende factoren alleen voor CMD en type II-infarct zijn een doorgemaakte zwangerschapsvergiftiging met hoge bloeddruk, een vroege menopauze en een chronische ontsteking zoals reumatoïde artritis. Er kan schade optreden van de binnenbekleding (het endotheel) van de kleine haarvaatjes aan de buitenzijde van het hart (Figuur), hetgeen gepaard gaat met verlies van elasticiteit van de wand en met verkramping (spasme). Dit geeft vervolgens aanleiding tot pijn op de borst (angina pectoris).

De pijnklachten bij vrouwen zijn vaak minder prominent dan bij mannen. Vrouwen zijn vaker kortademig en voelen zich zwakker. De beste manier om de diagnose type II-infarct te stellen is hartkatheterisatie, waaruit blijkt dat arteriosclerose met afsluitend stolsel (trombus) ontbreekt. Testen kunnen uitwijzen of er sprake is van een verhoogde vaatweerstand of van een vaatspasme. Deze testen kunnen alleen uitgevoerd worden in cardiologische centra met veel ervaring op dit gebied. Overigens komen de gebruikelijke coronaire hartziekten in bepaalde gevallen tegelijkertijd voor met CMD. Vrouwen met type II-infarct hebben een tweemaal grotere kans op sterfte dan mannen. De behandeling is vooral gericht op het wegnemen van de genoemde risicofactoren.

SUMMARY

Ischaemic heart disease is an important cause of morbidity and mortality in both men and women. Compared to men, symptomatic women who are suspected of having myocardial ischaemia, are more likely to have non-obstructive coronary artery disease (CAD) on coronary angiography. Coronary vasomotor disorders and coronary microvascular dysfunction (CMD) have been increasingly recognized as major contributors to angina pectoris and adverse outcomes in patients with non-obstructive CAD. Although traditionally considered a relative infrequent and low-risk form of myocardial ischaemia, the impact of non-obstructive CAD on clinical practice is undeniable, especially when it comes to infarction, where the prognosis is not as benign as previously assumed. CMD from functional and structural abnormalities in the coronary microvasculature is associated with adverse cardiac events and mortality in both sexes. It can be detected with coronary reactivity testing and non-invasive imaging modalities; however, CMD remains underdiagnosed. So, myocardial infarction with non-obstructive CAD is a heterogeneous disease entity seen in 5-10% of all patients with myocardial infarction, especially in women.

Aangezien de veranderingen in de haarvaatjes rond het hart in morfologisch opzicht submicroscopisch zijn en zich vooral in functionele zin uiten, is er geen duidelijk pathologisch-anatomisch substraat. De ziekelijke veranderingen zijn wel schematisch weer te geven.

Commentaar

Aanvankelijk werd er in de cardiologische wereld nogal sceptisch gereageerd op CMD en type II-infarct, maar inmiddels zijn deze ziekten algemeen erkend. Van belang hierbij waren de consensusbijeenkomsten die in samenwerking met de Europese Vereniging voor Cardiologie werden georganiseerd. Overeenstemming werd bereikt over de definitie van CMD en type II-infarct en over de beste diagnostische benadering. Er vindt nog volop onderzoek plaats naar de beste behandeling. Die behandeling vereist in ieder geval op het individuele geval toegesneden maatwerk.

In haar recent verschenen boek *Hart voor Vrouwen* behandelt Angela Maas onder meer de risicofactoren bij een hartinfarct bij vrouwen, de rol van de menopauze en andere invloeden als een falende hartspier, een 'gebroken hart' (verzwakking van de hartspier na een heftige emotionele gebeurtenis), hartritmestoornissen en hartschade bij borstkanker. Zij laat ook zien dat hart en bloedvaten bij vrouwen wezenlijk anders verouderen dan bij mannen. Eind 2019 riep het tijdschrift *Opzij* Maas uit tot 'meest invloedrijke vrouw van het jaar'. In 2020 en 2021 was zij Vrouwenvertegenwoordiger bij de Verenigde Naties met als thema: Vrouw, Gezondheid en Zorg. Bij haar afscheid als hoogleraar in 2022 gaf zij aan tevreden te zijn dat 'haar geluid gehoord is' en dat 'anderen nu het stokje overnemen'.



Arteriogram van de macro- en micro-vasculatuur van het hart. Bij vrouwenhartziekte zijn de kleinste bloedvaatjes in functionele zin aangedaan. Bron: Angela Maas. Afdeling Cardiologie, Radboudumc. Arteriogram of the macro- and micro-vasculature of the heart. In non-obstructing coronary heart disease the smallest blood vessels are involved functionally. Source: Angela Maas, Department of Cardiology, Radboudumc.

Historische aspecten

In 1959 beschreven de Amerikaanse cardioloog Myron Prinzmetal (1908-1987) en zijn medewerkers de klinische en ECG-bevindingen van een voorbijgaande hartafwijking, die door een kramp (spasme) van de kransslagaderen leek te zijn veroorzaakt. Bij hartkatheterisatie bleek er inderdaad geen afsluiting in de kransslagaderen te bestaan. Tegenwoordig wordt deze 'Prinzmetal angina' als onderdeel beschouwd van de zogenaamde vasospastische angina-groep. Wanneer de spasme van de kransslagader voortduurt kan er een myocardinfarct ontstaan.

Literatuur

- Elias-Smale SE, Boer de MJ, Maas AHM. Microvasculaire angina pectoris bij vrouwen – een diagnostische en therapeutische uitdaging. Ned Tijdschr Geneesk. 2014; 158: A7185.
- Waheed N, Elias-Smale S, Malas W, Maas AH, Sedlak TL, Tremmel J, Mehta PK. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease. Cardiovasc Res. 2020; 116: 829-40.
- Kunadian V, Chieffo A, Camici PG en 18 overige auteurs. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J. 2020; 41: 3504-20.
- Lagro-Janssen AL, Meulenbroek JA. Geslachtsverschillen bij angina pectoris; een literatuurstudie. Ned Tijdschr Geneesk. 1997; 141: 1289-93.
- Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. Am J Med. 1959; 27: 375-88.
- Angela Maas. Hart voor Vrouwen. De cardioloog over het vrouwenhart. Amsterdam: BV De Uitgeverij De Arbeiderspers; 2019.

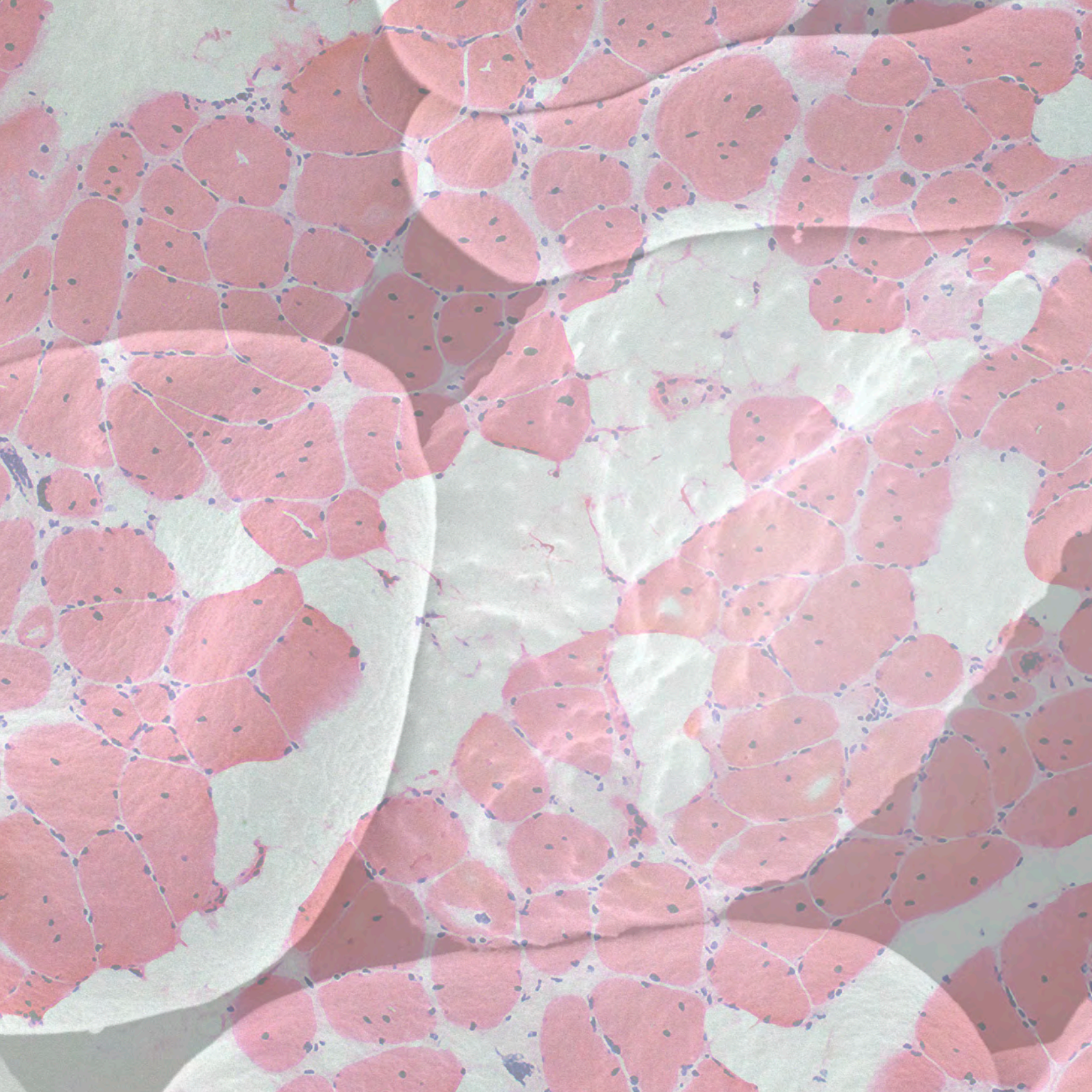


NIEUWVORMINGEN

Een nieuwvorming of gezwel is een autonome plaatselijke celwoekering. Het gezwel is kwaadaardig indien het uitzaait naar andere organen (kanker).

NEOPLASMS

A neoplasm is an autonomous local cellular proliferation. It is called malignant (cancer) if it metastasizes to other organs.



Baarmoederhalskanker

(Cervical cancer)

Baarmoederhalskanker treft vooral vrouwen tussen 30 en 45 jaar en heeft daarom een belangrijke sociale en economische impact op jonge gezinnen. In minder ontwikkelde landen neemt het de derde plaats in onder de meest voorkomende vormen van kanker bij vrouwen. Daar neemt de incidentie nog steeds toe. Dankzij bevolkingsonderzoek komt baarmoederhalskanker (carcinoom van de *cervix uteri*) in de westerse wereld inmiddels steeds minder voor, met als gevolg dat er ook steeds minder vrouwen aan sterven. Als pionier van het bevolkingsonderzoek kan de Grieks-Amerikaanse arts Georgios Papanicolaou worden aangemerkt, die al in 1928 de vaginale uitstrijk (later naar de uitvinder 'Pap smear' genoemd) beschreef als methode voor vroegdiagnostiek van baarmoeder(hals)kanker. Pas in 1943 kreeg zijn methode brede erkenning en navolging, toen hij samen met de Amerikaanse patholoog Herbert Traut de diagnostische waarde ervan in het boek *Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear* beschreef.

De oorzaak van de ziekte en haar voorstadia is een persisterende infectie met een of meer van de 15 hoogrisico (hr) Humane Papilloma Virus (HPV) typen. Dit werd verondersteld en later ook aangetoond door de Duitse viroloog Harald zur Hausen in 1977. Voor dit werk kreeg Zur Hausen in 2008 de Nobelprijs. Tegenwoordig wordt de primaire screening bij het bevolkingsonderzoek uitgevoerd met een moleculaire test op hrHPV, die mede werd ontwikkeld en bepleit door de patholoog Chris Meijer uit Amsterdam. Dankzij de ontwikkeling van profylactische vaccins tegen de belangrijkste hrHPV typen kan baarmoederhalskanker worden voorkomen. Daarom heeft de WHO recent een

programma voor de eliminatie van baarmoederhalskanker ontwikkeld. In een recente studie bleek vaccinatie tegen HPV jonge vrouwen boven verwachting goed te beschermen tegen baarmoederhalskanker: 87% van deze vorm van kanker kon hiermee worden voorkomen. De toegankelijkheid van deze vaccins voor vrouwen in ontwikkelingslanden is cruciaal om ook daar dit doel te bereiken.

Het cervixcarcinoom ontstaat in de overgangszone tussen de exo- en endocervix, waar het plaveiselcel epitheel van de baarmoedermond overgaat in cilinderepitheel van het cervixkanaal. Bij een persisterende infectie van het hrHPV verandert het cilinderepitheel in plaveiselcel epitheel (metaplasie) en wordt in de tijd steeds atypischer (dysplasie) van aard. Dit leidt tot steeds ernstigere voorstadia (cervicale intra-epitheliale neoplasie) die kunnen ontaarden in intra-epitheliaal carcinoom (carcinoma *in situ*) en vervolgens plaveiselcelcarcinoom. Het carcinoom infiltrereert het onderliggend weefsel van de *cervix uteri* en kan daarbij ingroeien in lymfe- en/of bloedvaten. Daardoor kunnen uitzaaiingen (metastasen) optreden.

Klinische verschijnselen, zoals contactbloedingen, treden pas op als er reeds een duidelijke afwijking van de cervix bestaat. Daarom worden bij het bevolkingsonderzoek asymptomatische vrouwen onderzocht.

Het cervixcarcinoom laat pathologisch-anatomisch een veelal kratervormig letsel zien (Figuur) dat microscopisch bestaat uit een woekering van sterk atypisch

SUMMARY

Despite widespread screening programs, cervical cancer remains the third most common cancer in women in developing countries. In the Western world its incidence has decreased thanks to improved cytological and, more recently, molecular screening methods. As a result, its mortality decreased in Western countries by 50-75% over the past fifty years. The illustration shows an example of pathology diagnosis on an excisional biopsy ('Stückchen-diagnosis') of a cervical lesion. This type of diagnosis was introduced by the German gynecologist Ruge in 1879.

plaveiselepitheel, dat in velden en sprieten het onderliggende bind- en spierweefsel infiltreert.

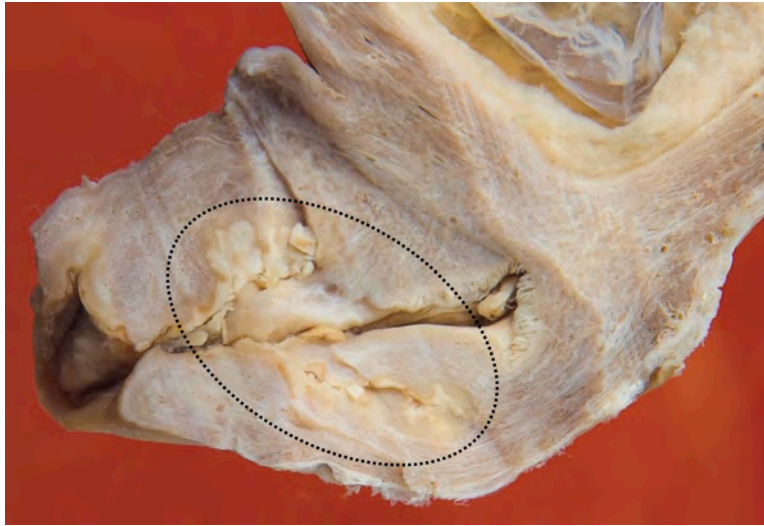
Commentaar

In Nederland is het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker door middel van cytologische screening vanaf 1974 opgezet door de Werkgroep Cervixpathologie van de Nederlandse Patholoog-Anatomen Vereniging. De Nijmeegse patholoog en hoogleraar Peter Vooijs speelde daarin een belangrijke rol. Zijn jongere Nijmeegse collega Ton Hanselaar was voortrekker van latere herzieningen van de richtlijnen voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek.

Museale/historische aspecten

Al in 1879 voerde de Berlijnse gynaecoloog Carl Arnold Ruge de zogenaamde *Stückchen-Diagnose* in, een proef-excisie van de baarmoedermond van een voor kanker verdachte afwijking. Het doel van Ruge was om vast te stellen of er inderdaad sprake was van een carcinoom, hetgeen het chirurgisch verwijderen van de baarmoeder rechtvaardigde.

De Afro-Amerikaanse Henrietta Lacks overleed in 1951 in het *Johns Hopkins Hospital* in Baltimore aan de gevolgen van baarmoederhalskanker. Eerder dat jaar waren bij haar tumorcellen afgenomen en gekweekt. Deze cellen bleken onsterfelijk. Het waren de eerste menselijke cellen die langdurig gekweekt konden worden en zij zijn sindsdien dan ook veelvuldig gebruikt bij kankeronderzoek. De cellijn werd HeLa genoemd. Pas twintig jaar na haar dood werd publiekelijk bekend waar de cellijn vandaan kwam en dat de cellen zonder medeweten van de patiënte waren verkregen. De kwestie was van invloed op de formulering van nieuwe ethische regelgeving, die dokters verplicht om een 'verklaring van vrijwillige toestemming' van patiënten te verkrijgen, vooraleer van onderzoeksgegevens gebruik mag worden gemaakt. Ook zag een Henrietta Lacks Foundation het licht, die zorgt voor studiebeurzen en ziekteverzekering voor de armlastige nakomelingen van de naamgeefster. Overigens ontving Henrietta Lacks nog meer postuum eerbetoon.



Macroscopisch preparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met een onregelmatige tumor in de baarmoederhals (ovaal).

Gross specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing an irregular tumor of the uterine cervix (oval).

Literatuur

- Papanicolao GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941; 42: 193-224.
- Zur Hausen H. Human papilloma viruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977; 78: 1-30.
- Polman NJ, Snijders PJF, Kenter GG, Berkhof J, Meijer CJLM. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. *Prev Med.* 2019; 119: 108-17.
- Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020; 395: 575-90.

Acute leukemie bij kinderen

(Acute leukemia in children)

Kanker bij kinderen is tragisch en aangrijpend. Tot in de jaren vijftig waren er, behoudens bloedtransfusies of andere ondersteunende maatregelen, geen mogelijkheden tot behandeling. Getroffen kinderen stierven vaak onder moeilijke omstandigheden. Sidney Farber, een kinderpatholoog uit Boston en kenner van de diagnostiek van ziekten op de kindereleeftijd, trok zich het lot van kankerpatiëntjes zeer aan en besloot te gaan zoeken naar een geschikte behandeling. In 1947 ontdekte hij de invloed van foliumzuur op de groei van bloedkankercellen, in het bijzonder de acute lymfatische leukemie, een snel opkomende woekering van onrijpe lymfatische cellen. Acute lymfatische leukemie was (en is nog steeds) de meest voorkomende vorm van acute bloedkanker bij kinderen en ging gepaard met een kort en heftig beloop en een hoge sterfte. Het lukte Farber om met de foliumzuur-antagonist aminopterine, die hij speciaal voor dit doel had laten vervaardigen, bij tien van de zestien door hem behandelde kinderen een tijdelijke remissie te bereiken. Deze doorbraak maakte hem de grondlegger van de chemotherapie bij kanker. Farber was daarna ook betrokken bij de invoering van een nieuwe chemotherapeutische behandeling bij andere vormen van kinderkanker. Dankzij jarenlang systematisch farmacologisch en klinisch-vergelijkend onderzoek met allerlei geneesmiddelen, zowel in de Verenigde Staten als later ook in Europa, is de overlevingskans van kinderen met de meeste vormen van kanker sterk verbeterd.

De beroemde patholoog Rudolf Virchow (1821-1902) heeft de naam leukemie geïntroduceerd, een woord dat

in het Grieks 'wit bloed' betekent. De oorzaak van acute lymfatische leukemie bij kinderen is niet bekend. Oorzakelijke factoren zijn een bepaalde genetische aanleg, of blootstelling aan ioniserende straling of giftige stoffen (zie de effecten van de atoombommen op Hiroshima en Nagasaki). Men gaat er vanuit dat opeenvolgende genetische veranderingen in de lymfatische cellen betrokken zijn bij het ontstaan van leukemie. Enkele van deze veranderingen zijn inmiddels opgehelderd en kunnen dienen als doelwit voor de diagnostiek en de behandeling van patiënten. De kwaadaardige celwoekering doet zich voor in het beenmerg, de lymfeklieren en de milt en al relatief snel in de hersenvliezen. Door de verdringing van de bloedvormende cellen in het beenmerg ontstaan bloedarmoede en een verhoogde kans op infectie en bloedingen met mogelijk ernstige afloop. Lymfeklieren en de milt zijn vaak sterk vergroot. De diagnose wordt gesteld door morfologisch, flowcytometrisch en cytogenetisch onderzoek van bloed- en beenmergmonsters (Figuur). Er kan sprake zijn van een voorloper B-cel lymfatische leukemie of een voorloper T-cel lymfatische leukemie. De behandeling bestaat uit een hoge dosis celdodende medicijnen (chemotherapie) met ondersteuning door beschermende antibiotica en speciale verpleging in het ziekenhuis. Plaatselijke bestraling, waarvoor de kankercellen zeer gevoelig zijn, kan worden toegevoegd. Tegenwoordig probeert men de behandeling zoveel mogelijk op de individuele patiënt toe te spitsen. Door deze intensieve en veelomvattende behandeling bedraagt de vijfjaarsoverleving inmiddels negentig procent. In Nederland wordt de behandeling veelal in nationaal verband uitgevoerd via de Stichting Kin-

SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemia is the most common type of childhood leukemia, representing about 80% of cases of acute leukemia in children. Major improvements in the cure rates and survival outcomes for children with this disease have been reached over the past several decades. The first successful chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia was given in 1947 by the pediatric pathologist Sidney Farber from Children's Hospital in Boston, USA. Farber used the folic acid antagonist aminopterin which was developed by his colleague Yellapragada Subbarow. Farber also founded the Children's Cancer Research Foundation that enabled the installation of a special institute for pediatric cancer. Due to advances in drug treatment and supportive care the five-year survival rate for childhood acute lymphatic leukemia is currently about 90%. Risk-adapted treatment allocation may further optimize outcomes and spare many patients unnecessarily aggressive chemotherapy.

deroncologie Nederland (SKION), maar er zijn ook internationale vormen van samenwerking. De resultaten leiden vaak tot het bijstellen van richtlijnen voor de behandeling.

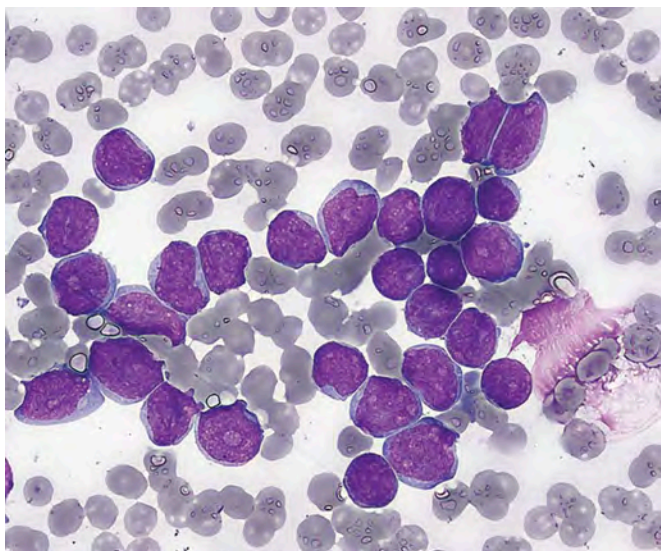
Commentaar

Samen met anderen was Sidney Farber (1903-1973) in staat om in de loop der jaren grote sommen geld aan te trekken voor wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van kinderkanker. Farber richtte in 1947 de *Children's Cancer Research Foundation* op, die enkele jaren later werd omgedoopt tot '*Jimmy Fund*' als verwijzing naar een van zijn succesvol behandelde patiëntjes. Met deze financiële sponsoring kon hij al snel een eigen instituut voor kinderkanker oprichten, dat later zou uitgroeien tot het bekende *Dana-Farber Institute* in Boston. Farber zou zich ontwikkelen tot een belangrijke adviseur van het Amerikaanse congres voor de financiering van het kankeronderzoek.

Farber had in 1947 het celdodende medicijn aminopterie betrokken van de Indiase farmacoloog Yellapragada

Subbarow (1895-1948), die werkzaam was in de *Lederle Laboratories*. Farber liet na om deze collega als coauteur te vermelden bij zijn beroemde wetenschappelijke publicatie over de behandeling van kinderen met acute lymfatische leukemie, maar het belang van Subbarows bijdrage staat buiten kijf.

De diagnostiek en de behandeling van kinderkanker in Nederland is sinds 2014 geconcentreerd in het Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie in Utrecht. In dit centrum kan hoog complexe zorg worden geleverd aan kinderen met kanker terwijl er tegelijkertijd wetenschappelijk onderzoek wordt verricht. Uit een recente studie uit dit centrum over het voorkomen, de overleving en de sterfte bij acute lymfatische leukemie bij kinderen gedurende de periode 1990-2015 blijkt dat het jaarlijks aantal nieuwe ziektegevallen in Nederland gelijk is gebleven (jaarlijks krijgen ongeveer honderd kinderen in de leeftijd tot 18 jaar acute lymfatische leukemie), alsook dat zich een stijging van de vijfjaarsoverleving van 80 tot meer dan 90 procent heeft voorgedaan. In twee procent van de



Microscopisch beeld van sterk afwijkende witte bloedcellen bij acute lymfatische leukemie.

Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 4.0 International — CC BY-SA 4.0.

Microscopical aspect of markedly abnormal white blood cells in acute lymphatic leukemia.

Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 4.0 International — CC BY-SA 4.0.

gevallen trad na enige tijd een tweede vorm van kanker op. De gegevens voor dit onderzoek waren afkomstig van het Integraal Kankercentrum Nederland en van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION).

Historische aspecten

De financiering van het wetenschappelijk kankeronderzoek in Nederland kwam op gang door het Koningin Wilhelmina Fonds, dat werd opgericht bij gelegenheid van het gouden regeringsjubileum van Wilhelmina in 1948, hetzelfde jaar waarin zij ook aftrad als vorstin. Het KWF, later Nederlandse Kankerbestrijding/KWF genoemd, groeide uit tot de grootste nationale subsidiegever op dit gebied. In 2002 werd de stichting Kinderkanker (KiKa) opgericht om de financiering van het wetenschappelijk onderzoek van kinderkanker te verruimen. Ook het Prin-

ses Máxima Centrum heeft een eigen stichting voor fondsenwerving in het leven geroepen.

Literatuur

Mukherjee S. The Emperor of all Maladies. A biography of cancer. Scribner, New York, NY 10020, 2010.

Asselin BL, Gaynon P, Whitlock JA. Recent advances in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. An expert panel discussion. Curr Opin Oncol. 2013; 25: S1-S13.

Ravindranath Y. Evolution of modern treatment of childhood acute leukemia and cancer: adventures and battles in the 1970s and 1980s. Pediatr Clin North Am. 2015; 62: 1-10.

Reedijk AMJ, Coebergh JWW, Groot de-Kruseman HA, Sluis van der IM, Kremer LC, Karim-Kos HE, et al. Progress against childhood and adolescent acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands, 1990-2015. Leukemia. 2021; 35: 1001-11.

Longkanker

(Lung cancer)

Longkanker is een ernstige ziekte die momenteel jaarlijks in Nederland ongeveer 14.000 mensen treft. Het is de op twee na meest voorkomende vorm van kanker en de meest dodelijke. Aan het begin van de twintigste eeuw deed longkanker zich nog nauwelijks voor. Zo'n honderd jaar geleden kwam de ziekte op en meteen na de Tweede Wereldoorlog steeg het aantal mannen met longkanker snel. Bij vrouwen was dat ongeveer vijftientwintig jaar later het geval. Al vroeg werd vermoed dat dit te maken had met het roken van sigaretten, dat in de decennia rond de oorlog een hoge vlucht nam. In 1950 verschenen de resultaten van vijf vergelijkende onderzoeken (zogenoemde *case-control studies*), vier afkomstig uit de Verenigde Staten en een uit het Verenigd Koninkrijk, die alle wezen op het roken van sigaretten als oorzakelijke factor voor het longcarcinoom. De Britse studie werd door de arts-epidemioloog Richard Doll (1912-2005) en de statisticus Austin Bradford Hill (1897-1991) in 1954 vervolgd met een prospectief cohortonderzoek bij veertigduizend artsen (de *'British Doctors Study'*), dat het definitieve bewijs leverde voor de causale rol van roken bij longkanker. Uit de onderzoeken bleek dat het aantal gerookte sigaretten (pakjes per dag) en de duur van het roken (in jaren) belangrijk waren; later werd de startleeftijd daaraan toegevoegd. Het roken van sigaretten bleek bij bijna negentig procent van alle longkankergevallen een rol te spelen. Ook kwam later naar voren dat 'meeroken' (passief roken) het risico op het krijgen van longcarcinoom verhoogde.

Tijdens de periode van welvaartsgroei vanaf de jaren zestig van de vorige eeuw rookte in Nederland tachtig

procent van de mannen en veertig procent van de vrouwen. Pas na jarenlange antirookcampagnes begonnen de incidentie en sterfte aan longkanker te dalen. Bij mannen trad die daling op vanaf 1990 en bij vrouwen vijftien jaar later. De oorzaak van longkanker zijn teerachtige carcinogene stoffen in sigarettenrook, waardoor zich in de loop van gemiddeld twintig tot dertig jaar allerlei genetische veranderingen in de luchtwegdecellen (epitheel) voordoen. Die veranderingen gaan gepaard met een onregelmatige woekering van deze cellen. Stoppen met roken leidt meestal tot normalisatie van de dekcilveranderingen binnen ongeveer vijf jaar. Dit geldt niet voor een eenmaal ontstaan longcarcinoom of voorloper daarvan. Dat is onomkeerbaar, ook na het staken van de schadelijke prikkel.

Een patiënt met een longcarcinoom is meestal ouder dan vijftig jaar en tweemaal zo vaak een man als een vrouw. De ziekte openbaart zich door hoesten, ophoesten van bloed, kortademigheid, moeheid, gewichtsverlies en soms koorts, waarbij het beeld lijkt op een longontsteking. De diagnose wordt gesteld op beeldvormend onderzoek van de thorax, waarop een haardvormige afwijking zichtbaar is. Op basis hiervan neemt de longarts of radioloog cel- of weefselmateriaal af voor microscopisch onderzoek door de patholoog en voor moleculair onderzoek van het tumor DNA door de klinisch moleculair bioloog in de pathologie.

De meest voorkomende vorm van longkanker is het longcarcinoom. Het longcarcinoom bestaat in ongeveer tachtig procent van de gevallen uit niet-kleincellige varianten

SUMMARY

Almost ninety percent of lung cancer mortality is attributable to cigarette smoking, and the relative risks of lung cancer increase with both the number of cigarettes smoked per day and the duration of smoking. The addition of age, or another measure of the timing of the exposure to smoking, improves the prediction of lung cancer mortality. People who stop smoking, even well into middle age, avoid part of their subsequent risk of lung cancer. The main types of lung cancer are non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and small cell lung carcinoma (SCLC). Diagnosis is made by radiological imaging of the chest. This is followed by a cytological brush and biopsy for microscopic examination and molecular studies of the tumor DNA by the pathologist and molecular biologist. Surgical treatment, mostly lobectomy, is only indicated in a relatively early stage of the disease. Overall prognosis of lung cancer is poor, with a five-year survival rate of fifteen percent. Recently, new therapeutic modalities using small molecules against specific mutations or membrane proteins of the tumor cells or the T cell receptor have become available. These have opened new avenues for improvement of the prognosis.

(*non-small-cell lung carcinoma*, NSCLC: adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en grootcellig carcinoom) en in ongeveer twintig procent uit kleincellig carcinoom (*small-cell lung carcinoma*, SCLC). Bij het stellen van de diagnose van NSCLC heeft veertig procent van de patiënten al een voortgeschreden ziektestadium, bij het SCLC is dit zelfs zestig procent. De behandeling is afhankelijk van het tumortype en het stadium. Bij het bepalen van het stadium is onderzoek van de lymfeklieren tussen de longen van belang. Chirurgische behandeling, doorgaans het verwijderen van een (deel van een) longkwab of een hele long is alleen in een relatief vroeg stadium zinvol. In het verwijderde preparaat van een plaveiselcel- of grootcellig carcinoom treft de patholoog een met een bronchus (luchtwegvertakking) samenhangende witte, onregelmatig begrensde tumor aan, al of niet met aantasting van naburige lymfeklieren (Figuur). De overlevingskansen van een patiënt met een longcarcinoom zijn slecht. Na vijf jaar

is nog maar vijftien procent in leven. Het carcinoom zaait veelal uit naar de hersenen, het skelet, de bijnieren en de lever.

Commentaar

De moleculaire diagnostiek van mutaties in de zogenaamde *driver*-genen binnen de cellen van het NSCLC, met name het adenocarcinoom, heeft zich de laatste jaren sterk ontwikkeld. Deze *driver*-genen zorgen ervoor dat een cel zich gaat gedragen als een kankercel. Inzicht in de rol van deze genen kunnen een aangrijpingspunt zijn voor een gerichte behandeling (*'targeted therapy'*) met nieuwe geneesmiddelen. Zo ontdekte men in 2005 dat een bepaalde mutatie (een zogeheten EGFR-mutatie) kon voorspellen dat het medicijn gefitinib een gunstig behandelingseffect zou hebben. De moleculaire bepalingen voor een steeds groter repertoire van gerichte therapieën zijn sindsdien steeds gevoeliger, verfijnder en uitgebreider

Longpreparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met een witte tumorhaard samenhangend met een grote luchtweg passend bij een bronchuscarcinoom.

Lung specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc with a white tumor mass associated with a large bronchus compatible with a bronchial carcinoma.



geworden. In 2016 bleek dat immunotherapie het eiwit PDL1 op de membraan van NSCLC-cellen kon uitschakelen, hetgeen gepaard ging met een gunstig anti-tumoreffect. Helaas is slechts een minderheid van de tumoren gevoelig voor de behandeling en is de effectiviteit van medicijnen niet goed te voorspellen. Gerichte therapie, immunotherapie en combinaties daarvan vormen tegenwoordig een belangrijke pijler van de behandeling van longkanker.

Daardoor zijn de prognose en de kwaliteit van leven voor een deel van de patiënten aanzienlijk verbeterd.

De Nijmeegse hoogleraren Katrien Grünberg (pathologie) en Marjolijn Ligtenberg (moleculaire pathologie) coördineren samen een landelijk ZonMW-project getiteld *Predictieve Analyse voor Therapie* (PATH), dat in 2016 van start ging. Daarin worden ook longcarcinomen betrokken. Doel

van het project is om de moleculaire predictieve diagnostiek van kanker in Nederland te optimaliseren.

Historische aspecten

In 1929 wees de Duitse arts Fritz Lickint (1898-1960) als eerste op het verband tussen roken en het ontstaan van longkanker. Dit gaf aanleiding tot het ontstaan van een agressieve antitabaksbeweging in Nazi-Duitsland, die overigens weinig succesvol was. In Nederland wees de oncologische chirurg Willem Wassink (1888-1963) in de jaren veertig op het verband tussen roken en longkanker. Naar aanleiding van wetenschappelijke publicaties die het verband tussen roken en longkanker onderbouwden, beval de *surgeon general*, de directeur van de Amerikaanse volksgezondheidsdienst, in 1964 aan om met roken te stoppen. Later kwamen in verschillende westerse landen allerlei antirookcampagnes op gang, in Nederland onder leiding van KWF-directeur Lenze Meinsma (1923-2008), maar politieke onwil en de tabakslobby wisten deze lang te dwarsbomen. Inmiddels rookt in de westerse landen nog slechts een minderheid van de bevolking, maar dit betreft wel vooral jeugdigen. In Nederland schommelt het percentage jongvolwassen rokers al jaren rond de 30%. Terwijl de verkoop en marketing van tabak streng aan banden is gelegd, zien we dat het gebruik van de elektronische sigaret, ook allesbehalve onschadelijk, nog niet gereguleerd is. Nog verontrustender is dat er in niet-westerse landen nog volop wordt gerookt, in sommige landen al vanaf de jonge kinderleeftijd.

Literatuur

- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *BMJ*. 1950; ii: 739-48.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. *JAMA*. 1950; 143: 329-36.
- Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking. *JAMA*. 1950; 143: 336-8.
- Mills CA, Porter MM. Tobacco smoking and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res*. 1950; 10: 539-42.
- Schrek R, Baker LA, Ballard GP, Dolgoff S. Tobacco smoking as an etiological factor in disease. *Cancer Res*. 1950; 10: 49-58.
- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000; 321: 323-9.
- Yuan M, Huang L-L, Chen J-H, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019; 4: 61.

Mesotheliom

(Mesothelioma)

De bedrijfsarts Jan Stumphius (1925-1983) was van 1954 tot 1979 verbonden aan de scheepswerf en machinefabriek Koninklijke Maatschappij De Schelde (KMS) in Vlissingen. Hij verrichtte vanaf 1962 een promotieonderzoek naar de gevolgen van het gebruik van asbest voor de volksgezondheid. Asbest was een materiaal dat bij de KMS veel werd gebruikt. De patholoog-anatoom Hans Planteijdt (1927-2014), met wie hij nauw samenwerkte, trof na obductie bij microscopisch onderzoek van het longweefsel van medewerkers van de KMS zogenaamde asbestlichaampjes aan. Verder bleek dat er in de periode 1962-1966 op Walcheren 25 gevallen van mesotheliom (ook wel borstvlieskanker of longvlieskanker genoemd) waren voorgevallen en dat van die patiënten er 22 werkzaam waren geweest bij de KMS. Stumphius bewees in zijn proefschrift, dat hij in 1969 aan de Universiteit van Amsterdam verdedigde, overtuigend het verband tussen de blootstelling aan asbest en de ziekte mesotheliom.

Asbest is een verzamelnaam voor een aantal in de natuur voorkomende kristallijne minerale stoffen (silicaten) met een vezelstructuur, die hitteresistent zijn en daardoor heel geschikt voor warmte-isolatie. Er bestaan drie soorten van asbest: witte asbest (chrysotiel), blauwe asbest (crocidoliet) en bruine asbest (amosiet). Het witte asbest vormt een duidelijke risicofactor voor het ontstaan van ontsteking en bindweefselvorming in de longen en voor het ontstaan van mesotheliom. Bij blootstelling aan asbest worden de vezels ingeademd en bereiken zij via de luchtwegen de longblaasjes, waar zij het longweefsel en het longvlies mechanisch prikkelen. Het kan wel dertig tot

veertig jaar duren voordat een mesotheliom ontstaat. Bij zestig tot tachtig procent van de patiënten met een mesotheliom kan blootstelling aan asbest aannemelijk worden gemaakt door het navragen van de beroepsgegevens, al of niet in combinatie met radiologisch onderzoek van de longen en weefselonderzoek op de aanwezigheid van asbestdeeltjes. Gezien de beroepsmatige blootstelling aan asbest zijn met name mannen aangedaan; vrouwen kunnen echter ook indirect zijn getroffen.

Een patiënt met mesotheliom is doorgaans ongeveer zestig jaar oud en presenteert zich met pijn in de borst, gewichtsverlies en onwelbevinden. Klinisch en radiologisch onderzoek wijzen op een vloeistofophoping in de borstholte en een zwoerdvormig gezwel dat deze gedeeltelijk heeft opgevuld (Figuur). De levensverwachting bij deze ziekte is heel slecht: minder dan vijf procent van de patiënten overleeft vijf jaar; de meeste patiënten zijn binnen een jaar overleden.

Histopathologisch bestaat het mesotheliom meestal uit een gemengde woekering van onregelmatige epitheliale en bindweefselachtige cellen in combinatie met de vorming van collageen. In een minderheid van de gevallen bestaat het mesotheliom uitsluitend uit epitheliale of bindweefselachtige cellen. Mesotheliom wordt als een vorm van kanker beschouwd omdat het naar de regionale lymfeklieren kan uitzaaien. Daarom wordt wel gesproken van 'maligne mesotheliom'. Het is een vorm van kanker die vooral door de uitgebreide doorgroei in de borstholte en longen tot ernstige ziekteverschijnselen en overlijden

SUMMARY

Malignant mesothelioma is a neoplasm (tumor) of the serous membranes that mostly occurs in the pleura. About 60 to 80% of male patients report exposure to asbestos, but in women the tumor is more often idiopathic. The tumor typically develops after a long latency period, which averages thirty or forty years. In general, pleural mesotheliomas encase and compress the lung, extending into fissures and interlobar septa, a distribution often referred to as 'pleural rind'. Invasion of the pulmonary parenchyma is generally limited to the periphery adjacent to the tumor. Microscopically, classic mesotheliomas show both carcinomatous and sarcomatous patterns. In pure carcinomatous mesothelioma the distinction from adenocarcinoma may be difficult. It is important to realize that asbestos exposure nowadays is more non-occupational than occupational. A histological diagnosis requires the identification of diffuse interstitial fibrosis in lung samples plus the presence of two or more asbestos bodies per surface area. It is recommended to use internationally recommended classification for diagnosis and grading of asbestosis.

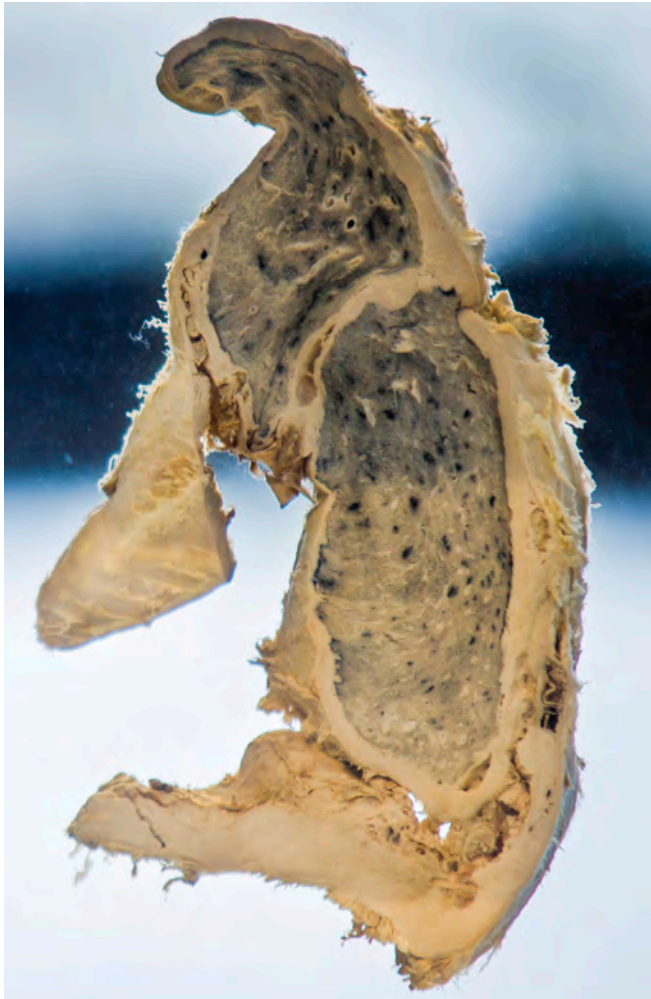
leidt. Als teken van blootstelling aan asbest kunnen in de wanden van de luchtwegen zogenaamde asbestlichaampjes worden gevonden: goudkleurige naaldvormige deeltjes met een knopvormig uiteinde, omgeven door eiwit en ijzer, ingebed in een bindweefselreactie (Figuur).

Commentaar

Behalve mesotheliom is ook asbestose een risico bij de omgang met asbest. Asbestose is een vorm van stoflongen, waarbij verbindweefseling van de luchtwegen optreedt. Asbestose werd in Nederland al in 1949 door de overheid als beroepsziekte erkend (in Engeland was dat in 1931 reeds het geval) en mesotheliom werd door Stumphius al in 1969 met asbest in verband gebracht. Toch werd het Asbestbesluit van de Arbeidsomstandighedenwet (*'asbest ban'*) door jarenlang politiek getouwtrek pas in 1993 van kracht. Sindsdien is beroepsmatig werken met asbest verboden en dient de verwijdering van asbest uit gebouwen onder strikte voorwaarden te geschieden. Asbestose en mesotheliom komen echter nog steeds

voor. Dit heeft vooral te maken met de lange tijdsperiode tussen asbestblootstelling en het optreden van de ziekten, maar ook met clandestiene asbestruiming en met blootstelling aan asbest bij werkzaamheden in en bij het eigen huis. Bij dat laatste is geen sprake van een beroepsziekte. In 2010 stelde de Gezondheidsraad nieuwe grenswaarden op voor asbestblootstelling, gedifferentieerd naar de verschillende asbestsoorten. Deze waarden gelden voor werk-gerelateerde blootstelling.

Aangezien patiënten met een mesotheliom sedert 2000 aanspraak kunnen maken op een schadevergoeding bij het Nederlands Instituut voor Asbestose Slachtoffers, is het vaststellen van de diagnose aan strikte criteria gebonden. Hierover zijn landelijk afspraken gemaakt via de Nederlandse Vereniging voor Artsen Longziekten en Tuberculose. Ook zijn er internationale richtlijnen tijdens consensusbijeenkomsten van experts opgesteld. De reeds genoemde patholoog-anatoom Planteijdt uit Middelburg heeft zich verdienstelijk gemaakt door de



Macroscopisch preparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc van een mesotheliom, dat als een zwaard het longweefsel omsluit.

Macroscopical specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing a mesothelioma, circumventing the remaining pulmonary tissue.

oprichting van het landelijke Mesotheliomenpanel, dat de pathologisch-anatomische diagnose kan bevestigen of niet-aannemelijk maken. Zijn taak is inmiddels overgenomen door de Amsterdamse hoogleraar pathologie Marc van de Vijver.

Historische aspecten

Het natuurproduct asbest is al sinds de Oudheid bekend. Het Griekse woord *asbestos* betekent onblusbaar, maar ook onvergankelijk. De gunstige eigenschappen van asbest – brandwerend, isolerend, onverslijtbaar – waren in de eerste eeuw na Christus al bekend. De belangrijkste vindplaatsen zijn Canada, Rusland en Zuid-Afrika. Na de industriële revolutie nam het gebruik van asbest aanzienlijk toe, met name in de scheepsbouw, en later, vooral na de Tweede Wereldoorlog, ook in materialen voor bijvoorbeeld huizenbouw. Rond 1990 nam het asbestgebruik sterk af, nadat de schadelijke effecten voor de volksgezondheid tot de beleidsmakers waren doorgedrongen.

Literatuur

- Burdorf A, Swuste P, Van der Maas P. Asbest en gezondheid: van patiëntbespreking naar erkenning van beroepsziekten in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1988; 132: 2162-7.
- Weel A, Van der Laan G. Asbest, Jan Stumphius en het mesotheliom. Hoe lang het duurt voordat de preventie op gang komt. *TBV* 2019; 27: 7-13.
- Wolff H, Vehmas t, Oksa P, Rantanen I, Vaino H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health.* 2015; 41: 5-15.
- Rubin R, Reisner HM. *Principles of Rubin's Pathology.* 7th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia; 2019.

Melanoom van de huid

(Cutaneous melanoma)

Het aantal gevallen van melanoom van de huid (huidkanker, vroeger 'maligne melanoom' genoemd) neemt sedert geruime tijd toe. Bij mannen in de westerse wereld is het de vijfde meest voorkomende kankervorm, bij vrouwen de zesde. Het is zelfs de tweede tumor in de leeftijdsgroep tussen het vijftiengste en veertigste levensjaar. De tumor kan bij een omvang van enkele millimeters al uitzaaien en is daardoor berucht. Jaarlijks overlijden in Nederland 1.000 patiënten aan de gevolgen van een melanoom, het aantal nieuwe gevallen per jaar bedraagt 7.000.

Het gedrag van het melanoom was lange tijd moeilijk te voorspellen. Eind jaren zestig verschenen twee sleutelpublicaties. Op grond van een nauwkeurige klinische en histopathologische studie kwamen de vooraanstaande Amerikaanse huidpathologen Wallace Clark (1924-1997) en Martin Mihm (1934-2022) tot de volgende typen: superficieel spreidend melanoom, nodulair melanoom en het *lentigo maligna* ('kwaadaardige sproeten') melanoom. Clark en Mihm onderscheidden een horizontale groeifase, met een heel beperkt vermogen tot uitzaaien, en een hieruit voortkomende verticale groeifase (nodulair aspect), met een duidelijk vermogen tot uitzaaiing. Dit was een schoolvoorbeeld van zogenaamde tumorprogressie, waarbij een tumor zich verder kwaadaardig ontwikkelt. Voorts gaven zij aan dat het niveau van ingroei (invasie-niveau volgens Clark) van het melanoom in de huid prognostische betekenis had.

Kort daarna publiceerde de Duits-Amerikaanse patholoog Alexander Breslow (1928-1980) een methode om de dikte van het melanoom van de huid microscopisch in weefselcoupes te meten. Hij gaf aan dat patiënten met een tumordikte van minder dan 0,76 mm geen uitzaaiingen kregen. Uit verschillende *multicenter studies* bleek vervolgens dat de Breslow-dikte (in klassen van minder dan 1 mm, tussen 1 en 2 mm, tussen 2 en 4 mm, en dikker dan 4 mm) een betere voorspellende waarde had dan het Clark-niveau, en ook de beste was in vergelijking met andere parameters. Het microscopische stadium werd, en is nog steeds, een belangrijke factor in de prognostische modellen die later door het *American Joint Committee on Cancer* werden ontwikkeld op basis van de gegevens van vele duizenden melanoompatiënten. Dit project werd jarenlang gecoördineerd door de Amerikaanse chirurg Charles Balch.

Dankzij nieuwe inzichten die sinds de laatste eeuwwisseling werden verworven uit moleculaire studies van met name de Duits-Amerikaanse huidpatholoog Boris Bastian, kon de classificatie van het melanoom van de huid verder worden aangepast. Die aanpassing is in de recente WHO-indeling van 2018 doorgevoerd. Het moleculair onderzoek gaf zicht op verschillende paden met specifieke genetische veranderingen. Men onderscheidt een categorie met een lichte zonexpositie en onder meer een *BRAF*- of *NRAS*-mutatie (het superficieel spreidend melanoom) en een categorie met een sterke zonexpositie en dezelfde mutaties (het *lentigo maligna melanoom*). In de categorie zonder duidelijke zonexpositie en onder meer een *HRAS*-mutatie treft men onder meer het *acrale melanoom*

SUMMARY

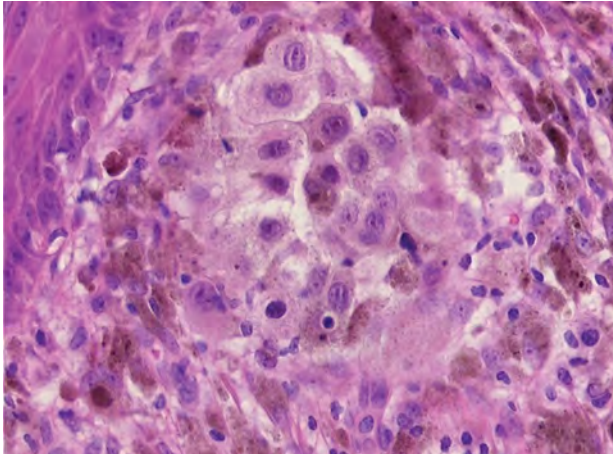
The incidence of primary cutaneous melanoma has been steadily increasing for several years, probably due to intermittent exposure to ultraviolet sunlight. According to the American dermatopathologists Wallace Clark and Martin Mihm primary melanoma can be subdivided into superficial spreading melanoma, nodular melanoma and lentigo maligna melanoma. The prognosis of the tumor is reliably assessed by the measurement of the tumor thickness as described by the American dermatopathologist Alexander Breslow, also in combination with other parameters in large multicenter studies.

Recent molecular investigations on genetic changes in melanoma lesions by the American dermatopathologist Boris Bastian have revealed pathogenetic pathways that have led to a modification of the 2018 WHO-classification of primary melanoma. In this classification, melanomas are divided into those etiologically related to sun exposure and those that are not, as determined by their molecular signatures, anatomic site, and epidemiology. The BRAF mutation is an effective target for drug therapy in patients with melanoma metastasis. The immunotherapy drugs most commonly used in melanoma are called checkpoint inhibitors. They act by unleashing T-cells that seek out and destroy tumor cells.

(handen of voeten) en het melanoom van de slijmvliezen aan. Het nodulaire melanoom kan uit verscheidene moleculaire paden ontstaan.

De oorzaak van het meest frequente type melanoom van de huid, het superficieel spreidend melanoom, is gelegen in de blootstelling van de huid aan zonlicht bij personen met een licht huidtype dat gemakkelijk verbrandt. Hierdoor vinden genetische veranderingen (activerende of niet-activerende mutaties van genen zoals *BRAF* of *CDDN2A*) plaats in de pigmentcellen (melanocyten) van de huid. In ongeveer tien procent van de gevallen is sprake van een erfelijk syndroom dat gekenmerkt wordt door vele, onregelmatige moedervlekken (het dysplastisch naevus syndroom) waaruit verschillende melanomen van de huid kunnen ontstaan. Deze patiënten worden regelmatig door de dermatoloog gezien om het melanoom zo vroeg mogelijk te kunnen ontdekken en te verwijderen.

Klinisch manifesteert het superficieel spreidend melanoom zich door de volgende vijf kenmerken volgens de ABCDE-regel: asymmetrische vorm, onregelmatige begrenzing, kleurvariatie, diameter groter dan zes millimeter en verandering in de tijd. Bij een vroege diagnose van het melanoom in een vroeg stadium zijn de overlevingskansen van de patiënt uitstekend. De goudstandaard voor de diagnose is het histopathologisch onderzoek van de verwijderde melanocyttaire huidafwijking. Afhankelijk van de tumordikte kan een aansluitende verwijdering van het litteken plaatsvinden, al dan niet gevolgd door een zogenaamde schildwachtprocedure (onderzoek van de schildwachtklier) om micrometastasen in de meest nabijgelegen lymfeklier op te sporen en door een eventuele aanvullende behandeling met bepaalde geneesmiddelen (specifieke antilichamen) om de kans op uitzaaiingen te verkleinen.



Microscopisch beeld van een melanoom van de huid.
Bron: Dirk Ruiter. Afdeling Pathologie, Radboudumc.
Microscopical aspect of a melanoma of the skin. Source:
Dirk Ruiter. Department of Pathology, Radboudumc.

Histopathologisch ziet men een onregelmatige groei van sterk atypische melanocyttaire cellen in de opperhuid met opstijging hierin en uitbreiding in de onderliggende lederhuid (Figuur). De tumorcellen bezitten vaak fijn verdeeld melaninepigment en tonen delingsfiguren. In de aangrenzende lederhuid komen lichte degeneratieve veranderingen voor passend bij een geringe zonlichtexpositie.

Commentaar

Bij de diagnostiek en de behandeling van het melanoom van de huid is een goede samenwerking van verschillende medische specialisten noodzakelijk: huidarts, patholoog, radioloog, oncologisch chirurg, medisch oncoloog en eventueel klinisch geneticus en radiotherapeut. Een dergelijk samenwerkingsverband heeft doorgaans plaats in de grotere ziekenhuizen, maar ook op landelijk niveau: in 1986 werd de Nederlandse Melanoom Werkgroep opgericht, die heel actief is op het gebied van richtlijnontwikkeling en -bijstelling (recent nog in 2019). Binnen deze werkgroep bestaat een panel van pathologen met een bijzondere deskundigheid op het gebied van melanocyttaire

afwijkingen. De werkzaamheden binnen dit panel werden jarenlang gecoördineerd door de Amsterdamse hoogleraar pathologie Wolter Mooi en de Nijmeegse hoogleraar pathologische anatomie Dirk Ruiter. Het panel verzorgt consulten voor de diagnostiek bij moeilijk te beoordelen gevallen, ten dienste van pathologen in Nederland en bij gelegenheid ook in het buitenland.

Nederlandse melanoomspecialisten, met name de Rotterdamse hoogleraar Alexander Eggermont (chirurgische oncologie) en de Nijmeegse hoogleraren Kees Punt (medische oncologie, thans Amsterdam) en Dirk Ruiter, hebben een voortrekkersfunctie vervuld in de *Melanoma Group* van de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

Gedurende de laatste twintig jaar heeft zich een doorbraak bij de aanvullende en algemene behandeling van het melanoom voorgedaan door de inzet van specifieke antilichamen tegen een *BRAF*-genmutatie in de tumorcellen (*targeted therapy*) en/of tegen de T-celreceptor. Daardoor

wordt de afweer tegen de tumor versterkt. Hiermee zijn goede resultaten geboekt. De Nijmeegse hoogleraren Carl Figdor (immunologie, Spinozapremie-winnaar 2006) en Jolanda de Vries (translationele tumorimmunologie) zetten zich in voor een immuuntherapie met gebruikmaking van dendritische cellen, die lichaamsvreemde cellen herkennen en het afweersysteem alarmeren. De meest gangbare immuuntherapie bij het melanoom maakt gebruik van zogenaamde ‘checkpointremmers’, die tumorspecifieke T-cellen activeren en daarmee vernietiging van de tumorcellen mogelijk maken.

Historische aspecten

De Franse arts René Théophile Laennec (1781-1826) was de eerste die in 1804 het melanoom als ziektebeeld beschreef. In 1829 kwam de Franse anatoom en patholoog Jean Cruveilhier (1791-1874) met een atlas *Anatomie Pathologique du Corps Humain* met een fraai geïllustreerde beschrijving van een primair melanoom en een melanoommetastase. De Britse chirurg Sir James Paget (1814-1899) stelde in 1864 dat een melanoom van de huid uit een moedervlek kon ontstaan. Zijn collega Jonathan Hutchinson (1828-1913) gaf dezelfde overgang aan bij een pigmentvlek in het gelaat (tegenwoordig *lentigo maligna*, een kwaadaardige sproet, genoemd). De eerste onderverdeling van het melanoom van de huid in subtypes werd in 1912 door de Franse huidarts William Dubreuilh (1857-1935) voorgesteld.

Literatuur

- Breslow A. Thickness cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970; 172: 902-8.
- Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biological behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969; 29: 705-26.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1039-51.
- Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma. Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144: 500-22.
- Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol.* 2011; 5: 124-36.

Adenocarcinoom van de vagina

(Adenocarcinoma of the vagina)

In 1971 beschreven de Amerikaanse gynaecoloog Arthur Herbst en zijn medewerkers zeven gevallen van een zeer zeldzame vorm van kanker van de vagina bij adolescente meisjes en jonge vrouwen. Het ging hier om een zogenaamd heldercellig adenocarcinoom, dat voorheen alleen bij oudere vrouwen voorkwam. Nader doorvragen leerde dat de moeders van de patiënten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap waren blootgesteld aan diethylstilbestrol (DES), een sinds de jaren veertig gebruikte synthetische oestrogene stof die oraal kon worden ingenomen. Dat gebeurde overal in de westerse wereld, ook in Nederland. Aanvankelijk werd DES voorgeschreven als middel om vroeggeboorte te voorkomen, maar later ook als een soort supervitamine '*making healthy babies healthier*'. Dat bleef overigens ook zo nadat uit vergelijkend klinisch onderzoek was gebleken dat het effect op het voorkomen van vroeggeboorte verwaarloosbaar klein was.

De kans dat adolescente meisjes en jonge vrouwen, van wie de moeder gedurende de zwangerschap aan DES was blootgesteld, een heldercellig adenocarcinoom ontwikkelden, bedroeg ongeveer één op duizend. Bij deze groep meisjes en vrouwen kwam de zogenaamde vaginale adenose, een goedaardige uitgroei van klierbuisepitheel in het slijmvlies, veel vaker voor. Het vaginaslijmvlies bestaat onder normale omstandigheden niet uit klierbuisepitheel, maar uit niet-verhoornende dekcellen. Behalve de adenose kunnen ook anatomische afwijkingen aan de inwendige geslachtsorganen met eventuele onvruchtbaarheid optreden. Bovendien bestaat er bij de

DES-moeders een verhoogde kans op het ontstaan van borstkanker. Dit past goed bij het gegeven dat oestrogeen de groei van klierbuisepitheel in de vrouwelijke geslachts-hormonen stimuleert en dat deze groei kan ontsporen. Als gevolg van deze bijwerkingen werd het gebruik van DES gedurende de zwangerschap kort na de publicatie van Herbst en zijn medewerkers in de Verenigde Staten ontraden.

Klinisch kan deze zeldzame vorm van kanker van de vagina zich uiten door bloedverlies tussen de menstruaties. Histopathologisch bestaat de adenose uit een uitgroei van regelmatig heldercellig klierbuisepitheel. Daarentegen ziet men bij het heldercellig adenocarcinoom een onregelmatige woekering van klierbuisepitheel (Figuur), dat ingroeit in het onderliggende bind- en glad spierweefsel. Het heldercellig aspect wordt veroorzaakt door ophoping van glycogeen in het cellichaam.

Commentaar

Vervolgonderzoek bij de 'DES-dochters', zoals de aangedane meisjes en vrouwen werden genoemd, leerde dat er ook een verhoogde kans bestond op onregelmatige uitgroei (epitheeldysplasie en carcinoma in situ) van het baarmoedermondslimvlies. Dankzij de frequente gynaecologische controles die deze patiënten ondergaan kan een verdere ontsporing naar kanker tijdig worden opgespoord c.q. worden voorkomen.

Direct na hun publicatie werd door Herbst en medewerkers een register gemaakt van jonge vrouwen met een

SUMMARY

Women who had prenatal exposure to the drug diethylstilbestrol (DES) are at increased risk for clear-cell adenocarcinoma and cervical cancer early at life, as reported by Herbst and colleagues in 1971. An estimated absolute risk of clear-cell carcinoma is 1:1,000 in DES-exposed daughters. In addition, genital tract abnormalities may be present, leading to infertility. The mean age at diagnosis of clear-cell adenocarcinoma was 22 years, and 80% of the patients received the diagnosis between ages 15 and 30 years. In 60% of the 695 patients documented in a special registry until 2018, evidence of prenatal DES exposure was found. The 20-year survival of the patients was 70%. It is recommended to continue the surveillance of this unique cohort of patients with DES-related clear-cell adenocarcinoma to examine their health conditions late in life.

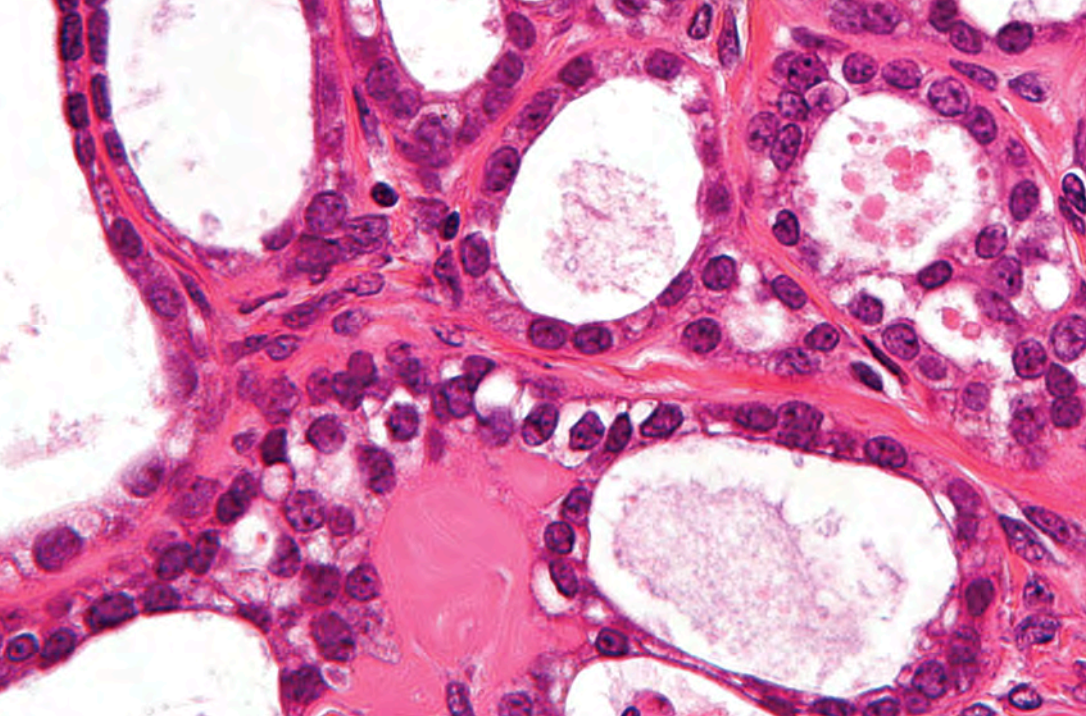
heldercellig adenocarcinoom van de inwendige geslachtsorganen. Het doel was ervaring op te doen met deze zeldzame afwijking en een kennis- en referentiecentrum tot stand te brengen. Al drie jaar later kon door deze onderzoekers een gedetailleerd overzicht van de gegevens van honderd gevallen van heldercellig adenocarcinoom in de vagina en zeventig gevallen van deze tumor in de baarmoedermond worden gepubliceerd. Het voorkomen van vaginale adenose werd eveneens bevestigd. In Nederland is in 1992 ook een overeenkomstig register opgezet als onderdeel van het DES-centrum te Utrecht, waarbij de Nijmeegse pathologen Ton Hanselaar en Hans Bulten betrokken waren.

Uit later kritisch onderzoek bleek dat het heldercellig adenocarcinoom van de vagina bij jonge vrouwen vaker voorkomt zonder voorgaande DES-behandeling van hun moeder dan met deze behandeling. Ook werd de opzet van de eerdere vergelijkende klinische studies in twijfel getrokken. Hierdoor is terughoudendheid ontstaan van het belang van de moederlijke DES-blootstelling voor het ontstaan van het adenocarcinoom van de vagina bij jonge vrouwen.

Historische/museale aspecten

Een register is een georganiseerd systeem waarin uniforme gegevens verzameld worden voor een vooraf bepaald doel. Registers van patiënten en/of gezonde vrijwilligers zijn van belang voor de beoordeling van de prevalentie en ontwikkeling van ziekten. Ook kunnen ze worden gebruikt om snel patiënten te identificeren die zouden kunnen deelnemen aan een klinische studie. Het hoofddoel van een dergelijk register is de prognose van patiënten te verbeteren door een vroegtijdige diagnosestelling en een preventieve behandeling. Tegenwoordig zijn richtlijnen, verordeningen en beleid rond registers in de gezondheidszorg goed geregeld via de Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU), het Consortium Kwaliteit van Zorg en het Zorginstituut Kwaliteitsregistraties.

Sinds 2017 bestaat op initiatief van de Europese Commissie een Europees platform voor registratie van zeldzame ziekten, een zogenaamd 'register van registers', dat fungeert als kenniscentrum van zorgverleners, onderzoekers, patiënten en beleidsmakers. Het aantal verschillende soorten zeldzame ziekten bedraagt ongeveer zesduizend. Classificatie, registratie en inventarisatie zijn belangrijke hulpmiddelen bij de bestrijding en de behandeling.



Microscopisch beeld van het vaginale heldercellig adenocarcinoom. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0. Microscopical image of the vaginal clear-cell adenocarcinoma. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Literatuur

- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971; 284: 878-81.
- Herbst AL, Robboy SJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 Registry cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 119: 713-24.
- Huo D, Anderson D, Herbst AL. Follow-up of patients with clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. Correspondence. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1746-8.
- Hanselaar A, Loosbroek M van, Schuurbiers O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernhelm J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks. *Cancer.* 1997; 79: 2229-36.
- Kalter H. Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol.* 2003; 25: 131-282.

Botkanker

(Osteosarcoma)

Een osteosarcoom is een kwaadaardig botvormend gezwel uitgaande van het skelet. Het Griekse woord *osteon* betekent 'bot' en *sarcoma* is een 'vlezige uitgroei'. Een sarcoom is een kwaadaardig gezwel van bindweefsel en daarvan afgeleide weefsels, zoals het bot. Het osteosarcoom is een zeldzame vorm van kanker en maakt minder dan een procent uit van alle kankers. In Nederland gaat het om zo'n veertig nieuwe gevallen per jaar. Wel is het de vaakst voorkomende vorm van botkanker en de op twee na meest voorkomende vorm van kinderkanker. Tot ongeveer 1970 was een chirurgische behandeling standaard. Meestal bestond de ingreep uit amputatie van (een deel van) een ledemaat (Figuur). De vijfjaarsoverleving bedroeg indertijd minder dan twintig procent.

In de loop van de jaren zeventig kwam chemotherapie in zwang: toediening van een combinatie van drie of vier middelen, zowel voorafgaand aan de chirurgische behandeling (neoadjuvant) als daarna (adjuvant). Het doel van de neoadjuvante chemotherapie was om de bottumor kleiner te maken en eventuele micrometastasen (microscopisch kleine uitzaaiingen) te elimineren. De chirurgische ingreep kon meestal beperkt blijven tot een ledemaatsparende verwijdering van de tumor. Een grote winst bij de vijfjaarsoverleving was het gevolg; deze steeg naar gemiddeld zeventig procent bij patiënten zonder aantoonbare metastasen. Dat was een belangrijke stap voorwaarts bij de behandeling van het osteosarcoom.

Risicofactoren voor het ontstaan van het osteosarcoom zijn een snelle lengtegroei, bepaalde genetische factoren die horen bij enkele zeldzame syndromen en bestraling

van het bot voor een andere vorm van kanker. De tot nu toe gevonden molecuulair-genetische veranderingen in de tumor zijn complex en geven vooralsnog geen zicht op een doelwit voor moderne medicamenteuze behandeling.

Osteosarcoom doet zich meestal voor rond de puberteit en ook wel na het zestigste levensjaar, vooral in de onderste ledematen (rondom de knie) en de bovenarm. De patiënt ervaart eerst een zekere gevoeligheid in het aangedane bot, die zich daarna tot een blijvende pijn ontwikkelt. Ook kan er plaatselijk zwelling voorkomen. De aanwezigheid van het sarcoom kan het getroffen pijpbeen verzwakken, waardoor een 'spontane' fractuur optreedt, hetgeen gepaard gaat met duidelijke pijnklachten. De diagnose wordt gesteld door radiologisch onderzoek gevolgd door histopathologisch onderzoek van een biopsie uit de tumor. De behandeling vereist de deskundige inzet van medisch specialisten die in een van de landelijke expertisecentra op het gebied van bottumoren samenwerken (de universitaire medisch centra in Amsterdam Leiden, Groningen en Nijmegen). Belangrijk is dat de patiënt zo snel mogelijk wordt doorverwezen naar een dergelijk expertisecentrum om onnodige vertraging of een onjuiste aanpak te voorkomen. Zo nodig kan (vanuit deze centra) een advies over de diagnostiek en/of de best mogelijke behandeling worden gevraagd bij de landelijke Commissie voor Beentumoren, die in Leiden zetelt. De standaard chemotherapie bestaat uit een combinatie van methotrexat-doxorubicine (adriamycine)-cisplatina (MAP), waarmee inmiddels een vijfjaarsoverleving van zeventig tot tachtig procent bij plaatselijke ziekte, en twintig tot dertig procent bij uitgezaaide ziekte wordt bereikt. Histopathologisch

SUMMARY

Osteosarcoma is a malignant bone tumor composed of atypical mesenchymal cells producing osteoid and immature bone. Osteosarcoma is the most frequent primary malignant bone tumor, and a common primary bone malignancy in children. It mostly occurs in puberal children and adolescents, and is commonly localized in the distal humerus, proximal tibia and proximal humerus. Over the past forty years, treatment advances and the implementation of neoadjuvant chemotherapy have led to improved five-year survival from less to twenty percent to seventy percent. Importantly, surgical treatment could be limited to limb-saving tumor resection. As the outcome for patients with osteosarcoma has not changed in several decades, the results of ongoing explorative clinical studies have to be awaited that may offer better chances for the patients.

onderzoek van het operatiepreparaat laat een uitgebreid celverval (tumorcelnecrose) zien als gevolg van de chemotherapie. De tumor is niet gevoelig voor radiotherapie.

Commentaar

De zeldzaamheid van het osteosarcoom maakt nationale en internationale samenwerking tussen de expertisecentra noodzakelijk om voldoende patiënten te kunnen insluiten in vergelijkend klinisch onderzoek. Aangezien de tot nu toe geteste moderne geneesmiddelen weinig of geen effect sorteerden, is inmiddels een aantal nieuwe exploratieve studies gestart om naar betere mogelijkheden te zoeken.

Historische aspecten

In 1953 stelde de Nederlandse Stichting tot Bevordering der Chirurgische Wetenschappen een werkgroep in van klinici en 'laboratoriumartsen' voor de bestudering van beengezwellen. Dit initiatief was geënt op de ervaringen van de Amerikaanse pathologen Henry Jaffe (1896-1979) en Louis Lichtenstein (1906-1977), die de meerwaarde voor de diagnostiek hadden laten zien van een systematische vergelijking van het röntgenbeeld en het histopathologische aspect van een botgezwel. De Nederlandse

multidisciplinaire Commissie voor Beentumoren richtte aanvankelijk alleen na-onderzoek van ziektegevalen, maar kreeg allengs op verzoek van klinici, radiologen en pathologen een adviserende rol bij de diagnostiek en de behandeling van nieuwe gevallen. De Commissie werd in feite de eerste landelijke multidisciplinaire tumorwerkgroep. Nog steeds geeft de Commissie deskundig advies over de best mogelijke diagnose en behandeling van gezwellen en gezwelachtige afwijkingen van het skelet. Zij is daarbij onmisbaar geworden. Het voorzitterschap van de Commissie werd vele jaren bekleed door de Leidse hoogleraar pathologie Theo van Rijssel (1917-1994), vanaf het eerste uur bijgestaan door zijn Groningse collega Henk Hadders (1915-2009). Van Rijssel werd als voorzitter opgevolgd door de Rotterdamse hoogleraar pathologie Roy van der Heul, die het stokje overdroeg aan de huidige voorzitter, de Leidse hoogleraar pathologie Pancras Hogendoorn. Vanuit Nijmegen had de hoogleraar orthopedie René Veth (1947-2021) zitting in de Commissie, terwijl de pathologisch-anatomische aspecten van de gevallen die vanuit het Radboudumc werden ingebracht altijd zorgvuldig werden voorbereid door collega-patholoog Maciej Pruszczyński (1937-2021), die goede contacten met Amerikaanse deskundigen onderhield.



Amputatiepreparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met een grote tumor van het scheenbeen met uitgebreide ingroei in het omliggende weefsel.

Specimen of an amputated lower leg from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing a large tumor of the tibia with extensive regional outgrowth in adjacent tissues.

Literatuur

- Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012; 118: 5888-93.
- Anninga JK. Clinical and molecular features of high-grade osteosarcoma (PhD dissertation). Leiden: Leiden University; 2013.
- Ferguson JL, Turner SP. Bone cancer: diagnosis and treatment principles. *Am Fam Physician*. 2018; 98: 205-13.
- Tweel J van den, Ruiter D, Fleuren GJ, Kluin Ph (editors). *Honderd Jaar Nederlandse Pathologie*. Nederlandse Vereniging voor Pathologie 1920-2020. Hilversum: Uitgeverij Verloren; 2020.

Blaascarcinoom

(Bladder cancer)

De meest voorkomende vorm van kanker van de urineblaas is het blaascarcinoom. Het gaat daarbij om een woekering van blaasslijmvliesdekcellen (urotheel). Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna zeventuizend personen blaaskanker vastgesteld, drie tot vier maal zo vaak bij mannen als bij vrouwen. Het blaas- of urotheelcelcarcinoom is bij mannen de op vier na meest voorkomende vorm van kanker. Vooral mensen ouder dan zestig jaar worden getroffen. In ongeveer zeventig procent van de gevallen is sprake van een oppervlakkig groeiend proces, dat na plaatselijke verwijdering en zorgvuldige nabehandeling goede overlevingskansen biedt. Bij de overige dertig procent gaat het om een zogenaamd spierinvasieve urotheelcelcarcinoom, dat dieper ingroeit, een uitgebreider behandeling vergt en een ongunstig beloop kent.

Na verkennende klinische studies door de Canadese uroloog Alvaro Morales, gevolgd door twee uitgebreide vergelijkende klinische studies in de Verenigde Staten, wordt vanaf de jaren tachtig het antituberculosevacin *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) met succes toegepast als nabehandeling in de urineblaas bij het oppervlakkig blaascarcinoom. Aanleiding voor deze studies waren gunstige resultaten die eerder werden verkregen bij de BCG-behandeling van kanker bij kleine proefdieren. Dit onderzoek werd gedaan door de Amerikaanse kankeronderzoekers Lloyd Old van het *Sloan-Kettering Institute* in New York en Burton Zbar van het *National Cancer Institute* in Bethesda. Het werkingsmechanisme is niet geheel duidelijk, maar aangenomen wordt dat BCG een vertraagde immunologische reactie tegen de (achtergebleven)

tumorcellen oproept. BCG-behandeling bij een oppervlakkig blaascarcinoom kan worden gezien als een vorm van immuuntherapie. De behandeling heeft inmiddels een lange staat van dienst en vindt nog steeds klinische toepassing.

Risicofactoren voor het ontstaan van blaascarcinoom zijn een hogere leeftijd, roken, blootstelling aan bepaalde chemische stoffen, zoals aromatische amines in de verfindustrie, en een chronische blaasontsteking. Bij een klein deel van de gevallen is een erfelijke factor aanwezig die hoog-penetrant is, dat wil zeggen: in veel gevallen tot de bewuste aandoening leidt. Het blaascarcinoom ontstaat door langdurige inwerking van carcinogene stoffen op het urotheel. Daarin doen zich vervolgens opstapelende genetische veranderingen voor, die resulteren in een invasieve tumor (carcinoom). Het urotheelcelcarcinoom groeit deels als een of meerdere gesteelde uitwassen (poliepen), deels als een solide tumor die de spierlaag van de blaas ingroeit. Het meest voorkomende symptoom van blaascarcinoom is bijmenging van bloed in de urine, die soms nauwelijks zichtbaar is. Dit moet aanleiding zijn voor de huisarts om direct door te verwijzen naar de uroloog, die de urine cytologisch laat onderzoeken op het voorkomen van carcinoomcellen, en daarna een kijkgreep via de plasbuis in de blaas uitvoert (cystoscopie). Hierbij vindt een nauwkeurige inspectie van het blaasslijmvlies plaats en worden de aanwezige poliepen verwijderd (TransUrethrale Resectie van de Tumor, TUR) en aangeboden voor pathologisch-anatomisch onderzoek. De patholoog stelt vast of het een urotheelcarcinoom betreft

SUMMARY

Bladder cancer is the fourth most common malignancy in men. Men are diagnosed with bladder cancer with three to four times the frequency of women. The disorder ranges from non-aggressive and usually noninvasive tumors that frequently recur and commit patients to long-term intensive surveillance, to aggressive and invasive tumors with high mortality. Advanced age, male sex, and cigarette smoking contribute to the development of bladder cancer. Bladder tumors can present with gross or microscopic hematuria, which is examined primarily by urine cytology and cystoscopy with biopsies and histopathology. Non-muscle invasive tumors are treated with endoscopic resection and adjuvant intravesical (within the bladder) therapy using cytostatic drugs and/or immunotherapy using *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). For patients with muscle-invasive carcinoma, more aggressive therapy is required, mostly consisting of radical cystectomy and urinary diversion. Treatment of patients with advanced disease is rapidly changing due to new findings from ongoing clinical multicenter studies which aim at the development of targeted therapies.

en let op de graad van atypie en op eventuele ingroei in glad spierweefsel. Bij afwezigheid van glad spierweefsel in het weefselmateriaal wordt de TURT bij intermediaire en hoger risico-tumoren herhaald om er zeker van te zijn dat er geen spierinvasieve groei aanwezig is. Het blaascarcinoom bestaat in driekwart van de gevallen uit atypisch urotheel, maar kan bijvoorbeeld ook uit atypisch plaveiselepitheelcellen bestaan. De patholoog maakt bij de microscopische beoordeling gebruik van een WHO-classificatie. Bij de diagnose 'oppervlakkig blaascarcinoom' vindt aansluitend op de TURT gedurende een jaar een nabehandeling in de urineblaas plaats met een cytostaticum en/of BCG. Het spierinvasief blaascarcinoom wordt behandeld met cytostatica, gevolgd door een radicale verwijdering van de urineblaas met aangrenzende lymfeklieren, prostaat en/of baarmoeder en voorwand van de vagina, en plaatsing van een urineomleiding met stoma. Bij verder voortgeschreden blaascarcinoom (Figuur) kan de patiënt worden behandeld met cytostatica of met behulp van doelgerichte moderne geneesmiddelen. Bij

de diagnostiek en behandeling vaart men op nationale en internationale richtlijnen, die periodiek worden aangepast op basis van de uitkomst van klinische multicenter studies.

Commentaar

Sinds twintig jaar vindt veel wetenschappelijk onderzoek plaats naar moleculaire en genetische veranderingen in blaascarcinomen. Men hoopt zo aanvullende risicofactoren en/of aanknopingspunten voor een doelgerichte behandeling te vinden. Een onderzoeksbenadering is de genoombrede associatiestudie (*genome-wide association study*, GWAS), waarin gezocht wordt naar genetische varianten die statistisch geassocieerd zijn met een risico op een ziekte. De eerste GWAS bij het blaascarcinoom werd in 2008 uitgevoerd door de Nijmeegse hoogleraar epidemiologie Bart Kiemeneij, die gebruikmaakte van gegevens van een Nijmeegse databank en van een IJslandse onderzoeksgroep. Dit soort studies levert een enorme hoeveelheid gegevens op (*big data*), die geavanceerde statistische



Preparaat van een geopende urineblaas uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met een uitgebreid papillair urotheelcelcarcinoom.

Specimen of an opened urinary bladder from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing an extensive papillary carcinoma.

bewerkingsmethoden vereisen. Kiemeney vervult inmiddels een voortrekkersrol bij dit type onderzoek op het gebied van het blaascarcinoom en hij werkt samen met verschillende internationale onderzoeksgroepen. Hij is ook heel actief bij de sponsoring voor wetenschappelijk kankeronderzoek.

De Nijmeegse hoogleraar oncologische urologie Fred Witjes heeft een belangrijke inbreng bij het op- en bijstellen van nationale en Europese richtlijnen voor de diagnostiek en de behandeling van het blaascarcinoom. Hij doet ook uitgebreid onderzoek naar nieuwe urinemarkers die de frequente en vervelende cystoscopieën overbodig

zouden maken. Witjes heeft daarnaast veel onderzoek gedaan naar de nabehandeling van oppervlakkig blaaskanker met cytostatica met gelijktijdige verwarming van de blaas (hyperthermie).

Historische aspecten

Het is al geruime tijd bekend dat een bepaalde in Egypte voorkomende parasiet, *Schistosoma haematobium*, een chronische blaasontsteking veroorzaakt. Deze verwekker kan met modern onderzoek al in mummies uit het oude Egypte worden aangetoond. De aandoening was zo veelvoorkomend in Egypte, dat Franse artsen die met de veldtocht van Napoleon in 1798 meereisden, vaststelden

dat Egypte het enige land ter wereld was, waar mannen menstrueerden. De Duitse hoogleraar chirurgie C. Goebel van de Universität Breslau vermoedde al in 1905 dat er een verband bestond tussen deze parasitaire blaasinfectie en het optreden van blaascarcinoom. In 1911 liet de hoogleraar pathologie en microbiologie van de Egyptian Government School of Medicine, A.R. Ferguson, een anatomische samenhang tussen beide aandoeningen zien in een wetenschappelijke publicatie van veertig door hem geobserveerde patiënten. Nadere wetenschappelijke onderbouwing kwam uit zogenaamde *case-control studies*, die vele jaren later plaatsvonden. Gezien deze bevindingen probeert de Egyptische overheid vanaf 1970 om het aantal infecties met *Schistosoma haematobium* zo veel mogelijk terug te dringen.

Literatuur

Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. J Urol. 2008; 179: 53-6.

Kiemeny LA, Thorlacius S, Sulem P en 61 andere auteurs. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet. 2008; 40: 1307-12.

Bevers RFM, Battermann JJ, Gietema JA, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Reijke TM de, Feller N, Witjes JA. Richtlijn urotheelcarcinoom van de blaas. Ned Tijdschr Geneeskd. 2009; 153: A956.

Alifrangis C, McGovern U, Freeman A, Powles T, Linch M. Molecular and histopathology directed therapy for advanced bladder cancer. Nat Rev Urol. 2019; 16: 465-83.

Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Bladder cancer. A review. JAMA. 2020; 324: 1980-91.

Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, Hernandez V, Linares Espinos E, Lorch A, Neuzillet Y, Rouanne M, Thalmann GN, Veskimäe E, Ribal MJ, Heijden AG van der. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Eur Urol. 2012; 79: 82-104.

Aurélien Kamoun, Aurélien de Reyniès, Yves Allory en 27 andere auteurs namens de Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2020; 77: 420-33.

Hoofd-halscarcinoom

(Cancer of the head and neck)

Kwaadaardige gezwellen van de slijmvliezen in het hoofd-halsgebied betreffen in negentig procent van de gevallen een plaveiselcelcarcinoom (bestaande uit afwijkende dekcellen). Gemakshalve spreekt men hierbij van hoofd-halscarcinoom (HHC). HHC is in Nederland redelijk zeldzaam. Het is bij mannen de op zes na en bij vrouwen de op negen na meest voorkomende vorm van kanker. Bekende risicofactoren voor HHC zijn roken, zuigen op pruimtabak, alcoholgebruik en nuttigen van irriterend voedsel zoals betelnoten, of een combinatie van deze gewoonten. In de jaren tachtig van de vorige eeuw vond de Finse oraaf patholoog Stina Syrjänen met haar medewerkers wetenschappelijke aanwijzingen dat het humane papillomavirus (HPV) een rol speelt bij het ontstaan van een deel van de HHC-en, namelijk de plaveiselcelcarcinomen van de mond-keelholte. Hierbij zijn met name het HPV type 16 en 18 betrokken. Deze bevindingen werden bevestigd door de groep van moleculair bioloog Peter Snijders en patholoog Chris Meijer van de Vrije Universiteit in Amsterdam. Het HPV-virus kan worden overgedragen door zoenen en orale seks. Een belangrijke eigenschap van het door HPV veroorzaakte HHC is dat het beter op behandeling reageert dan vormen van hoofd-halscarcinoom die niet met HPV zijn gelieerd. Patiënten uit de eerstgenoemde groep hebben een betere levensverwachting. De ontdekking van de betrokkenheid van HPV bij het HHC leidde tot pleidooien om ook jongens tegen dit virus te vaccineren (meisjes werden al gevaccineerd tegen HPV in verband met het risico op baarmoederhalskanker).

Bij het ontstaan van het HHC is, onafhankelijk van de oorzaak, sprake van een jarenlang voortschrijdend meerstappenproces dat begint bij een plaatselijke atypische dekcilverandering als voorloper. Deze verandering kan zich binnen de dekcellaag veldsgewijs uitbreiden. Vervolgens ontstaat een plaveiselcelcarcinoom in situ (intra-epitheliaal) en daarna een invasief plaveiselcelcarcinoom met risico op uitzaaien naar de regionale lymfeklieren. Bij deze cellulaire veranderingen is een groot aantal oncogenen betrokken, zoals de genetisch veranderde epidermale groeifactorreceptor (een eiwit dat een rol speelt bij het ontstaan van bepaalde kankers). Deze laatste kan echter als doelwit dienen van een behandeling met een tegen de receptor gericht antilichaam.

Het HHC komt het vaakst voor in het strottenhoofd, daarna in de mondholte en de keelholte. De klachten van de patiënt hangen hiermee samen: heesheid, pijn tijdens eten, keelpijn en/of slikproblemen. Snelle doorverwijzing van de huisarts naar een KNO-arts of specialist voor mond-, kaak- en aangezichtschirurgie is essentieel om de diagnose zo tijdig mogelijk te kunnen stellen. Dit geschiedt door nauwkeurige inspectie met behulp van een mond-keelspiegel gevolgd door een biopsie van de hierbij gevonden slijmvliesafwijking. In het biopt treft de patholoog bij microscopisch onderzoek een woekering aan van al of niet verhoornende dekcellen, die bij infiltrerende groei in het onderliggende bindweefsel als plaveiselcelcarcinoom wordt gediagnostiseerd. De mate van uitbreiding van de ziekte wordt bepaald door beeldvormend onderzoek (MRI) van de hals. Dit onderzoek wordt eventueel gevolgd

SUMMARY

Cancer of the head and neck is relatively rare in the Netherlands, accounting for three percent of all cancers. It concerns squamous cell carcinoma in ninety percent of cases, and occurs more often in men than in women. Smoking, alcohol consumption, and irritating food, especially in combination, are recognized risk factors. Another risk factor is human papilloma virus (types HPV-16 and HPV-18), which is responsible for an increase in oropharyngeal carcinoma. The diagnosis is made by ENT doctors on the basis of endoscopy and biopsy findings. Early referral by general practitioners is essential in order to prevent doctor's delay. Optimal diagnosis and treatment are currently provided by multidisciplinary teams in academic hospitals. Radiotherapy and surgery are the main treatment options. Overall five-year survival rate amounts to between forty and fifty percent of the patients treated.

Carcinomas often develop within preneoplastic mucosal fields of genetically altered epithelial cells. This may lead to local recurrences and secondary primary tumors that are responsible for a large proportion of deaths. Aberrant signaling pathways have been identified in head and neck carcinomas. Inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR) has proved a successful therapeutic strategy.

door een echografisch geleide cytologische punctie van lymfeklieren in de hals die mogelijk uitzaaiingen bevatten, en door beeldvormend onderzoek van de longen. Op basis hiervan wordt het stadium waarin de tumor verkeert vastgesteld volgens de internationale TNM-classificatie (tumorclassificatie). De uitkomst is bepalend voor de prognose van de patiënt en de meest aangewezen behandeling. Die behandeling bestaat meestal uit radiotherapie bij vroege stadia en een combinatie van chirurgie en radiotherapie en/of chemotherapie bij verder voortgeschreden stadia. Diagnostiek en behandeling van het HHC zijn de verantwoordelijkheid van multidisciplinaire teams. De vijfjaarsoverleving van een patiënt met een behandeld HHC bedraagt gemiddeld veertig tot vijftig procent. Het carcinoom kan echter in het operatiegebied terugkeren en er kan ook een tweede primaire tumor op een andere plaats ontstaan, zowel in het hoofdhalssgebied als in de long.

Commentaar

In de universitaire medische centra in Nederland zijn multidisciplinaire hoofd-halsoncologieteams actief om hoogspecialistische zorg aan patiënten met een HHC en andere gezwellen van het hoofd-halsgebied te kunnen leveren. De teams bestaan uit KNO-artsen, mond-kaak-aangezichtschirurgen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen en medisch oncologen. Er bestaat een goede landelijke samenwerking in de vorm van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren. Het team van het Radboudumc behandelt een van de grootste groepen patiënten in ons land. Bij de oprichting van de multidisciplinaire kankerteams aan het Radboudumc speelden de medisch oncoloog en hoogleraar Theo Wagener en zijn opvolger Pieter de Mulder een belangrijke rol. De hoogleraar radiotherapie Hans Kaanders en de universitair hoofddocent en KNO-arts Frank van de Hoogen fungeerden geruime tijd als coördinator van de werkgroep. In 2014 werd een



Kaiser Friedrich als *Kronprinz auf dem Hofball* (1878). Olieverfschilderij van Anton von Werner (1895). Het schilderij toont Frederik van Pruisen in gesprek met onder meer Rudolf Virchow in scharlaken toga. Bron: Staatliche Museen zu Berlin, Nationalgalerie / Klaus Göken CC BY-NC-SA 4.0

Painting of Anton von Werner (1895) showing Fredric of Prussia speaking with, amongst others, Rudolf Virchow in a red gown at the court ball. Source: Staatliche Museen zu Berlin, Nationalgalerie / Klaus Göken CC BY-NC-SA 4.0

landelijke richtlijn voor de beste zorg voor patiënten met een hoofd-halstumor opgesteld. In 2021 werd Robert Takes benoemd met leeropdracht KNO, in het bijzonder de hoofd-halsoncologie. Ook internationaal zijn leden van het Nijmeegse hoofd-halsoncologieteam actief. Zo was de hoogleraar klinische pathologie Piet Slootweg als co-editor betrokken bij het opstellen van de vierde druk van de *WHO Classification of Head and Neck Tumors*, de goudstandaard bij de pathologisch-anatomische diagnostiek van deze gezwellen.

Historische aspecten

In maart 1886 kwam kroonprins Friedrich van Pruisen (1831-1888), een zware roker, met aanhoudende heesheidsklachten bij de KNO-arts. Bij onderzoek met een keelspiegeltje ontdekte de arts een knobbeltje van 4 bij 2 mm op de linker stemband, dat in eerste instantie met regelmatige cauterisatie werd behandeld. Aangezien de afwijking niet verdween en er klinisch aan de mogelijkheid van een carcinoom werd gedacht, werd de bekende Engelse KNO-arts Morel Mackenzie (1837-1892) gevraagd om in mei van datzelfde jaar een biopsie te nemen. De beroemde patholoog Rudolf Virchow (1821-1902) vond in het biopt wel tekenen van een wratachtige dekcelwoeking maar geen tekenen van kwaadaardigheid. Dit was ook het geval bij een tweede biopsie en korte tijd later een derde biopsie. In november echter bleek de omvang van de stembandtumor duidelijk te zijn toegenomen. In januari 1887 was het chirurgisch openen van de luchtpijp noodzakelijk om verstikking te voorkomen. Op een biopsie uit de tumor kon de patholoog-anatoom Wilhelm Waldeyer (1836-1921), een leerling van Virchow, de diagnose carcinoom stellen. In maart 1889 werd de kroonprins tot keizer gekroond maar als keizer Friedrich III (Figuur) overleed hij al in juni aan een longontsteking als complicatie van de keelkanker. Bij obductie bleek dat er een groot

verzwerend carcinoom van het strottenhoofd aanwezig was met een uitzaaiing naar een lymfeklier in de hals. Dat Virchow geen duidelijke aanwijzingen voor een carcinoom vond, kan achteraf verklaard worden door de geringe afmetingen van de biopten en door het feit dat het een zogenaamd verruceus carcinoom betrof, een zeldzaam type dat niet splijtend, maar in regelmatig gevormde kolven ingroeit. Het verruceuze carcinoom had een verdere progressie doorgemaakt naar een plaveiselcelcarcinoom, dat was uitgezaaid. Het is ook voor ervaren pathologen moeilijk om een zeldzame tumor die nog niet beschreven is op waarde te schatten.

Literatuur

- Coenraad S, Baatenburg de Jong R. Hoofd-halscarcinoom. Huisarts & Wetenschap 2012; 55: 572-6.
- Syrjaenen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. Annals Oncol 2010; 21S7: vii243-5.
- Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nature Reviews Cancer 2011; 11: 9-22.
- El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, Grandis J, Slootweg PJ. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. Hum Pathol 2017; 66: 10-2.
- Cardesa A, Zidar N, Alos L, Nadal A, Gale N, Kloepfel G. The Kaiser's cancer revisited: was Virchow totally wrong? Virchows Arch 2011; 458: 649-57.

Borstkanker

(Breast cancer)

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in de westerse wereld. In Nederland worden per jaar zeventienduizend vrouwen door borstkanker getroffen, de sterfte aan de ziekte bedraagt 3.000 vrouwen per jaar. Bij ongeveer tien procent is de oorzaak erfelijk. Vrouwen die hiervoor drager zijn hebben een sterk verhoogd risico op borstkanker (ook dubbelzijdig). Ook krijgen zij vaak kanker op een veel jongere leeftijd dan gemiddeld. Ten slotte hebben zij ook nog een verhoogde kans op eierstokkanker.

In 1994 werd door Mark Skolnick en zijn medewerkers van het bedrijf *Myriad Genetics* in Salt Lake City het eerste borstkankergen, *BRCA1*, gekloneerd, vier jaar nadat het gen door een onderzoekconsortium onder leiding van Mary-Claire King op chromosoom 17 was gelokaliseerd. Een tweede borstkankergen, *BRCA2*, werd eveneens in 1994 door Richard Wooster en zijn medewerkers gelokaliseerd op chromosoom 12 en al een jaar later gekloneerd. Beide genen behoren tot de groep van zogenaamde suppressorgen, die celprocessen waaronder DNA-herstel en ombouw van chromatine (het complex van DNA en eiwitten in de celkern) reguleren. Door het optreden van mutaties in *BRCA1* en *BRCA2* bij de gendragers komt het tot een ontsporing van de celgroei die uitmondt in borstkanker. Er zijn nog andere genen betrokken bij erfelijke borstkanker, zoals *PALB2*, ook een suppressorgen. De gendragers kunnen met behulp van verschillende genetische testen worden opgespoord. Gezien het grote risico dat zij lopen, krijgen deze vrouwen het advies om hun eierstokken en de klierschijven van beide borsten preventief te laten

verwijderen en om voortaan tamoxifeen, een antioestrogeen, te gebruiken.

Bij de niet-erfelijke vorm van borstkanker kunnen een paar risicofactoren worden onderscheiden: een langdurige blootstelling aan oestrogenen (vroeg eerste menstruatie, late menopauze, hoge leeftijd bij de eerste zwangerschap), een doorgemaakte radioactieve bestraling, een hoge alcoholinname, het roken van sigaretten en een hoge dichtheid van het borstklieeweefsel. Door de langdurige inwerking van oestrogenen ontstaat een woekering van de klierafvoergangcellen. Deze woekering ontspoord in de loop van verscheidene jaren tot een zogenaamd *ductaal carcinoma in situ* (DCIS), dat kan infiltreren in het omgevende weefsel. In ongeveer zeventig procent van de borstkankergevallen is sprake van een ductaal carcinoom (in de melkgangen), in ongeveer vijftien procent betreft het een zogenaamd lobulair carcinoom (in de melkklieren).

Doorgaans presenteert een vrouw met borstkanker zich met een pijnloze knobbel in een buitenkwadrant van de borst. Er kan zich ook een intrekking van de borsthuid voordoen ter plaatse van de tumor (Figuur). Bij radiologische screeningsonderzoek wordt soms een verdachte afwijking gevonden. Meestal betreft dit onschuldige verkalkingen in het borstweefsel. De diagnose carcinoom wordt gesteld door een combinatie van gericht beeldvormend onderzoek en een cytologisch of histologisch onderzoek van een naaldbiopt. Met behulp van histopathologische gradering en een zogenaamd genexpressieprofiel kan een

SUMMARY

Breast cancer is the most common malignant tumor of women in western countries. Familial (hereditary) disease accounts for ten percent of breast cancers. The discovery of the first genes associated with hereditary breast cancer, *BRCA1* and *BRCA2*, has led to a timely identification of gene carriers and preventive mastectomy and oophorectomy with a marked reduction in breast cancer risk in these patients. Gene carriers can be examined by a number of genetics tests that allow detection of mutations in these and other genes involved.

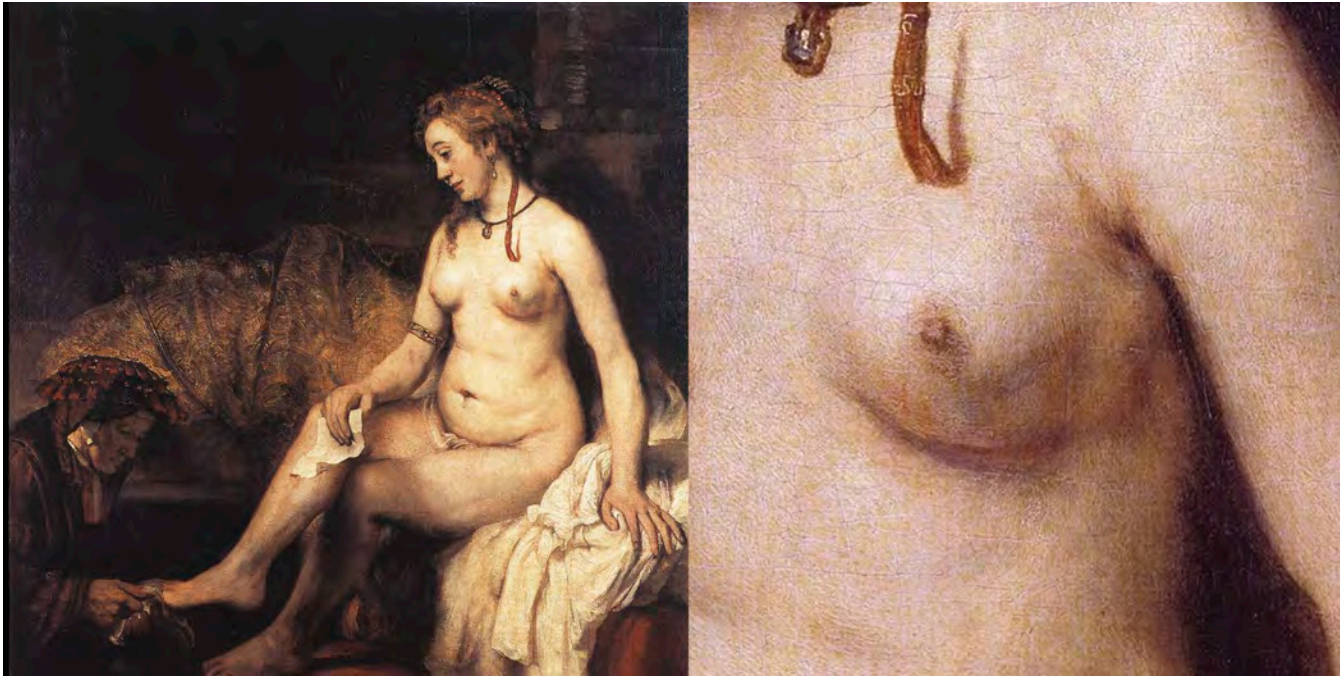
The diagnosis of breast cancer is made by radiological breast examination followed by cytopathological or histopathological examination of the tumor lesion. Assessment of prognosis is executed by histological grading and gene profiling. Expression of the estrogen receptor, progesteron receptor and epidermal growth factor receptor 2 (HER2), together with an assessment of the growth activity of the tumor, contribute to the prognosis. Most patients are treated by breast sparing surgical excision in combination with local irradiation, sentinel node biopsy, and depending whether micrometastases exist, with adjuvant chemotherapy. Improved therapeutic results have raised the five-year survival of breast cancer patients from seventy to eighty percent.

uitspraak worden gedaan over de prognose en de daarbij best passende behandeling. Aanvankelijk ging het hierbij om de expressie van de epidermale groeifactor receptor 2 (HER2), de oestrogeenreceptor, de progesteronreceptor en de celdelingsactiviteit. De laatste twintig jaar bepaalt men het mRNA expressieprofiel van een groot aantal genen. Het bleek dat een zeventigtal genen een bepaalde prognostische betekenis hadden en informatie verschafte over de gevoeligheid voor een bepaalde behandeling. De meest gebruikelijke moderne behandeling is een borstsparende chirurgische ingreep met plaatselijke radiotherapie en verwijdering van de poortwachterslymfeklier. Indien hierin micrometastasen worden aangetoond, komt de patiënte in aanmerking voor aanvullende chemotherapie. Bij het pathologisch-anatomisch onderzoek van het excisiepreparaat vindt aan de hand van de grootte van het tumor ook stadiëring plaats, dat wil zeggen: een bepaling

hoever de kanker is verspreid. De vijfjaarsoverleving bij borstkanker is de laatste jaren toegenomen van zeventig naar tachtig procent, met name door de verbeterde behandelingsmethoden.

Commentaar

Verscheidene Nederlandse onderzoekers hebben een wezenlijke bijdrage geleverd aan de genetica, de radiologische screening, de moleculaire diagnostiek en de prognostiek van borstkanker. De Leidse hoogleraren Tumorgenetica Cees Cornelisse en Peter Devilee van de afdeling Pathologie van het LUMC droegen bij aan de verdere karakterisering van het *BRCA1*-gen. De groep van de moleculair biologen René Bernhards en Laura van 't Veer en de patholoog Marc van der Vijver, alle verbonden aan het Nederlands Kankerinstituut in Amsterdam, en van John Foekens van de Daniel den Hoed Kliniek in



Intrekking van de huid van de linkerborst bij Rembrandts partner Hendrickje Stoffels, passend bij borstkanker.

Bron: Wikimedia Commons. Schilderij van Rembrandt van Rijn, *De badende Bathseba* (1654).

Dimpled skin of the left breast of Rembrandts' partner Hendrickje Stoffels, compatible with breast cancer.

Source: Wikimedia Commons. Painting by Rembrandt van Rijn, *Bathing Bathseba* (1654).

Rotterdam ontwikkelden sets van mRNA van genen met een prognostische betekenis, hetgeen sturing gaf aan de behandeling van de patiënten. Recentelijk is door de moleculaire analyse van twee duizend tumoren de genetische architectuur van borstkanker beschreven. Daardoor was men in staat om verschillende subgroepen te identificeren. De bedoeling is om steeds beter op maat gesneden behandeling te kunnen geven aan groepen of zelfs individuele patiënten (*'personalised medicine'*).

In het Radboudumc is jarenlang gewerkt vanuit het Landelijk Referentie Centrum voor Borstkankerscreening aan de verdere ontwikkeling van de screeningsmethodiek, de interpretatie van de radiologische beelden, de vergelijking hiervan met de pathologisch-anatomische preparaten en de evaluatie van de screeningsresultaten. Hierbij moeten de namen worden genoemd van de universitaire hoofdocent en radioloog wijlen Jan Hendriks, de patholoog en hoogleraar Roland Holland en de epidemioloog en hoogleraar André Verbeek. De laatste jaren geeft de hoogleraar Gepersonaliseerde Kankerscreening Mireille

Broeders leiding aan het onderzoek, waaraan onder meer de patholoog Peter Bult meewerkt. In een recente richtlijn van de Europese Vereniging voor Borstradiologie wordt geadviseerd om MRI screening toe te passen bij vrouwen met extreem dicht borstweefsel.

Historische/museale aspecten

In de laatste decennia van de negentiende eeuw ontwikkelden chirurgen technieken om patiënten met borstkanker te opereren, maar dit leidde in ruim de helft van de gevallen tot een terugkeer (recidief) van de tumor. Om deze slechte resultaten te verbeteren propageerde de vooraanstaande Amerikaanse chirurg William Stuart Halsted (1852-1922) in 1902 een zogenaamde radicale mastectomie, waarbij de borst met de tumor, de onderliggende borstspieren en de oksellymfeklieren aan de zelfde zijde *en bloc* werden verwijderd. Door deze ingreep verbeterden de resultaten aanzienlijk (slechts zes procent recidief). Hoewel de ingreep verminkend was, werd pas in de jaren zeventig overgegaan tot het laten staan van de borstspieren, de zogeheten gemodificeerde radicale mastectomie. Om zoveel mogelijk borstsparend te opereren werden vanaf de jaren tachtig klinische studies uitgevoerd door gezaghebbende consortia, waaruit bleek dat een beperkte resectie (van een borstsegment) volstond. Dit werd later verfijnd tot een 'lumpectomie' (weghalen van de knobbel), die kon worden aangevuld met plaatselijke radiotherapie indien de tumor niet geheel was weggenomen. In plaats van een volledige verwijdering van de lymfeklieren in de oksel werd er in de jaren negentig toe overgegaan om alleen de schildwachtklier te verwijderen. Ook kan tegenwoordig, in goede samenwerking tussen de oncologisch chirurg en de plastisch chirurg, in één operatie de verwijdering van de tumor en de borstreconstructie plaatsvinden. De behandeling van borstkanker is dus steeds beperkter van omvang geworden en steeds

gericht op basis van specifieke tumorkenmerken. Ook de patholoog en de klinisch moleculaire bioloog in de pathologie spelen hierbij een belangrijke rol.

Literatuur

- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and Beyond. *Nature Reviews Cancer* 2004; 4: 665-76.
- Curtis C, Shah SP, Chin S-F en 29 andere auteurs. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486: 346-52.
- Foekens JA. Microarrays bij bepaling prognose in borstkanker. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2007; 32: 83-6.
- Menke-Pluymers MBE, Tjong Joe Wai R, Geel AN van, Eggermont AMM. Oncoplastische chirurgie van de mamma: combinatie van oncologische en plastische chirurgie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1623-7.

Maligne lymfoom

(Malignant lymphoma)

De term maligne lymfoom is een verzamelnaam van ongeveer vijftig verschillende vormen van een kwaadaardige woekering van lymfoïdcellen in lymfeklieren en/of lymfatisch weefsel dat in andere organen is gelegen. Op basis van verschillende klinische en pathologische kenmerken wordt onderscheid gemaakt tussen het Hodgkin-lymfoom en de non-Hodgkin lymfomen. Bij een maligne lymfoom is sprake van één of meer vast aanvoelende gezwellen in lymfeklieren of andere organen, waarbij de afwijkende lymfatische cellen zich vandaar uit verspreiden. Dit is in tegenstelling tot leukemie, waarbij de kwaadaardige cellen in het beenmerg woekeren en zich uitbreiden in de bloedbaan. De biologie van non-Hodgkin lymfomen is ingewikkeld en dit geldt ook voor hun pathologisch-anatomische classificatie. Zo duurde het van 1956, toen de eerste simpele classificatie door de Amerikaanse patholoog Henry Rappaport (1913-2003) werd gepresenteerd, tot 1994 voordat een internationaal breed gedragen en op de biologie gebaseerde classificatie werd opgesteld: de zogenaamde *Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms* (REAL-classificatie). Het fundament was in 1975 gelegd door de Duitse patholoog Karl Lennert (1921-2012), die het 'normal counterpart-model' introduceerde: hij zocht voor elk type maligne lymfoom zoveel mogelijk een equivalent in de ontwikkeling van normale lymfocyten. Dat was niet lang nadat Max Cooper en Jacques Miller in de Verenigde Staten voor het eerst in dieren B- en T-cellen hadden beschreven. Voortrekkers van de REAL-classificatie waren de Amerikaanse pathologen Nancy Harris en Elaine Jaffe, de Duitse patholoog Harald Stein en de Engelse patholoog Peter Isaacson. De REAL-classificatie combineerde morfologische kenmerken met

immunologische en moleculaire gegevens, maar ook met de klinische presentatie, zodat voor het eerst gesproken kon worden van onderling afgrensbare klinisch-pathologische ziektebeelden. Deze ontwikkeling was vooral van groot belang voor de non-Hodgkin lymfomen, en in mindere mate voor die van het Hodgkin-lymfoom, waarvoor de classificatie van Robert Lukes en James Butler in 1966 nog steeds grotendeels van toepassing is.

Non-Hodgkin lymfomen vormen vier tot vijf procent van alle vormen van kanker. Zij komen vooral voor bij oudere patiënten, maar er zijn uitzonderingen zoals het Burkitt-lymfoom dat juist bij jonge kinderen voorkomt. Het Hodgkin-lymfoom is zeldzamer en komt vooral voor bij betrekkelijk jonge mensen tussen de vijftien en veertig jaar.

De klinische verschijnselen bestaan vaak uit een zwelling van de oppervlakkige of dieper gelegen lymfeklieren. Ook elders kunnen zwellingen ontstaan, de zogenaamde 'extranodale' lymfomen. Ook onverklaarde koorts, moeheid en geelzucht kunnen optreden. De diagnose wordt gesteld met een biopsie of excisie van de desbetreffende zwelling en onderzoek met behulp van cytopathologisch (Figuur), histopathologisch, immuunhistochemisch en moleculair onderzoek. Daarbij wordt de WHO-classificatie gevolgd, de opvolger van de bovengenoemde REAL-classificatie. Daarna volgt stadiëring (vaststelling van de mate van verspreiding) met behulp van onder meer beeldvormend onderzoek en vaak ook een beenmergbiopsie.

SUMMARY

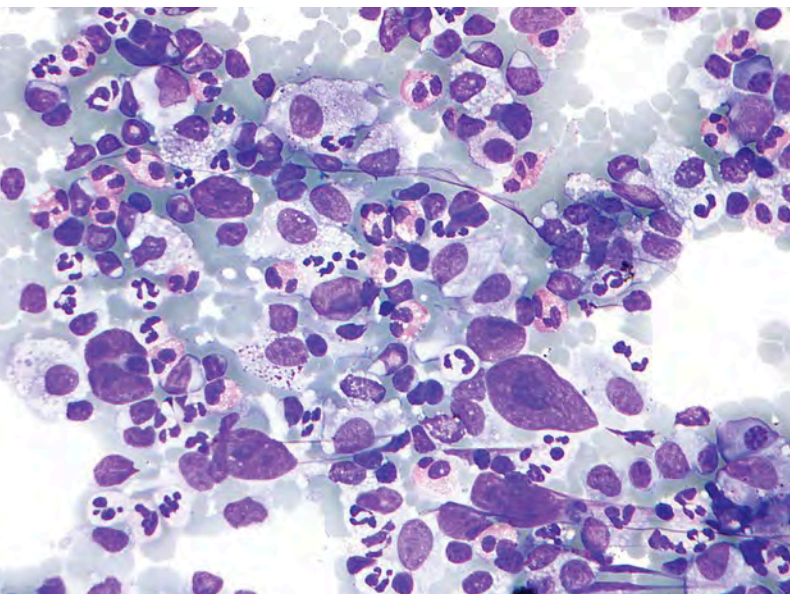
The past fifty years have witnessed an explosive growth in the understanding of normal and neoplastic lymphoid cells. The classification of malignant lymphoma can to some extent be guided by the corresponding normal counterpart. Likewise, the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of malignant lymphomas are often based on the physiology of the lymphoid cells. The clinical manifestations of malignant lymphomas also reflect the normal function of lymphoid cells in vivo. The multiparameter approach to classification adopted by the WHO classification has been validated in international studies as being highly reproducible, and enhancing the interpretation of clinical and translational studies. In addition, this facilitates the discovery of the molecular basis of lymphoid neoplasms in the basic science laboratory.

Maligne lymfomen bevatten vaak (niet-erfelijke) genetische afwijkingen en nogal eens een chromosomale translocatie, waarbij een oncogen betrokken is. Deze afwijkingen zijn vaak karakteristiek voor een bepaald type lymfoom. Daarnaast komen vaak (punt)mutaties (kleine veranderingen in het DNA) voor, die meestal berusten op tumorprogressie, dat wil zeggen: de overgang van klinisch (pre)maligne aandoening naar een volledig maligne tumor. De oorzaak van al deze genetische veranderingen is onbekend. Naast deze mechanismen spelen andere oorzakelijke factoren een rol, zoals doorgemaakte bestraling, een virale en bacteriële infectie of immuundeficiëntie. Het beloop en de prognose van maligne lymfomen zijn afhankelijk van de classificatie (het bovengenoemde klinisch pathologische ziektebeeld), het stadium van de ziekte, de conditie van de patiënt en ten slotte, steeds belangrijker, van de beschikbare therapie voor het desbetreffende ziektebeeld. Bij jonge patiënten met een Hodgkin-lymfoom is de genezingskans met de huidige therapie heel hoog, rond de negentig procent. Bij de non-Hodgkin lymfomen berust de behandeling tegenwoordig op (poly) chemotherapie, bestraling, immunotherapie met monoclonale antistoffen of zogenaamde 'chimere antigeen receptor T cellen' (*CAR-T cells*) en 'biologicals' die specifieke

moleculaire doelen aanvallen. De prognose van patiënten met een non-Hodgkin lymfoom is dan ook heel divers.

Commentaar

Zoals hierboven gesteld werd het fundament voor de huidige classificaties gelegd door diverse pathologen in Duitsland, Engeland en de Verenigde Staten. In de jaren zeventig en tachtig waren in Nederland vooral de pathologen Jan van Unnik (Utrecht) en Sibrand Poppema (Groningen) van belang. Jan van Unnik was in 1973 medeoprichter van de Europese Lymfomenclub, de voorloper van de *European Association for Haematopathology*. Sibrand Poppema ontdekte een bijzondere vorm van het Hodgkin-lymfoom en introduceerde de immundiagnostiek met monoclonale antistoffen. Andere Nederlandse pathologen zoals Philip Kluin (Leiden, later Groningen), Chris Meijer (Amsterdam VU) en Han van Krieken (Nijmegen) hebben zich vooral in de jaren negentig verdienstelijk gemaakt in de verdere verbetering van de diagnostiek met onder andere diverse moleculaire technieken. Daarnaast droegen zij en anderen, onder wie José Bogman in Nijmegen, belangrijk bij aan het opzetten van regionale en landelijke expertiseteams, de zogenaamde 'lymfomen panels'.



Microscopisch beeld met woekering van sterk atypische lymfoïde cellen met monsterkernen, passend bij een Hodgkin lymfoom. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Microscopical image showing a proliferation of markedly atypical lymphoid cells with giant nuclei, compatible with a Hodgkin lymphoma.

Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Historische aspecten

De Engelse patholoog Thomas Hodgkin (1798-1866) beschreef in 1832 zeven gevallen van een dodelijk aflopende ziekte van de lymfeklieren en de milt. Later, rond 1900, werden vier daarvan na nader microscopisch onderzoek door de Oostenrijkse patholoog Carl Sternberg (1872-1935) en de Amerikaanse kinderarts/patholoog Dorothy Reed Mendenhall (1874-1964) als 'Ziekte van Hodgkin' geduid (nu Hodgkin-lymfoom genoemd). Zij beschreven onafhankelijk van elkaar de voor de ziekte van Hodgkin kenmerkende Reed-Sternbergcel, die door Reed achteraf terecht als een kwaadaardige cel werd geïnterpreteerd, maar door Sternberg als reactief. De beroemde Duitse patholoog Rudolf Virchow (1821-1902) beschreef in 1845 en 1863 zowel leukemie als lymfosarcoom, een kwaadaardig gezwel bestaande uit afwijkende lymfatische cellen.

Literatuur

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as tool for disease discovery. *Blood*. 2008; 112: 4384-99.
- Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology*. 2009; 1: 523-31.

Mycosis fungoides

(Mycosis fungoides)

Mycosis fungoides (MF) is een kwaadaardige woekering van zogenaamde T-lymfocyten in de huid, die tegenwoordig primair huid T-cel lymfoom, type MF wordt genoemd. De naam MF stamt uit 1806 en betekent letterlijk 'paddenstoelachtige schimmelziekte', een achteraf volstrekt verkeerde naam, omdat het geen schimmel-infectie betreft. MF is de meest voorkomende vorm van huidlymfoom, maar is toch vrij zeldzaam: in westerse landen wordt ongeveer één op de honderdduizend mensen erdoor getroffen. Om deze reden wordt de ziekte alleen in gespecialiseerde centra behandeld.

In 1997 kwam de *Cutaneous Lymphoma Study Group* van de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) met een voorstel voor een classificatie van primaire huidlymfomen. In een ruime meerderheid van de gevallen (ongeveer tachtig procent) betreft het T-cel-lymfomen, zoals MF, en in een minderheid (ongeveer twintig procent) B-cel-lymfomen. De Nederlandse Huidlymfomen Werkgroep, met als voortrekkers de hoogleraren dermatologie Willem van Vloten (Leiden, later Utrecht) en Rein Willemze (Vrije Universiteit, later Leiden) en de hoogleraren pathologie Chris Meijer (Vrije Universiteit) en Erik Scheffer (Leiden, later Vrije Universiteit), hadden een belangrijke inbreng bij de totstandkoming van de classificatie. Deze werkgroep, die in de jaren tachtig werd opgericht, beschikte destijds al over goed gedocumenteerde klinisch-pathologische gegevens van ruim zeshonderd Nederlandse en Belgische patiënten met een primair huidlymfoom.

De oorzaak van primaire huidlymfomen is niet bekend, ondanks wetenschappelijk onderzoek naar eventuele moleculaire afwijkingen. MF ontstaat geleidelijk in de loop van jaren via een eerste stadium met huidvlekken, die zich in een tweede stadium kunnen ontwikkelen tot verheven plekken en zich uiteindelijk in het derde stadium kunnen voordoen als huidgezwellen. De vlekken zijn rood, schilferend en grillig van vorm en komen meestal voor op bedekte delen van de huid, zoals romp en billen. De verdikte plekken kunnen jeuken en de tumoren kunnen verzwering van het oppervlak tonen met witgeel beslag. Nadat de dermatoloog het vermoeden van een huidlymfoom heeft uitgesproken is histopathologisch onderzoek nodig, meestal op een aantal huidbipten, om de diagnose te kunnen stellen. Bij een typische MF in het eerste stadium ziet men een lymfocytair infiltraat in de opperhuid en de onderliggende lederhuid met vorming van zogenaamde Pautrier-abcesjes (Figuur). De lymfocyten bezitten bij hoge vergroting een opvallend onregelmatig gevouwen kern, passend bij een kwaadaardige woekering van T-cellen. Immunohistochemisch onderzoek laat zien dat het T-cellen van het helper-type (CD4+) betreft. Na het stellen van de diagnose wordt met behulp van stadiëringsonderzoek bepaald of het lymfoom beperkt is tot de huid, of dat het ook al elders is gelokaliseerd, zoals in lymfeklieren. Bij een tot de huid beperkte MF bestaat de behandeling uit corticosteroïden en lichttherapie, zoals PUVA (Psoraleen Ultraviolet-A). De levensverwachting van een grote meerderheid van patiënten met MF blijft normaal, maar in ongeveer tien procent van de gevallen

SUMMARY

Primary cutaneous lymphomas represent a heterogeneous group of mainly T-cell lymphomas and, in a minority of cases, B-cell lymphomas. These lymphomas show considerable variation in histology, phenotype, and prognosis. In 1997, the EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group proposed a new classification of primary cutaneous lymphomas. This was harmonized with the WHO in 2005 resulting in a WHO-EORTC classification, which was revised in 2018. Dutch dermatologists and pathologists have played an important role in the development of these classifications.

The most frequent primary cutaneous lymphoma is mycosis fungoides (MF). MF presents with three successive clinical stages: patch, plaque and tumor. It is characterized histopathologically by an epidermotropic infiltrate of small to medium-sized T lymphocytes. Cases of MF are characterized by monoclonal proliferation of CD4 positive cells. In most patients, the disease follows a slow but incurable course. Therefore, treatment should be reaching optimal benefit while minimizing its toxicity. Management of the disease should follow a stage-based approach.

ontstaan huidtumoren en vindt uitbreiding buiten de huid plaats met kans op complicaties en overlijden.

Verwant aan MF is het Sézarysyndroom (SS), een agressievere vorm van T-cel-huidlymfoom die gepaard gaat met ernstige jeuk, roodheid van het gehele lichaam, sterke schilfering van de huid, met name aan handen en voeten, en vaak haaruitval. Behalve deze huidafwijkingen vereist het stellen van de diagnose ook vaststelling van door het hele lichaam verspreide lymfeklierzwellingen en klonaal verwante T-cel-woekeringen in huid, lymfeklieren en bloed. Het aantal atypische lymfocyten in het bloed is van belang om onderscheid te maken met goedaardige vormen van roodheid van de huid.

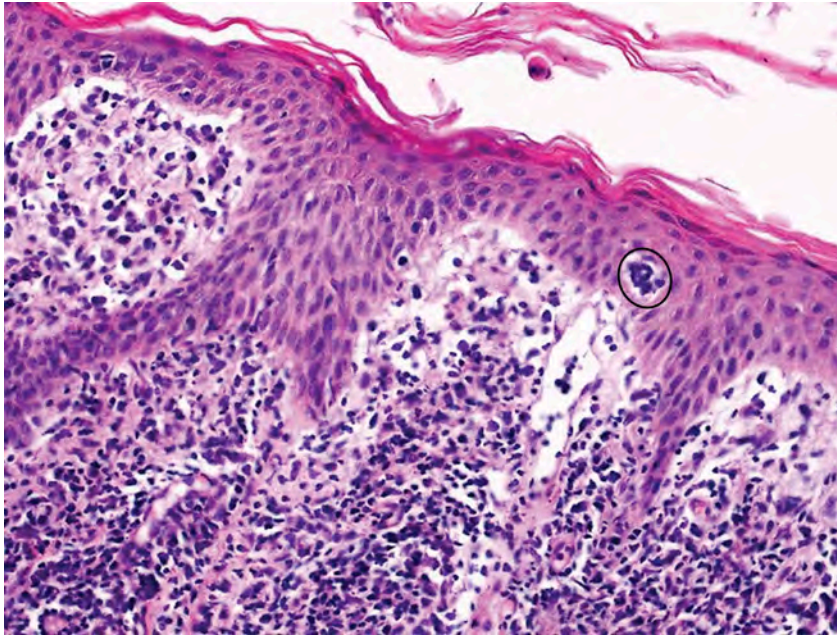
Commentaar

De EORTC en de WHO bereikten in 2005 op basis van consensusbijeenkomsten overeenstemming over de classificatie van primaire huidlymfomen. Hierin waren

de verschillende vormen van deze lymfomen ondergebracht, alsmede andere hematologische celwoekeringen die zich vaak in de huid manifesteren. Op basis van voortschrijdend inzicht werd de classificatie in 2018 herzien. Primaire huidlymfomen worden omschreven als non-Hodgkinlymfomen die zich in de huid openbaren zonder dat op het tijdstip van de diagnose sprake is van een aantasting van andere organen. Ook nieuwe vormen van huidlymfoom zijn geclassificeerd en de naamgeving van enkele bestaande vormen is aangepast. Het relatieve voorkomen van de verschillende vormen en hun overleving kregen meer aandacht. Bij het tot stand komen van de classificaties speelde de Leidse hoogleraar dermatologie Rein Willemze een hoofdrol.

Historische aspecten

De Parijse dermatoloog Jean-Louis-Marc Alibert (1768-1837), die tevens lijfarts was van de Franse koningen na de val van Napoleon, muntte de naam MF naar aanlei-



Microscopisch beeld van een huidbiopsie met typisch beeld van een vroeg stadium van MF met een Pautrier-abscesje (cirkel) en dicht lymfocytair infiltraat onder de opperhuid. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0
Microscopical image of skin biopsy showing an early stage of MF presenting with a Pautrier abscess (circle) and a dense subepidermal lymphocytic infiltration. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0

ding van een patiënt met uitgebreide paddenstoelvormige gezwellen van de huid. Alibert dacht dat er sprake was van een schimmelinfectie. Het geelwitte beslag aan het oppervlak van de gezwellen komt echter ook bij allerlei andere huidletsels voor. Het tumorstadium van MF wordt nog steeds naar hem genoemd, in combinatie met de naam van een andere Franse dermatoloog, Pierre-Antoine-Ernest Bazin (1807-1878): het Alibert-Bazin syndroom.

Literatuur

- Meijer CJLM, Leeuwen AWFM van, Loo EM van der, Putte LBA van de, Vloten WA van. Cerebriform (Sézary Like) Mononuclear Cells in Healthy Individuals: A Morphologically Distinct Population of T Cells. *Virchows Arch B Cell Path* 1977; 25: 95-104.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Peréz JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E,

Santucci M, Smith N, Wechsler J, Vloten WA van, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354-71.

Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJLM. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-85.

Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133: 1703-14.

Multiple myeloom

(Multiple myeloma)

Een plasmacel is een afweercel die antistoffen aanmaakt, ook wel immunoglobulines genoemd. Dit zijn eiwitten gericht tegen antigenen die tot verhoogde expressie komen bij bijvoorbeeld infecties. Daarbij doet zich een reactieve vermeerdering van plasmacellen voor. Soms echter treedt een autonome, niet-progressieve woekering van deze cellen op waardoor de normale bloedvormende beenmergcellen worden verdrongen. Dit kan overgaan in een vorm van kanker die multipel myeloom wordt genoemd. Er ontstaat dan een gezwel met meerdere haardvormige gezwellen in het beenmerg. De term is afgeleid van het Griekse *myelum* ('merg'). De aandoening is beter bekend als de ziekte van Kahler. De prognose bij de ziekte van Kahler was tot de laatste eeuwwisseling ongunstig; de behandelingsmogelijkheden waren beperkt en de gemiddelde overleving ongeveer drie jaar. Kort na elkaar kwamen nieuwe geneesmiddelen beschikbaar, waardoor de vooruitzichten voor een patiënt met multipel myeloom sterk zijn verbeterd. Het betrof thalidomide en lenalidomide (beide anti-angiogenesemiddelen), en bortezomib (een proteasoomremmer).

Intussen zijn nieuwe varianten van deze geneesmiddelen ontwikkeld met minder bijwerkingen dan het oorspronkelijke type, zoals carfilzomab en ixazomib als opvolgers van bortezomib. Daarnaast wordt al meer dan twintig jaar stamceltransplantatie toegepast met eigen stamcellen van de patiënt als deze goed op de eerstelijnsbehandeling heeft gereageerd. Recent zijn er met geavanceerde immunotherapie veelbelovende resultaten behaald. Dit betreft met name de inzet van monoclonale antistoffen gericht tegen CD38, een receptor die in verhoogde mate tot uitdrukking

komt op myeloomcellen. De behandeling van patiënten met multipel myeloom is dus volop in ontwikkeling.

De oorzaak van de plasmacelwoekering is niet bekend. Aangenomen wordt dat het multipel myeloom wordt voorafgegaan door een aantal genetische veranderingen, die zich kunnen uiten in chromosomale afwijkingen in de aangedane plasmacellen. De woekering kan indolent zijn en zich voordoen bij patiënten ouder dan zeventig jaar; zij wordt aangeduid als 'monoclonale gammopathie zonder duidelijke betekenis' (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS). MGUS geeft bijna nooit klachten en wordt meestal toevallig ontdekt. Soms gaat de aandoening echter over in multiple myeloom. Maar de kwaadaardige woekering treedt meestal op zonder voorafgaande MGUS. De woekering is klonaal van aard, dat wil zeggen: ze bestaat uit één groep van identieke (monoclonale) cellen. Deze kloon vormt een grote hoeveelheid van één type antistof: het M-proteïne ofwel het monoclonale eiwit. Soms wordt niet de hele antistof aangemaakt, maar slechts delen hiervan, zoals lichte ketens, die in de urine als zogenaamde Bence Jones-eiwitten worden uitgescheiden. Soms produceren de kwaadaardige plasmacellen helemaal geen antistof.

Aanvankelijk hebben patiënten met multipel myeloom onduidelijke klachten, zoals onbestemde rugpijn of vermoeidheid. De aandoening komt vaker voor bij mannen dan vrouwen; de gemiddelde leeftijd bij diagnose is negenenzestig jaar. Later treden heftige botpijnen op omdat het skelet wordt aangetast door de plasmacelwoekering; botbreuken en inzakkingen van wervels spelen vaak een

SUMMARY

Multiple myeloma of Kahler's disease develops as the result of an evolutionary process during which a normal plasma cell moves through the premalignant, pre-clinical state (monoclonal gammopathy of uncertain significance, MGUS) to smoldering myeloma and multiple myeloma that requires treatment. This spectrum was in 2014 incorporated in the International Myeloma Working Group Diagnostic Criteria for Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders. Hereby, three specific diagnostic biomarkers were used. In the staging system, high-risk cytogenetic abnormalities were added to standard laboratory prognostic markers. Due to the remarkable progress made in the diagnosis and treatment of multiple myeloma the median survival of the disease has doubled. Current efforts are aimed at the development of personalized, biologically based treatments.

rol bij deze pijnklachten. Voorts kunnen zich spontaan bloedingen en infecties voordoen en kan vermoeidheid optreden door bloedarmoede. De diagnose wordt gesteld doordat röntgenfoto's of CT-scans contrastarme haarden in het skelet laten zien (Figuur). Andere aanwijzingen zijn een hoge bezinkingswaarde en een piek van het paraproteïne in het bloed, Bence Jones-eiwit in de urine, en een woekering van atypische plasmacellen in een biopsie van het beenmerg. In het biopsie kunnen ook afwijkingen van het DNA van deze plasmacellen worden bepaald. Om de botpijnen te verlichten en de stabiliteit van het bot te vergroten is plaatselijke bestraling vaak heel effectief, al dan niet gecombineerd met orthopedische ingrepen bij acute of dreigende botafwijkingen.

Commentaar

In Nederland zijn tien expertisecentra voor het multipel myeloom ingericht, waaronder de afdeling Hematologie van het Radboudumc. Voor iedere patiënt wordt op basis van landelijke richtlijnen een behandelplan opgesteld. Indien mogelijk wordt de patiënt opgenomen in een lopende klinische studie. Ook wordt rekening gehouden met de bijgestelde criteria voor de diagnostiek en stadië-

ring (bepaling van de mate van verspreiding) bij multiple myeloom, zoals opgesteld door de *International Myeloma Working Group* in 2014. Momenteel start men met een behandeling van enkele maanden bestaande uit een combinatie van antimyloommiddelen, gevolgd door een autologe (afkomstig van de patiënt zelf) stamceltransplantatie. Na een succesvolle reactie op deze behandeling wordt een medicamenteuze onderhoudsbehandeling gegeven. Meestal komt de ziekte na enkele jaren terug; de patiënt kan dan opnieuw worden behandeld. Over de mogelijkheid van een definitieve genezing bestaat twijfel. De ziekte is in principe ongeneeslijk, maar de overleving is sterk verbeterd. Een succesvol behandelde patiënt is na gemiddeld zeven jaar nog in leven en kent nog vele jaren zonder progressie of ernstige klachten.

Historische aspecten

De Oostenrijkse internist Otto Kahler (1849-1893) deed in 1885 verslag van een patiënt met deze ziekte. Hoewel de Engelse arts Samuel Solly (1805-1871) hem al in 1844 was voorgedaan, werd de ziekte toch naar Kahler vernoemd. Al in 1845 vond men een abnormaal eiwit in de urine bij deze ziekte, later Bence Jones-eiwit genoemd. In 1895



Röntgenopname van een arm met een grote hoeveelheid haardvormige ophelderingen in het bot. Dit beeld is typisch voor de ziekte van Kahler. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

X-ray of an arm showing large amounts of radiolucent intraosseal foci typical for Kahler disease.

Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

werd uit microscopisch onderzoek van het tumorweefsel duidelijk dat het om een woekering van plasmacellen ging. Een immuunglobulinepiek in het bloed werd in 1938 beschreven en in 1956 werden de lichte ketens hiervan gekarakteriseerd. Vanaf die tijd behandelde men de ziekte men het cytostaticum melfalan en met corticosteroiden.

In 1975 ontwikkelden de onderzoekers Georges Köhler (1946-1995) en César Milstein (1927-2002) van het Medical Research Centre in Cambridge een nieuwe techniek, waarbij zij heel zuivere antistoffen konden maken afkomstig van hybride (samengestelde) muizencellen, die bestonden uit een B-lymfocyt gericht tegen een specifiek antigen en een plasmocytoomcellijn. Hiermee hadden zij een onsterfelijke cellijn als producent van antichamen gemaakt. De geselecteerde antistoffen werden monokonaal genoemd. Door hun hoge zuiverheid waren ze heel geschikt voor diagnostische en therapeutische doeleinden. Deze doorbraak in de immunologie werd in 1984 beloond met de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde voor Köhler en Milstein, die zij deelden met de fundamentele immunoloog Niels Jerne. Zij hadden op een briljante wijze ingespeeld op de onsterfelijkheid van kankercellen die immuunglobuline kunnen produceren, *in casu* de kwaadaardige plasmacellen.

Literatuur

Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. [asco.org/edbook](https://www.asco.org/edbook); 2016.

Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. *Blood*. 2019; 133: 660-75.

Leavy, O. The birth of monoclonal antibodies. *Nat Immunol* 17, S13 (2016).

<https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2021/09/RICHTLIJN-behandeling-MM-2021-geautoriseerd-11.05.2021-v15092021pdf>.

Feochromocytoom en paraganglioom

(Pheochromocytoma and paraganglioma)

Het feochromocytoom is een catecholamine producerend gezwel van de chroomaffiene cellen van het bijniermerg. Deze neuro-endocriene cellen produceren catecholamines, dat wil zeggen: hormonen als adrenaline en noradrenaline. De naam van het gezwel is afgeleid van het Griekse *phaios* ('donker') en *chroma* ('kleur'). Ook buiten de bijnier komen chroomaffiene cellen voor in de orgaantjes die gegroepeerd zijn rond de lange banen van het zenuwstelsel, ofwel de paraganglia. Het sympathisch ('onbewuste') zenuwstelsel speelt een cruciale rol bij het reguleren van de vaatwandspanning. Gezwellen die ontstaan uit deze paraganglia heten paraganglioom en komen voornamelijk voor in de borstkas, de buik of het bekken. Ook in het hoofdhalsgebied komen paragangliomen voor, maar deze produceren nauwelijks hormonen, met uitzondering van enige dopamine. In de grote meerderheid van de gevallen (tachtig procent) is sprake van een feochromocytoom.

Door de ontdekking, rond de laatste eeuwwisseling, van mutaties in het zogenaamde *SDHD*-gen kwam het genetisch onderzoek in een stroomversnelling terecht. Naast drie reeds bekende erfelijke syndromen (multiple endocriene neoplasie type 2, de ziekte van Von Hippel-Lindau en neurofibromatose type 1) zijn inmiddels mutaties bekend in zeventien andere genen. Op dit moment weten we dat meer dan de helft van de feochromocytomen en paragangliomen (FPGL) genetische veranderingen bezit. Het bleek dat ongeveer veertig procent van de FPGL-patiënten een kiembaanmutatie draagt in een van de twintig tot nu toe gevonden betrokken genen. FPGL wordt daarom

beschouwd als een zogenoemde neuro-endocrine tumor (het gaat om cellen die een laagmoleculair hormoon uitscheiden) met een sterke genetische component. Het is een zeldzame tumor met een prevalentie van 0,6 gevallen per honderdduizend personen. Bij patiënten met hoge bloeddruk komt FPGL daarentegen voor bij 0,1 tot 0,6 procent.

FPGL is in ongeveer veertig procent van de gevallen erfelijk, de overige gevallen zijn sporadisch (niet-erfelijk). Erfelijke FPGL komt voor in het kader van een aantal zeldzame syndromen, waarbij de tumor zich in samenhang met verschillende andere types (niet-chroomaffiene) gezwellen voordoet. Bij elk syndroom is in een deel van de gevallen een aantal mutaties gevonden in de betrokken genen. Deze syndromen worden autosomaal dominant overgeërfd. Alle aangedane genen zijn van invloed op de vorming van gezwellen langs drie verschillende moleculaire paden. Men verwacht dat een mogelijk betere behandeling van FPGL in de toekomst mogelijk is door een gerichte medicamenteuze remming van deze paden.

FPGL presenteert zich vaak met aanvalsgewijze hoofdpijn, hartkloppingen en sterk transpireren. Ook angstaanvallen komen voor. Deze verschijnselen zijn terug te voeren op een verhoogde productie van adrenaline en/of noradrenaline, waarbij ook hypertensie optreedt. Het stellen van de diagnose kan echter heel moeilijk zijn, omdat deze verschijnselen zich ook bij talrijke andere ziekten kunnen voordoen. FPGL is daarmee een verraderlijke aandoening, vooral omdat deze onbehandeld door de gevolgen van

SUMMARY

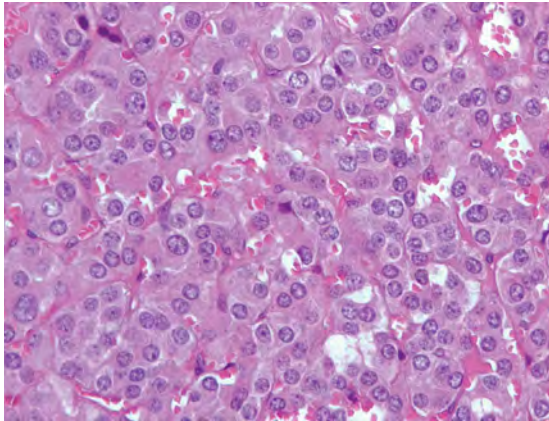
Phaeochromocytomas and paragangliomas (PPGL) are rare neuroendocrine tumors with a highly variable clinical presentation but most commonly manifesting with episodes of headaches, sweating, palpitations and hypertension. A germline mutation in one of the susceptibility genes identified so far explains about forty percent of all cases; the remaining sixty percent are thought to be sporadic cases. At least one-third of these sporadic tumors contain a somatic mutation in a predisposing gene. Genetic testing, which is indicated in every patient, is guided by the clinical presentation as well the secretory phenotype and the mutational characteristics of the tumors. This rare tumor can be lethal if left undiagnosed, thus, rapid recognition is vital. However, selecting a good approach to biochemical testing and selecting imaging studies for purposes of localization can be complex. Therefore, clinical practice guidelines for diagnosing and treating of PPGL are crucial. For most PPGL minimally invasive adrenalectomy is recommended.

overmatige hormoonproductie tot de dood kan leiden. FPGL wordt in toenemende mate bij toeval ontdekt door middel van beeldvormend onderzoek voor een andere reden. Het definitief stellen van de diagnose geschiedt door het aantonen van een verhoogd gehalte van metanefrines (afbraakproduct van catecholamines) in bloed of urine en door het nauwkeurig lokaliseren van de tumor met beeldvormende technieken zoals CT-scan, MRI en PET/CT scan. Genetisch onderzoek is in alle patiënten geïndiceerd en kan op basis van klinische presentatie, familieanamnese en biochemisch onderzoek worden uitgevoerd. Vanwege de gecompliceerde diagnostiek en behandeling is doorverwijzing naar een expertisecentrum, zoals het Radboudumc, nodig. De tumor wordt bij voorkeur met minimaal invasieve chirurgie laparoscopisch verwijderd. Medicamenteuze behandeling voorafgaand aan de operatie is essentieel om ernstige complicaties door uitstorting van catecholamines bij het verwijderen van de tumor te voorkomen. Bij minder dan twintig procent van de gepereerde gevallen komt de tumor terug, bij de helft hiervan is sprake van een kwaadaardig FPGL, aangezien zich inmiddels uitzaaiingen (metastasen) hebben voorgedaan.

Het kwaadaardig gedrag kan helaas op basis van pathologisch-anatomisch onderzoek van het tumorweefsel niet goed worden voorspeld. De vijfjaarsoverleving van een kwaadaardig FPGL bedraagt altijd nog zo'n vijftig procent.

Commentaar

De klinische kenmerken van met FPGL geassocieerde syndromen zijn al ruim honderd jaar bekend. Het betreft de hierboven reeds genoemde multiple endocriene neoplasie type 2, de ziekte van Von Hippel-Lindau en neurofibromatose type 1. Bij de neurofibromatose type 1 komen goedaardige, maar soms ook kwaadaardige zenuwschedetumoren voor en tevens borstkanker. De ziekte van Von Hippel-Lindau kenmerkt zich door bloedvatgezwollen in het netvlies en in de hersenen, niercelcarcinoom, een neuro-endocriene tumor van de alvelesklier en een lymf-vattumor van het binnenoor. Bij het multiple endocriene neoplasie type 2 syndroom ziet men een medullair (zich in de kern bevindend) schildklier carcinoom en vergroting van de bijschildklieren (kleine kliertjes in de hals, onderdeel van het hormoonstelsel). De hierbij voorkomende FPGL kunnen meervoudig zijn en ook op verschillende



Microscopisch beeld van een feochromocytoom, bestaande uit Zellballen in een vaatrijk bindweefsel. De kernen zijn onregelmatig van vorm, grootte en donker van kleur. Dit heeft echter geen voorspellende waarde voor een kwaadaardig gedrag. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0. Microscopical appearance of a pheochromocytoma showing Zellballen in a markedly vascularized stroma. Note the nuclear polymorphisms and hyperchromatosis which has no predictive value for its malignant behavior. Source: Wikimedia commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

plaatsen in de bijnieren optreden. Het betreft hier uitermate ingewikkelde diagnostische puzzels, die alleen door een team van zeer gespecialiseerde medische specialisten kunnen worden opgelost.

De Nijmeegse hoogleraren Jacques Lenders (interne geneeskunde en vasculaire geneeskunde) en Henri Timmers (interne geneeskunde in het bijzonder endocriene ziekten) hebben relevante bijdragen geleverd aan de biochemische en genetische diagnostiek en de functionele beeldvorming van FPGL. Beiden speelden een leidende rol bij het tot stand komen van internationale richtlijnen voor deze ziekte. De Nijmeegse arts-celbioloog Albert Verhofstad (1939-2008) bereidde en karakteriseerde in de jaren tachtig antistoffen tegen adrenaline en noradrenaline voor het kunnen aantonen van deze hormonen in weefsels.

Historische aspecten

De Duitse patholoog Max Schottelius (1849-1919) beschreef als eerste het histopathologische beeld van een feochromocytoom bij een achttienjarige patiënte,

die aan de gevolgen van de catecholamine producerende tumor was overleden. Hij stelde de diagnose op basis van het typische histologische beeld van Zellballen (klein nesten van chromaffine cellen) in een vaatrijk bindweefsel (Figuur) en bevestigde deze met de chroomkleuring volgens Mueller. De term 'feochromocytoom' werd geïntroduceerd door de Duitse patholoog Ludwig Pick (1868-1944).

Literatuur

- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. Lancet. 2005; 366: 665-75.
- Lenders JWM, Quan-Yang D, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Hassan Murad M, Nrusse M, Pacak K, Young Jr WF. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1915-42.
- Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11: 101-11.
- Neumann HPH, Young Jr WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med. 2019; 381: 552-65.

Chronische myeloïde leukemie

(Chronic myeloid leukemia)

Leukemie is een vorm van kanker, ook wel bloedkanker genoemd, waarbij een ongeremde, kwaadaardige woekering van beenmergstamcellen vanuit het beenmerg optreedt en in de bloedbaan komt. Er kan sprake zijn van een woekering van onrijpe beenmergcellen, hetgeen zich uit als acute leukemie, met een kort en heftig ziektebeloop. Ook kan sprake zijn van een woekering van rijpere beenmergcellen, die zich manifesteert als een chronische leukemie, met een langzamer en milder beloop. Leukemie maakt drie tot vier procent van alle vormen van kanker uit.

Een bijzondere vorm van leukemie is chronische myeloïde leukemie (CML). Per jaar komen er in Nederland tweehonderdvijftig tot driehonderd nieuwe patiënten bij met deze zeldzame ziekte. CML is bijzonder omdat de ziekte gepaard gaat met een specifieke genetische verandering in het DNA die verantwoordelijk is voor de ontsparing van beenmergstamcellen tot bloedkanker en op grond daarvan beschouwd wordt als oncogen (een gen dat kanker kan veroorzaken). Dit oncogen produceert een eiwit dat de ongeremde celtgroei en abnormale ontwikkeling van witte bloedcellen stimuleert. Een heel bijzonder aspect is dat het betreffende eiwit, een tyrosinekinase, geremd wordt door een geneesmiddel, imatinib, dat eind jaren negentig door de Amerikaanse farmaceutische firma Novartis was ontwikkeld. In 2001 toonde een Amerikaanse groep hematologen onder aanvoering van Brian Druker uit het *Oregon Health and Science University Knight Cancer Center* in Portland, dat dit middel bij een reeks van vierenvijftig CML-patiënten een complete respons bewerkstelligde,

dat wil zeggen dat er geen kankercellen meer gevonden werden. Dit effect bleek vijf jaar later bij een grote meerderheid van de patiënten nog te bestaan. Hiermee werd het concept van de *targeted therapy* bevestigd: kanker kan succesvol worden bestreden met geneesmiddelen die specifiek gericht zijn tegen de oncogene verandering in de betreffende kankerstemcellen.

De genetische afwijking die CML veroorzaakt is een zogenaamde reciproke translocatie (wederkerige verplaatsing), waarbij een deel van chromosoom 9 van plek wisselt met een deel van chromosoom 22. Door de versmelting van beide chromosoomarm-delen ontstaat een fusie-gen op chromosoom 22, het zogenaamde bcr-abl1 gen, dat het eerder genoemde tyrosinekinase produceert met alle gevolgen van dien. De arm van chromosoom 22 is abnormaal kort en wordt het Philadelphia-chromosoom genoemd, naar de plaats waar het ontdekt is. Onderliggende kankerverwekkende oorzaken van leukemie kunnen ioniserende straling en contact met bepaalde giftige stoffen zijn.

CML komt vooral voor bij personen tussen de vijftig en zestig jaar, vaker bij mannen dan bij vrouwen. Zonder adequate behandeling kent de ziekte drie stadia: (1) de chronische fase met weinig symptomen; (2) de acceleratiefase met een snelle stijging van het aantal witte bloedcellen en symptomen passend bij het tekortschieten van het bloedvormende beenmerg, en (3) de blastencrisis of acute fase, die bijna altijd snel dodelijk is. De diagnose wordt gesteld door cytologisch onderzoek van het bloed, cytologisch

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia (CML), caused by constitutively active BCR-ABL1 fusion tyrosine kinase, has served as a paradigm for successful application of molecularly targeted cancer therapy. The development of the tyrosine kinase inhibitor (TKI) imatinib allows patients with CML to have a near-normal life expectancy. However, decreased drug binding affinity may produce TKI resistance, which can be mitigated largely by second- and third-generation TKIs. The majority of patients with chronic phase CML achieve stable long-term disease control. Currently, therapeutic strategies are developed in order to identify deeper molecular responses, enabling more patients to attempt discontinuation of TKI treatment.

en histologisch onderzoek van het beenmerg, cytogenetisch onderzoek van bloedcellen naar het voorkomen van het Philadelphia-chromosoom en moleculair-genetisch onderzoek naar het *bcr-abl1*-gen. Een echografisch onderzoek laat vaak een vergrote milt zien.

Tegenwoordig zijn er verschillende tyrosinekinase-remmers beschikbaar, die ingezet kunnen worden indien de behandeling met imatinib niet meer aanslaat of te sterke bijwerkingen heeft, zoals vermoeidheid. De behandeling, in de vorm van tabletten, moet langdurig worden gegeven. Slechts bij een kleine minderheid van de patiënten kan de behandeling voor lange tijd gestopt worden. CML is de eerste maligniteit waarbij de restziekte (de hoeveelheid tumorcellen die nog in het beenmerg aanwezig zijn) op moleculair niveau gevolgd kan worden met behulp van steeds gevoeligere DNA-technieken. Op het ogenblik kan met deze technieken één maligne CML-cel op de 105 tot 106 normale beenmergcellen aangetoond worden. Door deze monitoring kan op subklinisch niveau het succes van de behandeling gevolgd worden en beslist worden of de behandeling gestaakt, of bij een duidelijke toename vervangen kan worden door een tweede- of derdelijns tyrosinekinase-remmer. Hierdoor is de levensverwachting

van patiënten bijna gelijk aan die van gezonde leeftijdsgenoten.

Er is een actieve vereniging voor patiënten met bloedkanker en verwante afwijkingen, Hematon, die een ondersteunende rol tijdens de behandeling kan vervullen.

Commentaar

Een optimale diagnostiek en behandeling van bloedkanker en aanverwante aandoeningen wordt in zogenaamde expertisecentra geboden, die zijn aangesloten bij een landelijk netwerk, de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen in Nederland (HOVON). HOVON-werkgroepen ontwikkelen en onderhouden regelmatig richtlijnen met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van diagnostiek en behandeling. Doel hiervan is een betere uniformiteit van de behandeling en daardoor een optimale patiëntenzorg. Ook bestaat er een actieve samenwerking in internationale hematologische gremia, zoals het *European Leukemia Network*, dat zich onder meer bezighoudt met het opstellen van criteria voor de diagnostiek. Vanuit het Radboudumc waren vroeger de hoogleraar hematologie Clemens Haanen (1924-2009), zijn opvolger Theo de Witte en diens opvolg-



Klinisch genetica Janet D. Rowley aan het werk in haar laboratorium in de jaren '80. Bron: Susanne M. Gollin, Shalini C. Reshmi, Janet Davison Rowley, M.D. (1925–2013), *The American Journal of Human Genetics*, Volume 94, Issue 6, 2014, Pages 805–808, ISSN 0002-9297, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.05.008>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929714002286>).

Clinical geneticist Janet D. Rowley working in her laboratory around the 1980's. Source: Susanne M. Gollin, Shalini C. Reshmi, Janet Davison Rowley, M.D. (1925–2013), *The American Journal of Human Genetics*, Volume 94, Issue 6, 2014, Pages 80–808, ISSN 0002-9297, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.05.008>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929714002286>).

ster Nicole Blijlevens betrokken bij het opzetten en uitvoeren van internationale, patiëntgebonden projecten. De hoogleraar experimentele hematologie Joop Jansen biedt hierbij vanuit het Hematologisch Laboratorium moleculaire ondersteuning.

Historische aspecten

De term 'leukemie' werd door de beroemde Duitse patholoog Rudolf Virchow (1821-1902) geïntroduceerd toen hij met behulp van microscopisch onderzoek van bloed van een patiënt met bloedkanker een grote toename van afwijkende witte bloedcellen waarnam.

De Amerikaanse onderzoeker David A. Hungerford (1927-1993) van het Lankenau Hospital's Institute for Cancer Research (later het Fox Chase Cancer Center) in Philadelphia en de patholoog Peter C. Nowell (1928-2016) van de *University of Pennsylvania School of Medicine*, eveneens in Philadelphia, ontdekten en beschreven in 1959 een afwijking in de chromosomen van leukemiecellen. Dit was de eerste keer dat een genetisch defect in verband werd gebracht met een bepaalde kankersoort bij de mens. Het abnormaal korte chromosoom 22 werd het Philadelphia-chromosoom genoemd. De Amerikaanse klinisch genetica Janet D. Rowley (1925-2013) van de *University of Chicago* (Figuur) ontdekte in 1973 dat een reciproke translocatie van chromosoom 9 met chromosoom 22 het optreden van het Philadelphia-chromosoom veroorzaakte. Ook vond zij translocaties bij andere vormen van leukemie. Zij wees er vervolgens op dat deze translocaties de oorzaak van kanker konden zijn en geen toevallig bijverschijnsel waren. Dit idee heeft later veel bijval gekregen. In 2009 ontving zij de *Presidential Medal of Freedom*, de hoogste burgerlijke onderscheiding van de Verenigde Staten, uit hand van president Barack Obama.

Literatuur

- Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Responses and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2020; 37: 530-42.
- HOVON MPN Werkgroep. Richtlijn Chronische Myeloïde Leukemie. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Amsterdam: juni 2018.
- Rowley JD. A Story of swapped ends. *Science*. 2013; 340: 1412-23.

Niercelkanker

(Renal cell cancer)

Het niercelcarcinoom is de meest voorkomende vorm van kanker in de nier. Per jaar worden ongeveer tweeduizend mensen in Nederland door deze vorm van kanker getroffen, twee procent van het totale aantal nieuwe kankerpatiënten. In de afgelopen twintig jaar heeft zich een aantal nieuwe ontwikkelingen voorgedaan, onder meer op het gebied van de moleculaire genetica, waardoor nieuwe inzichten zijn ontstaan over de groei van het niercelcarcinoom en de invloed van bloedvatnieuwvorming (angiogenese) hierop. Deze inzichten boden mogelijkheden voor nieuwe doelgerichte kankerbehandelingen. De tumor werd steeds vaker ontdekt bij beeldvormend onderzoek voor een andere medische reden. Verder nam de zogenaamde ablatieve (tumor-vernietigende) kankerbehandeling een grote vlucht. Daarbij kan de tumor via plaatselijk toegediende radiogolven, hoogfrequente golven (*microwave*) of bevriezing worden uitgeschakeld op een voor de patiënt weinig belastende wijze.

Bekende risicofactoren voor het krijgen van niercelcarcinoom zijn roken, overgewicht en hoge bloeddruk. Soms is de ziekte erfelijk. In ongeveer zestig procent van het niet-erfelijke niercelcarcinoom kan een defect in het zogenaamde Von Hippel-Lindau-gen (VHL-gen) worden aangetoond. Dit is een tumorsuppressor-gen, waarvan het betreffende eiwit verantwoordelijk is voor de remming van celtgroei en van de groei van nieuwe bloedvaatjes. Het uitvallen van het VHL-eiwit door een inactiverende genmutatie leidt zodoende tot tumorgroei met sterke bloedvatvorming, waardoor de tumorcellen worden voorzien van zuurstof en voedingsstoffen en de tumorgroei wordt

versterkt. Inzicht in deze tumorangiogenese is belangrijk om de zogenaamde tumorprogressie te begrijpen, de eigenschap van een kwaadaardige tumor om zich steeds verder kwaadaardig te ontwikkelen. De bekende Amerikaanse onderzoeker Judah Folkman (1933-2008) kan als de pionier op dit gebied worden beschouwd.

Vroeger presenteerde het niercelcarcinoom zich met drie symptomen: bloed in de urine (zestig procent), pijn in de flank (veertig procent) en een voelbare massa in de buikstreek (vijfentwintig procent). Deze presentatie komt nog slechts in vijftien procent van de gevallen voor, aangezien de tumor nu doorgaans bij beeldvormend onderzoek voor een andere medische reden wordt ontdekt. De gemiddelde maximale afmeting van de tumor nam af van bijna acht centimeter in 1989, tot 5,3 centimeter in 1998, tot minder dan 4 centimeter tegenwoordig. De tumor openbaart zich vooral op middelbare leeftijd, bij vijftigers en zestigers, en komt wat vaker bij mannen voor dan bij vrouwen (1,6 : 1). Lange tijd bestond de standaardbehandeling uit de chirurgische verwijdering van de nier, aanvankelijk via een uitgebreide operatie, later door een beperkte laparoscopische ingreep. In de Nederlandse richtlijn 'Niercelcarcinoom' uit 2012 werden de eisen uitgewerkt met betrekking tot het nemen van een biopsie, de diagnostiek en de behandeling van kleine tumoren (kleiner of gelijk aan vier centimeter), de adjuvante (ondersteunende) behandeling van patiënten met een niet-uitgezaaid primair niercelcarcinoom en de systemische behandeling voor patiënten met een uitgezaaide niercelcarcinoom. De Nijmeegse patholoog en universitair hoofddocent

SUMMARY

Renal cell carcinoma (RCC) comprises approximately ninety percent of malignant kidney tumors. It represents almost four percent of all new cancers and is the cause of 2.5 percent of all cancer deaths in the United States. Most RCCs are sporadic, only three percent is associated with a hereditary syndrome. The clear cell type, that amounts to seventy-five percent of RCC cases, shows an inactivating mutation of the Von Hippel-Lindau (VHL) gene, a suppressor gene involved in the inhibition of cell growth and angiogenesis. The classic clinical presentation of RCC, i.e. hematuria, flank pain, and an abdominal mass, has become rare, as the large majority of cases now are detected during radiological imaging for other medical reasons. Percutaneous (cryo)ablation has proven to be a robust treatment modality for stage I tumors, i.e. RCC smaller than seven cm. A preoperative needle biopsy is mandatory in order to assess the histopathological type of the tumor and to perform molecular genetic evaluation of the tumor tissue. Hereby, useful information can be obtained that guides targeted therapy with modern drugs, such as VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) receptor inhibitors.

Christina Hulsbergen-van de Kaa werkte daaraan mee. Bij tumoren kleiner of gelijk aan zeven centimeter is de ablatieve behandeling inmiddels de eerste behandeloptie geworden. De resultaten ervan zijn net zo goed als die van de vroegere chirurgische behandeling en bovendien is de ablatieve behandeling veel minder belastend. Het is van belang dat voorafgaand aan de ablatieve behandeling een aantal naaldbiopsen worden genomen. Het tumorweefsel wordt tijdens de behandeling immers vernietigd, terwijl histologisch en moleculair onderzoek noodzakelijk is voor de prognose en voor de mogelijkheid van een algehele (systemische) medicamenteuze behandeling.

Het niercelcarcinoom bestaat histopathologisch uit vier verschillende types: heldercellig (vijfenzeventig procent), papillair (twaalf procent), chromofoob (vier procent) en oncocytair (vier procent). De overige vijf procent is niet te classificeren. De prognose van de patiënt met een niercelcarcinoom wordt bepaald door het Tumor-Node-

Metastasis-systeem (TNM-systeem), met een heel goede vijfjaarsoverleving (92 procent) voor stadium T1, een matige (65 procent) voor T2 en een slechte (12 procent) voor T3.

Commentaar

Ongeveer twintig jaar geleden waren systemische behandelingen met cytokines zoals interleukine-2 en interferon-alfa gangbaar. Deze benaderingen zijn inmiddels verlaten wegens hun beperkte werkzaamheid en uitgebreide bijwerkingen. Toegenomen inzichten in de signaaltransductieroutes en de ontregeling van genen die betrokken zijn bij celgroei en angiogenese (met name bij het heldercellige niercelcarcinoom) hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Dit betreft remmers van het zogenaamde mTOR-signaalpad en van de VEGF-receptor, die betrokken is bij de angiogenese. Deze remmers worden ingezet in het kader van de zogenoemde *targeted* (doelgerichte) therapie bij de palliatieve behandeling



Doorgesneden nierpreparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met een Grawitztumor in de bovenpool.

Transected renal specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radoudumc showing a Grawitztumor in the upper pole.

van patiënten met een uitgezaaid niercelcarcinoom. Ook wordt moderne immuuntherapie toegepast in de vorm van zogenaamde checkpoint-remmers, dat wil zeggen: medicijnen die voorkomen dat kankercellen onzichtbaar zijn voor het afweersysteem van de patiënt. Met deze moderne geneesmiddelen, al of niet in een bepaalde combinatie, is de overleving van de patiënten met vijf tot veertien maanden verlengd. Een recente ontwikkeling is de patiëntgerichte 'precisiebehandeling', waarbij op basis van moleculair-genetische bevindingen over de tumor een medicament gezocht wordt dat de genetische afwijking kan uitschakelen.

De Nijmeegse hoogleraar urologie Frans Debruijne en zijn opvolger Peter Mulders hebben zich sterk ingespannen voor de gestructureerde multidisciplinaire benadering van urologische tumoren, zoals die van de prostaat, urineblaas en nier. Pieter de Mulder (1949-2007), hoogleraar medische oncologie en voortrekker van het Nijmeegs Oncologisch Centrum, heeft bijgedragen aan de implementatie van de immuuntherapie. Tragisch genoeg openbaarde zich uitgerekend bij hem een niercelcarcinoom, waaraan hij in 2007 overleed. De afdelingen Experimentele urologie (de hoogleraar Jack Schalken en de universitaire hoofdocent Egbert Oosterwijk) en Nucleaire geneeskunde (de hoogleraren Frans Corstens, Wim Oyen en Otto Boerman) hebben zich ingezet om het monoclonale antilichaam G250, dat in het laboratorium van de Leidse hoogleraar pathologie Sven Warnaar was ontwikkeld, toe te passen in de behandeling van patiënten met niercelcarcinoom.

Historische aspecten

De Duitse patholoog Paul Albert Grawitz (1850-1932), hoogleraar aan de Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, was de oorspronkelijke naamgever van het niercelcarcinoom: de Grawitz-tumor (Figuur). Hij was tijdens zijn

studie aan de Humboldt Universität in Berlijn een leerling van de beroemde patholoog Rudolf Virchow, die hij bleef assisteren tot hijzelf in 1886 tot hoogleraar pathologische anatomie werd benoemd in Greifswald. Hij beschreef het naar hem genoemde carcinoom reeds in 1883 in Berlijn. Grawitz genoot later bekendheid vanwege zijn pionierswerk inzake weefseltechnologie en zijn bacteriologische experimenten. Dat leidde soms tot enige controverse, maar na zijn overlijden werd hij aangemerkt als de nescitor van de Duitse pathologie. De naam Grawitz-tumor is tijdens de laatste decennia geleidelijk in onbruik geraakt, zonder geheel te verdwijnen.

Literatuur

- Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2477-90.
- Osanto S, Bex A, Hulsbergen-Kaa van de CA, Soetekouw MMB, Stemkens D. Nederlandse richtlijn 'Niercarcinoom'. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012; 156: A4462.
- Hancock SB, Georgiades CS. Kidney Cancer. *Cancer J.* 2016; 22: 387-92.
- Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. *Nature Reviews Nephrology* 2017; 13: 496-511.

Prostaatcarcinoom

(Prostate carcinoma)

Het prostaatcarcinoom (kanker van de voorstaanderklier) is heden ten dage de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Jaarlijks worden in Nederland zeventien-duizend mannen door een prostaatcarcinoom getroffen; drieduizend overlijden eraan. De meeste patiënten zijn bij diagnose tussen de zestig en tachtig jaar oud. Doordat het klinisch-biologische gedrag van de tumor sterk uiteen kan lopen van indolent tot agressief, en dit niet goed afgelezen kan worden met de bestaande onderzoeksmethoden, is vroege diagnostiek belangrijk. Of het een goed idee is om daarom de algemene bevolking te screenen levert telkenmale veel discussie op. Ook in het vroege stadium is prostaatcarcinoom moeilijk te diagnosticeren. Sinds de eeuwwisseling is er dankzij geavanceerde MRI-methoden echter een duidelijke vooruitgang geboekt. De Nijmeegse radioloog Jelle Barentsz, hoogleraar functionele beeldvorming, droeg daaraan belangrijk bij. Het Radboudumc was bovendien een pionier op het gebied van de diagnostiek van prostaatkanker door het meten van kankerspecifieke RNA's in de urine, een test die vooral de patiënten met een significante carcinoom identificeert.

De oorzaak van het prostaatcarcinoom is niet duidelijk. Risicofactoren zijn hoge leeftijd en bepaalde erfelijke factoren. Mensen met een donkere huidskleur blijken bevatelijker. Het carcinoom ontstaat in de achterkwabben van de prostaat via een voorstadium dat prostaat-intra-epitheliale neoplasie (nieuwvorming) wordt genoemd. De overgang naar een invasief carcinoom kan wel twintig jaar in beslag nemen. Om te groeien en zichzelf in stand

te houden hebben prostaatcarcinomen androgeen nodig, het mannelijke geslachtshormoon.

Een beginnend prostaatcarcinoom leidt klinisch niet tot verschijnselen. Bij doorgroei tot buiten de prostaat kunnen zich pijn- en plasproblemen voordoen. De diagnose wordt gesteld door een combinatie van het klinische beeld, lab-tests naar het gehalte van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) in bloed of urine, beeldvormend onderzoek (MRI) en uiteindelijk pathologisch-anatomisch onderzoek van prostaatbipten. Het klinisch onderzoek bestaat uit een rectaal toucher, waarbij het oppervlak en de consistentie van de klier worden afgetast. Er bestaat klinisch verdenking op een carcinoom wanneer het oppervlak knobbelig is en de consistentie vast én het PSA-gehalte in het bloed hoger is dan drie nanogram per milliliter. Vroeger werden wel twaalf echografisch geleide bipten genomen uit alle mogelijk verdachte gebieden in de prostaat. Tegenwoordig kunnen de verdachte gebieden met geavanceerde, multi-parametrische MRI zichtbaar worden gemaakt. Daardoor worden bipten veel gerichter genomen. Dit is doeltreffender en minder belastend voor de patiënt.

Het histopathologische beeld van prostaatcarcinoom laat een buisvormende epitheliale kwaadaardige tumor zien, die adenocarcinoom wordt genoemd (Figuur). Het adenocarcinoom kan goed, matig of slecht gedifferentieerd zijn (dat wil zeggen: veel, matig of weinig op normale prostaatcellen lijken), afhankelijk van de mate en de uitgebreidheid van de buisvorming. Voor een indeling in vijf graderingsgroepen (score 1 tot en met 5) wordt de benadering van de

SUMMARY

Prostate carcinoma is common among men worldwide and is a major cause of morbidity and mortality. The detection of prostate carcinoma has historically followed a stepwise process of prostate-specific antigen (PSA) screening followed with systematic transrectal ultrasound-guided biopsy. Magnetic resonance imaging (MRI), utilizing a set of sequences to assess morphology and function, has gained clinical acceptance to detect, characterize, and stage prostate carcinoma. The Prostate Imaging Reporting and Data System has facilitated standardization of reporting across institutions and promoted greater adoption of MRI deployment. For the histopathological grading of prostate carcinoma the Gleason score is used, which now can be assessed using automated image analysis.

Amerikaanse patholoog Donald F. Gleason gebruikt, die in 2005, 2014 en 2016/2017 werd aangepast. Hoe hoger de score, hoe agressiever het carcinoom.

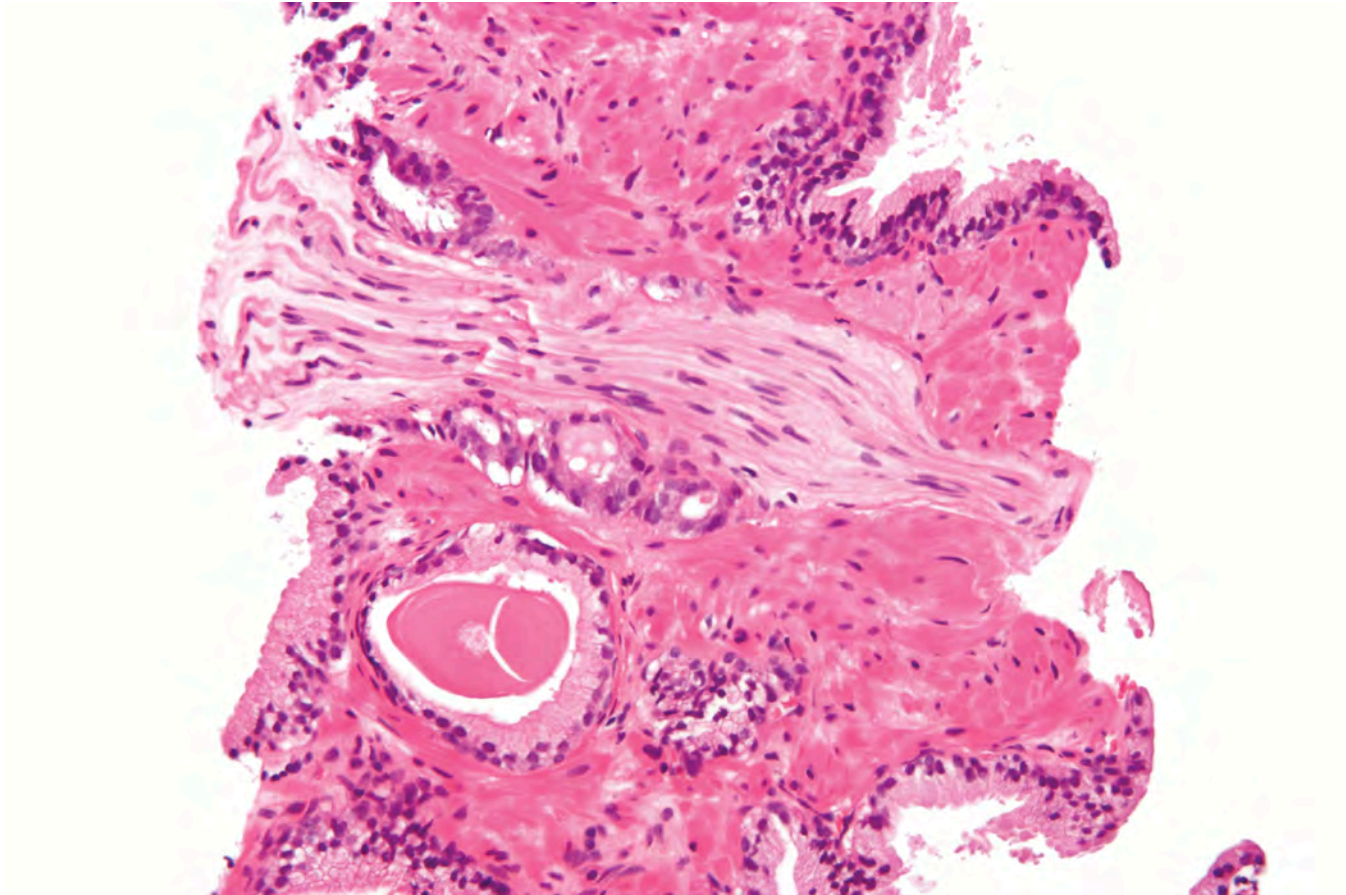
De behandeling hangt af van de leeftijd van de patiënt, het voorkomen van eventueel andere ziekten (comorbiditeit), de Gleason-score en het stadium van de tumor, alsook van de wensen van de patiënt. Opties hierbij zijn actief volgen met behulp van rectaal toucher, PSA-bepaling en biopsie, chirurgische verwijdering van de prostaat, in- of uitwendige bestraling en, in latere stadia, hormonale behandeling (onderdrukking van de eigen mannelijke geslachtshormonen) en chemotherapie. De vijfjaars-overleving in de ziektestadia T1 en T2 bedraagt negentig procent, in T3 veertig procent en in T4 tien procent. De T-aanduiding slaat op de grootte van de tumor, waarbij T1 een beperkte omvang van de tumor betekent en T4 een forse omvang.

Commentaar

Het geavanceerde MRI-onderzoek heeft niet alleen de diagnostiek van het prostaatcarcinoom verbeterd maar ook de stadiëring van de tumor (de inschatting van de ver-

breiding van de tumor). De groep van Jelle Barentsz kon na injectie van een ijzerhoudend contrastmiddel lymfekliermetastasen in de omgeving van de prostaat aantonen. Hierdoor was de uroloog in staat om alle aangedane lymfeklieren in de buurt van de prostaat te herkennen en vervolgens te verwijderen. Voor zijn grensverleggend onderzoek ontving Barentsz in 2008 de Koningin Wilhelmina Onderzoeksprijs van KWF Kankerbestrijding. In 2011 richtte hij het Radboudumc Prostate MRI-Reference Center op. De Nijmeegse hoogleraar experimentele urologie Jack Schalken heeft de moleculaire kenmerken van het prostaatcarcinoom verder in kaart gebracht.

Inmiddels heeft kunstmatige intelligentie zijn intrede gedaan als ondersteuning bij de histopathologische gradering van carcinomen en het zoeken van micrometastasen in lymfeklieren. De groep van de Nijmeegse hoogleraar computationele pathologie Jeroen van der Laak en diens collega Geert Litjens kon, in samenwerking met pathologe Christina Hulsbergen-van de Kaa en de hoogleraar diagnostische beeldvorming Bram van Ginneken, aantonen dat een volledig geautomatiseerd computersysteem even goed was in het vaststellen van de Gleason-score als



Microscopisch beeld van een prostaatbipt met onregelmatige klierbuisjes en ingroei in zenuwweefsel passend bij een adenocarcinoom. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Microscopical image of a prostate biopsy showing irregular ductal structures and neural ingrowth compatible with adenocarcinoma. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

pathologen met een bijzondere expertise op dit gebied. De inzet van de computer kan helpen om de werklust van de patholoog te verlichten.

De meest recente ontwikkeling in de behandeling van uitgezaaide prostaattumoren is gebaseerd op een volledige DNA-sequentie-analyse. Bij circa veertig procent van de patiënten wordt in het DNA een aanknopingspunt gevonden voor een gerichte, 'op maat gesneden' behandeling. Deze methode werd onder leiding van de Nijmeegse oncoloog Niven Mehra in zorgvuldig nationaal studieverband ontwikkeld en wordt inmiddels ook al in andere landen toegepast.

Historische aspecten

Uit obducties is al jaren bekend dat een prostaatcarcinoom vaak voorkomt bij mannen die zich nooit gerealiseerd hebben dat ze deze aandoening hadden. Er is dan sprake geweest van een zogenaamd latent carcinoom. Bij mannen tussen de veertig en vijftig jaar was dit twintig procent en bij mannen boven de zeventig jaar zelfs zeventig procent! Dit betekent dus dat veel mannen met een prostaatcarcinoom zijn gestorven zonder dat dit carcinoom de doodsoorzaak was. Het histopathologische beeld van met name een goed gedifferentieerd adenocarcinoom van de prostaat kan dus niet goed voorspellen of, en zo ja wanneer, zich klinisch-biologisch prostaatkanker gaat voordoen. Dat is een reden waarom veel deskundigen het screenen van de hele mannelijke bevolking op prostaatkanker niet zinvol oordeelt.

Literatuur

- Meinhardt W, Horenblas S, Newling DWW. Het beloop van prostaatcarcinoom. Ned Tijdschr Geneesk. 1995; 139: 1271-5.
- Rooij M de, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers M. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. Eur Urol. 2016; 70: 233-45.
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Kaa CH van de, Rosette J de la, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med. 2003; 348: 2491-9.
- Alberts AR, Bokhorst LP, Roobol MJ. Richtlijnen voor vroegdiagnostiek van prostaatkanker. Ned Tijdschr Geneesk. 2015; 159: A8811.
- Bulten W, Pinckaers H, Boven H van, Vink R, Bel T de, Ginneken B van, Laak van der J, Hulsbergen-Kaa CH van de, Litjens G. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsy: a diagnostic study. Lancet Oncol. 2020; 21: 233-41.

Primaire hersentumor

(Glioblastoma)

Een glioblastoom is de meest frequent voorkomende primaire hersentumor. Primair betekent in dit verband: een gezwel dat uit het hersenweefsel zelf ontstaat. De tumor behoort tot de groep van gliomen, die opgebouwd zijn uit gliacellen (steuncellen in de hersenen) en variëren van weinig agressief (graad 1) tot zeer agressief (graad 4, zoals glioblastoom). De diagnostiek geschiedt door beeldvorming van de schedelinhoud met MRI en op basis van een door de neurochirurg uitgevoerde biopsie of resectie van het tumorweefsel voor pathologisch onderzoek. De neuropathologische diagnostiek van gliale hersentumoren was lange tijd lastig vanwege het ontbreken van ondubbelzinnige criteria voor het bepalen van subtype en de mate van kwaadaardigheid van deze tumoren. Inmiddels is het veel beter mogelijk een ondubbelzinnige diagnose te stellen door hierbij moleculaire karakteristieken van de tumor te betrekken.

In 2018 verscheen een opzienbarende wetenschappelijke publicatie van een internationaal consortium van neuropathologen onder aanvoering van het *Deutsches Krebsforschungszentrum* (DKFZ) in Heidelberg, waarin de opzet en de resultaten van een moderne moleculaire benadering bij meer dan 2.500 primaire hersentumoren werden vermeld. Die gegevens waren vervolgens verwerkt in een computergestuurd classificatiesysteem. De benadering was gericht op het bepalen van de aanwezigheid of afwezigheid van methylering (aanbrengen van methylgroepen aan eiwitten rond het DNA) op 450.000 plaatsen van het DNA (zogenaamde epigenetische veranderingen). Deze 'epigenetische vingerafdruk' bleek zeer betrouwbaar en

was ook heel goed in tumorweefsel uit paraffineblokjes te bepalen. De Nederlandse hoogleraar neuropathologie Pieter Wesseling (Amsterdam en Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie Utrecht) nam aan het onderzoek deel. Uit een dergelijke methyleringsprofilering bleek in bijna negentig procent van de hersentumoren dezelfde diagnose te resulteren die ook door microscopisch onderzoek zou zijn gesteld. In veel van de overige gevallen moest de histopathologische diagnose worden herzien. Inmiddels is door de leden van het internationale consortium een database van meer dan dertigduizend hersentumoren opgebouwd, waarbij deze als *online classifier tool* fungeert bij de behandeling van individuele gevallen. Behalve de diagnose biedt de methyleringsstatus ook informatie over verlies of winst ('*gain*') van (delen van) chromosomen, die kunnen optreden bij het ontstaan van kanker, en over de gevoeligheid van de tumor voor het cytostaticum temozolomide. Een ongemethyleerde promotor (een eiwit dat een gen aanzet) van het gen voor DNA-herstel, *MGMT*, wijst op een lage gevoeligheid. Deze nieuwe diagnostische benadering bij primaire hersentumoren is heel betrouwbaar en geeft waardevolle diagnostische, prognostische en therapeutische informatie.

Over de oorzaak van primaire hersentumoren is niet veel bekend, maar wel is duidelijk dat bestraling van de schedel in het verleden en een aantal erfelijke ziekten gepaard gaan met een verhoogde kans op het ontstaan ervan. Hoewel er veel discussie over bestaat, is er tot nu toe geen afdoend bewijs gevonden voor een rol van de mobiele telefoon bij het ontstaan van hersentumoren.

SUMMARY

Accurate histopathological diagnosis is essential for optimal management of cancer patients. For the about one hundred known tumor types of the central nervous system (CNS), standardization of the diagnostic process has been shown to be particularly challenging, leading to substantial inter-observer variability in the histopathological diagnosis of many tumor types. In 2018, an international Neuropathological Consortium presented a comprehensive approach for DNA methylation-based CNS tumor classification across all entities and age groups, and demonstrated its application in a routine diagnostic setting. The availability of this method is expected to have substantial impact on diagnostic precision compared with standard methods. A free online classifier tool was designed that is broadly accessible.

Glioblastomen groeien diffuus, met vele onregelmatige uitlopers in het omgevende hersenweefsel. Hierdoor zijn de gezwellen niet radicaal chirurgisch te verwijderen. Op basis van genetische veranderingen in de tumor kunnen verschillende subtypes van glioblastoom worden onderscheiden. Vaak voorkomende veranderingen zijn bijvoorbeeld extra kopieën van het *EGFR* gen, mutatie van de promotor van het *TERT* gen en de combinatie van 'gain' van chromosoom 7 en verlies van chromosoom 10. In een kleine tien procent van de gevallen ontstaat een glioblastoom door tumor progressie (verhoging van de graad van kwaadaardigheid) uit een laaggradig glioom met een mutatie in het *IDH1* of *IDH2* gen. In dat geval heet, sedert de nieuwste WHO classificatie van hersentumoren (2021), zo'n tumor niet meer glioblastoom maar astrocytoom, IDH-mutant, graad 4.

Glioblastoom komt relatief vaak voor boven het vijftigste levensjaar en treft vaker mannen dan vrouwen. De klinische verschijnselen zijn variabel en hangen vooral af van de locatie en de omvang van de tumor. Vaak voorkomende verschijnselen zijn epileptische aanvallen, hoofdpijn, misselijkheid, verlamingsverschijnselen, problemen met

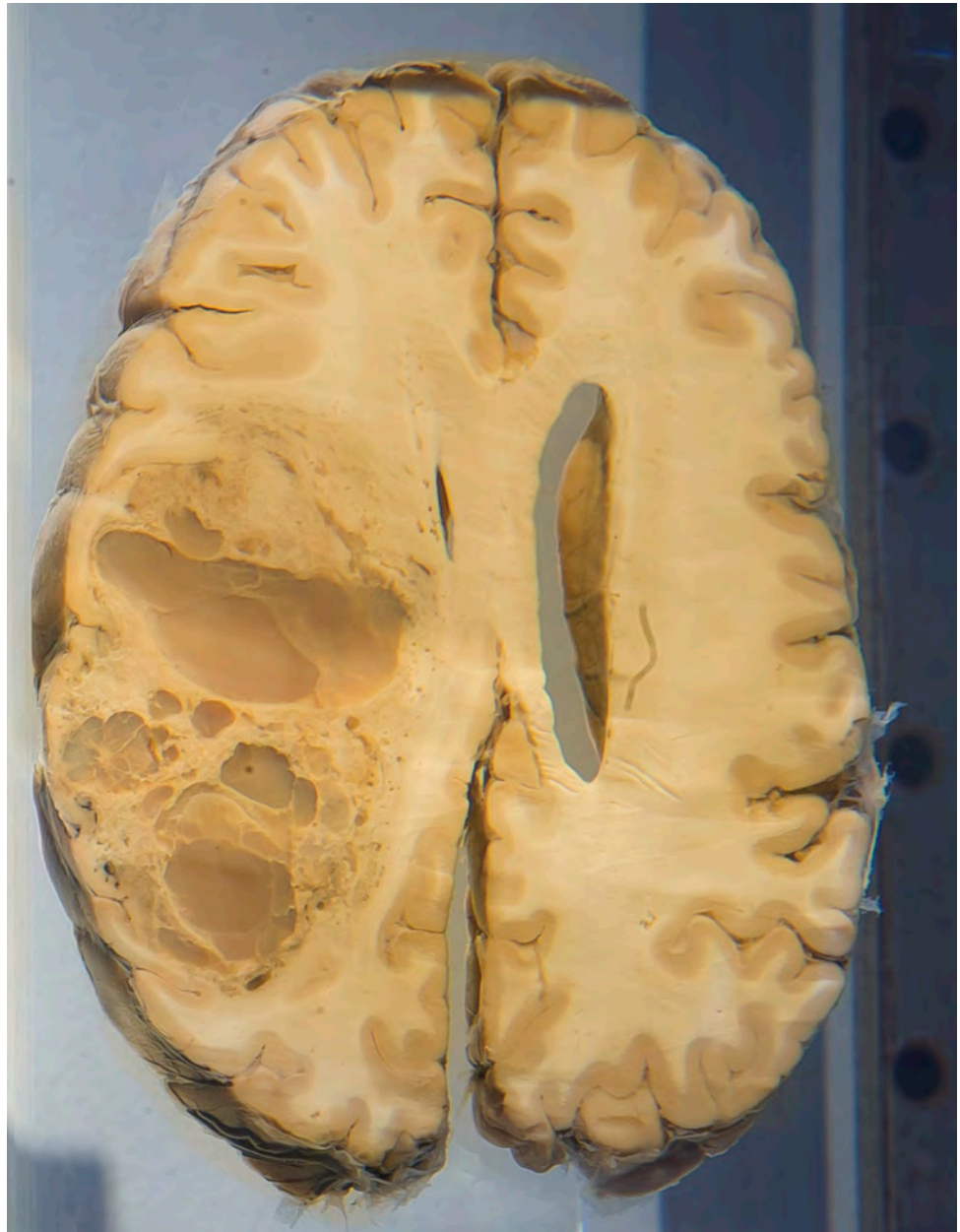
spreken, gedragsverandering en/of vergeetachtigheid. Het histologisch beeld van een glioblastoom is alarmend: zeer celrijk, veelvormig tumorweefsel met sterke kernatypie, veel delingsfiguren, haarden van celverval (necrose), bloedingen en een opvallende woekering van kleine bloedvaatjes. De behandeling bestaat uit zo radicaal mogelijke chirurgische verwijdering van de tumor, gevolgd door bestraling en chemotherapie. De prognose is ongunstig. Zonder behandeling overlijden de patiënten meestal binnen enkele maanden, en na behandeling na twaalf tot vijftien maanden door terugkeer (recidief) van de tumor. Bij obductie wordt met het blote oog vaak een zeer onregelmatige haard in het hersenweefsel gezien met bloedingen en weefselverval (Figuur).

Commentaar

Gezwellen kunnen histopathologisch ingedeeld worden in goedaardig en kwaadaardig, waarbij er een kleine groep overblijft waarvan het klinisch-biologisch gedrag niet goed te voorspellen valt. Een kwaadaardig gezwel wordt kanker genoemd. Kwaadaardigheid wordt meestal gedefinieerd als het vermogen van een gezwel om uit te zaaien naar lymfeklieren en/of andere organen, zoals long, skelet

Hersenpreparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met een onregelmatige, deels cysteuze forse tumor passend bij een glioblastoom.

Brain specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing an irregular, partly cystic tumor compatible with a glioblastoma.



wordt aan het glioblastoom de hoogste graad van kwaadaardigheid (graad 4) toegekend.

Overigens komen hersenmetastasen van kanker elders in het lichaam vaker voor dan primaire hersentumoren. De meest voorkomende primaire tumor in de schedelholte is meningeoom. Meningeomen zijn meestal goedaardig en gaan uit van cellen in de hersenvliezen; het betreft dus strikt genomen geen primaire tumoren van het hersenweefsel zelf. Maar ook een goedaardig gezwel in de schedelholte kan de patiënt door ruimte-innemende werking en/of 'ongelukkige locatie' soms forse schade berokkenen.

De Nijmeegse hoogleraar radiobiologie Bert van der Kogel heeft jarenlang in 'naakte muizen' (muizen met verzwakte afweer) de reactie van menselijke glioblastoomcellijnen bestudeerd op verschillende behandelingen. Hij had daarbij speciale aandacht voor het zuurstofgehalte van de tumorcellen en de doorbloeding en vaatrijkdom van de tumor. De karakteristieken van dit zogenaamde tumor-micromilieu dragen namelijk bij aan de verdere ontwikkelingen van het gezwel, een inzicht dat werd gepropageerd door de Amerikaanse biofysicus Rakesh Jain.

De Nijmeegse neuropathologie die van oudsher sterk gericht was op de diagnostiek van hersentumoren, kent een lange traditie. De eerste Nijmeegse hoogleraar pathologische anatomie, Herman Wyers (1894-1975), was door zijn werkzaamheden in de Ursulakliniek in Wassenaar een ervaren neuropatholoog. De latere hoogleraar neuropathologie Joop Slooff (1926-2020) is door hem opgeleid, en deze heeft op zijn beurt zijn opvolger, de latere hoogleraar neuropathologie Pieter Wesseling opgeleid. Daarnaast was Martin Lammens, hoogleraar neuropathologie te Antwerpen, lange tijd neuropatholoog in het Radboudumc. Lammens heeft speciale deskundigheid op het gebied van

spier- en zenuwziekten en aangeboren hersenafwijkingen. Sinds het vertrek van Lammens en Wesseling wordt de neuropathologie in Nijmegen uitgevoerd door Benno Küsters.

Historische aspecten

De eerste uitgebreide beschrijving van het microscopische beeld van een hersentumor werd in 1865 gegeven door de beroemde Duitse patholoog Rudolf Virchow (1821-1902). De term 'glioblastoma multiforme' werd in 1926 gemunt door twee Amerikaanse klinische onderzoekers, de neuropatholoog Percival Bailey (1892-1973) en de neurochirurg Harvey Cushing (1869-1939). Zij gingen ervan uit dat de tumor ontstond uit primitieve voorlopers van gliacellen (glioblasten) en vonden het veelvormige ('multiforme') aspect van de tumor met celverval (necrose), bloedingen en holtevorming opvallend. Zij plaatsten het glioblastoom bij de gliomen, die zij als een aparte groep van tumoren benoemden.

Literatuur

- Capper D, Jones DTW, Sill M en 140 andere auteurs onder wie P. Wesseling. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018; 555: 469-74.
- Wesseling P. DNA Methyloom Analyse: Een revolutie in de diagnostiek van Centraal Zenuwstelsel (CZS) tumoren. In: *Honderd Jaar Nederlandse Pathologie. Nederlandse Vereniging voor Pathologie 1920-2020*. Onder redactie van Jan van den Tweel, Dirk Ruiter, Gertjan Fleuren en Philip Kluin. Nederlandse Vereniging voor Pathologie; 2020, pp. 220-1.
- Schuuring J, Bussink J, Bernsen HJJA, Peeters W, Kogel AJ van der. Irradiation combined with SU5416: microvascular changes and growth delay in a human xenograft glioblastoma tumor line. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61: 529-34.

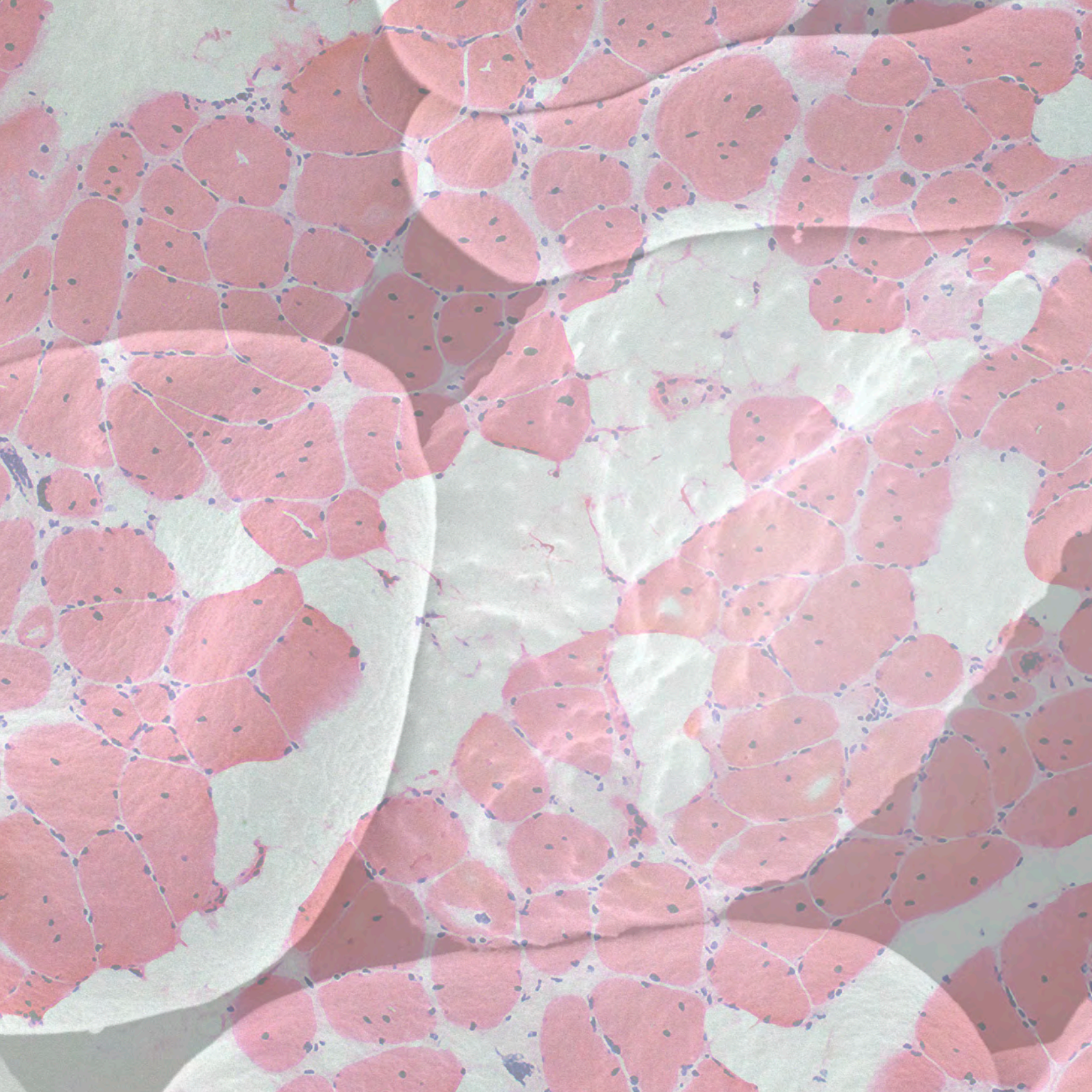


IMMUNOLOGISCHE ZIEKTEN

Ziekten van het afweersysteem.

IMMUNOLOGICAL DISORDERS

These diseases concern an abnormal hyper- or hypofunction of the immune system.



IgA nefropathie

(IgA nephropathy)

De Franse patholoog Jean Berger (1930-2011) beschreef in 1968 samen met de elektronenmicroscopiste Nicole Hinglais voor het eerst een nierziekte, waarbij afweerstoffen (immuunglobulines, Ig), met name van de IgA-klasse, waren afgezet in de zeeflichaampjes van de nier (glomeruli). De ziekte werd IgA-nefropathie (IgAN) genoemd, maar bleef ook de naam van Berger dragen. Berger was op de juiste tijd en de juiste plaats aanwezig om deze ontdekking te kunnen doen. De nierbiopsie of afname van nierweefsel bij een levend persoon was eind jaren vijftig ontwikkeld. Berger werkte in het *Hôpital Necker* in Parijs, waar de nefrologen (nierartsen) vooroefden bij het implementeren van de nierbiopsie, zodat hij ervaring had opgebouwd met de histopathologische beoordeling. Tevens was Berger deskundig op het gebied van de techniek van de immunofluorescentie, dat wil zeggen: het microscopisch zichtbaar maken van eiwitten (o.a. antistoffen/immuunglobulines) in weefselplakjes met behulp van gemerkte antilichamen op ingevroren biopsiemateriaal. Bovendien beschikte hij over de elektronenmicroscopische inbreng van zijn collega Hinglais. Ten slotte kon hij gebruik maken van een zuivere antistof tegen IgA, hetgeen in die tijd een uitzondering was. Dankzij deze voorzieningen was hij in staat om de neerslagen van IgA in de glomeruli op betrouwbare wijze vast te stellen. De combinatie van conventionele lichtmicroscopie, immunofluorescentie en elektronenmicroscopie stond model voor de moderne histopathologische diagnostiek van glomerulaire aandoeningen (Figuur).

De precieze oorzaak van IgAN is niet opgehelderd. Soms is sprake van een erfelijke aanleg. Over de ontstaanswijze daarentegen is veel bekend. IgAN is een zogenaamde auto-immuunziekte, waarbij door de patiënt geproduceerde antilichamen op bestanddelen van het eigen weefsel neerslaan, in dit geval de glomerulus. De vorming van de IgA-antilichamen treedt op tijdens of na een infectie van mond, keel of darm. Nader onderzoek heeft aangetoond dat deze IgA-antilichamen afwijkend van vorm zijn (galactose-deficiënt IgA1). Tegen dit galactose-deficiënt IgA1 worden antistoffen gevormd, die samen met het IgA1 circulerende immuuncomplexen vormen die in de nierfilter neerslaan. Door deze neerslag wordt de nierfilter beschadigd. Daardoor wordt een ontsteking opgewekt. Het filter gaat minder goed werken en begint rode bloedcellen en eiwitten door te laten. In de westerse wereld komt IgAN twee tot zes keer zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen. De diagnose wordt doorgaans tussen het veertigste en zestigste levensjaar gesteld. IgAN is vaak in verband gebracht met andere ziekten zoals reumatische ziekten, lever- en darmziekten en bepaalde virusinfecties.

De meeste aangedane personen ervaren geen klachten. De volgende ziekteverschijnselen kunnen optreden: licht- tot donkerbruine urine (door bijmenging van bloed en eiwitverlies in de urine), lusteloosheid en moeheid. Bij een langer durende ziekte kan hoge bloeddruk optreden die het nierweefsel verder kan beschadigen. De diagnose wordt gesteld door een combinatie van het klinische beeld, laboratoriumonderzoek van bloed en urine, en histopathologisch onderzoek van een nierbiopt.

SUMMARY

IgA nephropathy (IgAN) is the most common glomerular disease and can be a cause of kidney failure. The disease was described by the Parisian pathologist Jean Berger and the electron microscopist Nicole Hinglais in 1968. Because of the critical interaction between an intrinsic antigen (galactose-deficient IgA1) and circulating anti-glycan antibodies, IgAN can be considered an autoimmune disease. Recent international collaborative efforts have led to discoveries that have improved our understanding of the pathogenesis of IgAN. Furthermore, the International IgA Nephropathy Network has contributed to the standardization of diagnostic criteria and to the design and execution of clinical trials which have provided new insights regarding immunotherapy.

De belangrijkste diagnostische bevindingen zijn in 2009 geüniformeerd als de zogenaamde Oxford-criteria. In het nierbiopt worden onder meer toegenomen celrijkdom in de glomeruli en plaatselijke bindweefselvorming gevonden. Ook is er sprake van neerslag van IgA, vaak ook van IgG en IgM en complementfactoren. Het verloop van de ziekte verschilt per patiënt. Dit geldt ook voor het instellen van een medicamenteuze behandeling. Uiteindelijk kan, afhankelijk van de ernst van de ziekte en de reactie op de behandeling, na vijf tot tien jaar nierfalen optreden.

Commentaar

Sinds 1980 organiseerde het *International IgA Nephropathy Network* om de twee tot drie jaar een multidisciplinair symposium over ontstaanswijze, diagnostiek en behandeling van de ziekte. Men kwam hierbij ook tot standaardisering van de diagnostiek in de vorm van de reeds genoemde Oxford-criteria en tot gemeenschappelijk klinisch onderzoek. In 1998 vond het symposium in Leiden plaats onder leiding van de hoogleraren Bob Leendert van Es (nefrologie) en Mohammed Daha (immunologie).

De Groningse en later Leidse hoogleraar pathologie Philip Hoedemaeker (1937-2007) heeft bijgedragen aan de verdere karakterisering van de ziekte en aan de implementatie van de moderne nierpathologische diagnostiek in Nederland. Zijn leerlingen, de latere hoogleraren (immuno)pathologie Gertjan Fleuren, Jan Weening en Jan Anthonie Bruijn, waren hier ook bij betrokken. In Nijmegen hielden de nefroloog en hoogleraar Jacques Wetzels, de nierpatholoog Karel Assmann en diens opvolger Eric Steenbergen zich bezig met de diagnostiek van glomerulaire nierziekten.

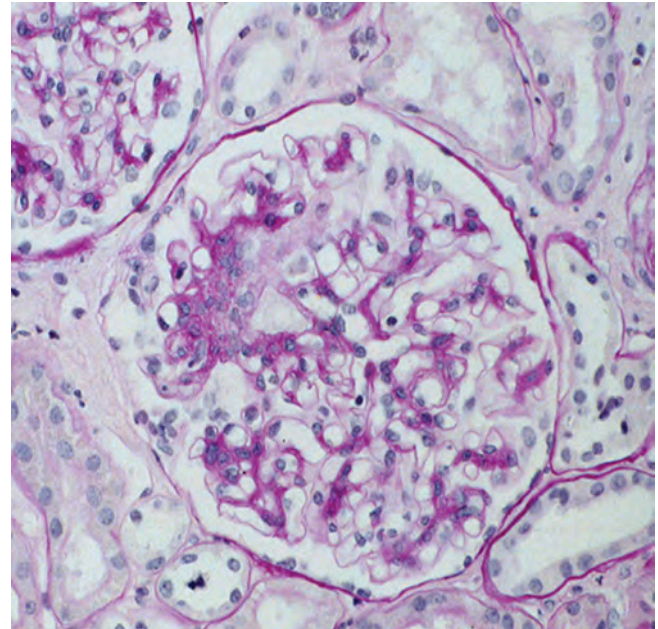
Historische aspecten

In 1827 verscheen in Londen een boek van de hand van Richard Bright, getiteld *Report of Medical Cases*, waarin hij zijn klinische en pathologische bevindingen aan nierziekten bij obductie beschreef. Later, in 1880, werd gewag gemaakt van een streptokokkeninfectie in de keel als mogelijk oorzakelijke factor van nierziekten. Kort daarna sprak men, afhankelijk van het beloop, van 'acute' en 'chronische' vormen van nierziekten. Vanaf de jaren zestig beschreef men op basis van dierexperimenteel onderzoek verschillende vormen van neerslagen in de glomeruli en hun onderlinge

Boven. Microscopisch beeld van een glomerulus in een nierbiopt bij een patiënt met IgA nefropathie.

De dikke streepvormige neerslagen zijn donkerpaars aangekleurd. Onder. Microscopische immunofluorescentie opname van een glomerulus van dezelfde patiënt met uitgebreide IgA positieve neerslagen die groen zijn aangekleurd. Bron: Henry Dijkman. Afdeling Pathologie, Radboudumc.

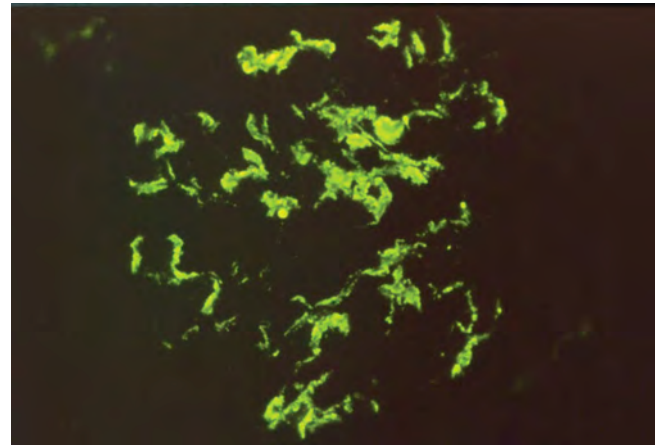
Above. Microscopical image a glomerulus in a renal biopsy of a patient with IgA nephropathy. The thick linear deposits are stained dark purple. Below. Microscopical immofluorescence image showing extensive IgA positive deposits in green. Source: Henry Dijkman. Department of Pathology, Radboudumc.



dynamiek. Hierbij waren ook Nederlandse onderzoeksgroepen in Groningen, Leiden en Nijmegen actief. De invoering van de nierbiopsie aan het eind van de jaren vijftig en de mogelijkheden om het biopt op geavanceerde manier te bewerken moeten als doorbraken in de diagnostiek van glomerulaire aandoeningen worden gezien.

Literatuur

- Feehally J, Cameron JS. IgA nephropathy: progress before and since Berger. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 310-9.
- Peet van der J, Arisz L, Brentjens JR, Marrink J, Hoedemaeker PJ. The clinical course of IgA nephropathy in adults. *Clin Nephrol.* 1977; 8: 335-340.
- Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 677-86.
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *Medical progress. N Engl J Med.* 2013; 368: 2402-14.



Systemische lupus erythematoses

(Systemic lupus erythematosus)

De naam van een ziekte kan ontleend zijn aan een opvallend verschijnsel ervan. Dit geldt zeker ook voor systemische lupus erythematoses (SLE), een zeldzame auto-immuunziekte. *Lupus* betekent 'wolf' in het Latijn en *eruthema* 'roodheid in de huid' in het Grieks. De naam van de aandoening verwijst naar de typische rode vlindervormige huiduitslag aan weerszijden van de neus, die doet denken aan de tekening op een wolvenmuil. De term 'systemisch' betekent dat het een ziekte is die het gehele lichaam aandoet. Wereldwijd komt SLE voor bij vier tot tweehonderdvijftig per honderdduizend personen, vooral bij vrouwen en niet-blanke mensen, meestal tussen de achttien en vijfenveertig jaar. In 1982 stelde het *American College of Rheumatology* (ACR) criteria vast voor het diagnosticeren van patiënten met SLE om zo een eenduidige groep patiënten te definiëren voor klinisch wetenschappelijk onderzoek. Deze ACR-criteria, die in 1997 nog werden herzien, worden als regel in de praktijk gebruikt voor het stellen van de diagnose.

De oorzaak van de ziekte is niet bekend. Erfelijke factoren, hormonen en omgevingsfactoren zoals hevige stress, infecties en zonlicht spelen hierbij een rol. Ook kunnen bepaalde geneesmiddelen de ziekte uitlokken. SLE is een auto-immuunziekte waarbij antilichamen die zich keren tegen eigen celkernbestanddelen, immuuncomplexen vormen die aanleiding geven tot ontsteking op diverse plaatsen in het lichaam. Dit betreft onder meer de gewrichten, de nieren en de huid.

De diagnose SLE wordt gesteld op basis van de ACR-criteria, een reeks van elf klinische en laboratoriumbevindingen, waaronder de vlindervormige uitslag op het gelaat (Figuur), overgevoeligheid van de huid voor zonlicht, ontsteking van twee of meer gewrichten, nierafwijkingen met duidelijk eiwitverlies in de urine, aanwezigheid van bepaalde antistoffen in het bloed en positieve antinucleaire antilichamen. Voor de diagnose SLE zijn vier van de elf criteria vereist, hetzij gelijktijdig hetzij achtereenvolgend. Bij minder dan vier criteria spreekt men van incomplete SLE. De behandelend arts is de reumatoloog of de internist/klinisch immunoloog, waarbij de nefroloog vaak consulten verzorgt. Om de aard van de nierafwijking vast te stellen verricht deze een nierbiopsie, waarin de patholoog een verschillende mate van lupus nefritis kan aantreffen en met behulp van immunofluorescentie immuuncomplexen in de glomeruli (de 'filters' in de nieren) kan aantonen. Focale en diffuse lupus nefritis is een ernstige nierziekte die een intensieve medicamenteuze behandeling vergt.

De behandeling van SLE bestaat in eerste instantie uit medicatie met hydroxychloroquine, dat de ziekteactiviteit goed onderdrukt, in combinatie met ontstekingsremmende pijnstillers zoals paracetamol en ontstekingsremmers als prednison. Ondersteunende maatregelen zijn bescherming tegen zonlicht, stoppen met roken, voldoende lichaamsbeweging en gezonde voeding. Hiermee is de ziekte vaak te behandelen, maar niet te genezen. Het ziekteverloop verschilt sterk per patiënt. Actieve en rustige periodes kunnen elkaar afwisselen. Dankzij de

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a rare autoimmune disease characterized by the loss of self-tolerance and formation of autoantibodies against nuclear autoantigens and immune complexes. This results in inflammation of multiple organs. The clinical presentation of the disease is heterogeneous. It can involve one or more organs such as the skin, kidneys and joints, and take a chronic or relapsing and remitting course. SLE is most common in women and in people of non-white ethnicity. The revised American College of Rheumatology criteria are commonly used for the assessment of a diagnosis. Therapeutic approaches mainly involve immunomodulation and immunosuppression and are targeted at the specific organ manifestation, with the aim to achieve lower disease activity. Based on these approaches, five-year survival of patients with SLE has now risen to ninety-five percent.

tegenwoordige behandeling is de vijfjaarsoverleving van SLE toegenomen van vijftig procent tot vijfennegentig procent. Na twintig jaar bedraagt deze achtenzeventig procent. De sterfte wordt in de meeste gevallen door bijkomende complicaties veroorzaakt.

Commentaar

De ontstaanswijze van SLE is complex. Een belangrijke rol spelen vrijgekomen celkernbestanddelen zoals chromatine en kerneiwitten (histonen), die bij de normale, 'geprogrammeerde' celdood (apoptose) onvoldoende worden afgebroken. Tijdens het afsterven van cellen worden deze gemodificeerd waardoor het eigen immuunsysteem (auto-antigen) ze als vreemd ervaart. Dit leidt tot de vorming van antilichamen tegen de auto-antigenen, zodat er sprake is van een auto-immuunziekte. De auto-antigenen kunnen in het bloed circuleren als microscopisch kleine deeltjes, die op hun beurt ontstekingscellen kunnen activeren. Nog meer ontstekingsactiviteit treedt op door de gevormde immuuncomplexen, die in verschillende organen zoals de nieren kunnen neerslaan.

De Nijmeegse hoogleraar nierziekten Jo Berden heeft met zijn onderzoeksgroep (onder andere Johan van der Vlag, hoogleraar experimentele nefrologie), deels in nationale en internationale samenwerking, in belangrijke mate bijgedragen aan de opheldering van de mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van deze auto-immuunziekte. Ook was hij actief op het gebied van de verbetering van de diagnostiek en behandeling van nierziekte bij SLE.

Historischel aspecten

De term 'lupus' werd in de middeleeuwen gebruikt voor uiteenlopende huidziekten zoals lepra, tuberculose en kanker. De eerste klinische beschrijving van lupus erythematoses kwam van de Zwitserse dermatoloog Laurent-Théodore Biétt (1781-1840), een van de oprichters van de beroemde dermatologieschool in het Hôpital Saint Louis in Parijs. Zijn beschrijving werd in 1833 opgetekend door zijn leerlingen Pierre Cazenave en Henry Schedel onder de naam 'erythema centrifugum'. In 1851 vulde Casenave de beschrijving aan en gaf de afwijking de naam 'lupus erythemateux'. Nadere verfijningen van het klinische beeld kwamen van de bekende Engelse dermatoloog en chirurg



Vlindervormige rode uitslag op het gelaat.

Bron: Publiek domein.

Butterfly-shaped exanthema of the face.

Source: Public domain.

Jonathan Hutchinson (1828-1913) in 1879, de Engelse dermatoloog Radcliffe Crocker (1845-1909) in 1888 en 1896, en de bekende Weense dermatoloog Moritz Kaposi (1837-1902) in 1883. Kaposi onderscheidde twee typen lupus erythematosus: de zogenaamde discoïde vorm, die gekenmerkt wordt door schijfvachtige huidafwijkingen, en de gedissemineerde en geaggregeerde vorm, die gekenmerkt wordt door talrijke kleine plekje in de huid. Latere studies waren gericht op de aantasting van andere organen dan de huid, zoals de nieren, en op de grote variabiliteit in het ziektebeloop.

Literatuur

<https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ltxt/LupusErythematosus.htm>.

Rowell NR. Some historical aspects of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus*. 1997; 6: 76-83.

Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019; 393: 2332-43.

Dieker J, Tel J, Pieterse E, Thielen A, Rother N, Bakker M, Fransen J, Dijkman HBPM, Berden JH, Vries JM de, Hilbrands LB, Vlag J van der. Circulating apoptotic microparticles in systemic lupus erythematosus patients drive the activation of dendritic cell subsets and prime neutrophils for NETosis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 462-72.

Hyper-IgD syndroom

(Hyper IgD syndrome)

In 1984 beschreef de Leidse internist-infectioloog Jos van der Meer, de latere hoogleraar algemene interne geneeskunde in Nijmegen, zes patiënten met het hyper-immuunglobuline D syndroom (HIDS). Dit nieuwe syndroom werd zo genoemd, omdat de patiënten een hoog immuunglobuline D (een afweerstof) in het bloed hadden. Dit is een zeldzame auto-inflammatoire aandoening (een tegen het eigen lichaam gerichte ontsteking), die wordt gekenmerkt door terugkerende periodes met koorts en algemene ontstekingsverschijnselen zonder tekenen van infectie. Genetisch onderzoek door Joost Drenth uit de groep van Van der Meer en van S.M. van Houten en collega's wees tot hun verrassing uit dat HIDS veroorzaakt werd door een mutatie in het gen voor mevalonaat kinase, een enzym dat de omzetting van mevalonzuur naar fosfomevalonzuur mogelijk maakt. HIDS wordt daarom tegenwoordig ook wel mevalonaat kinase deficiëntie (MKD) genoemd. Inmiddels zijn naar schatting tweehonderd MKD-patiënten beschreven.

MKD is een erfelijke stofwisselingsstoornis waarbij de synthese van cholesterol en isoprenoïden verstoord raakt. Het is niet duidelijk hoe dit leidt tot het ontstaan van koorts en algemene ontstekingsverschijnselen. Wel is aangetoond dat de signaalstof (cytokine) interleukine-1 bèta hiervoor verantwoordelijk is. Wat de rol van IgD hierbij is, is niet bekend. Er lijkt sprake van een verstoorde regulatie van het aangeboren afweersysteem. Bij MKD treedt een ophoping van mevalonzuur in de urine op. Bij de verwante aangeboren stofwisselingsstoornis mevalonaat acidurie (MVA) ziet men een nog sterkere ophoping

van mevalonzuur, omdat door de mutatie in het betreffende gen helemaal geen mevalonaat kinase gevormd wordt. Dit betreft een zeer zeldzame aandoening die autosomaal recessief wordt overgeërfd. De aangedane jonge kinderen tonen onder meer een achtergebleven ontwikkeling, koortsaanvallen, neurologische afwijkingen en een typisch uiterlijk (Figuur) en een verhoogde kans op sterfte. Nader onderzoek van de groep van Van der Meer wees uit dat er sprake is van een fenotypisch en genotypisch spectrum van MVA naar MKD.

Klinisch manifesteert MKD zich met periodieke koortsaanvallen en een algemeen ontstekingsbeeld, bestaande uit lymfeklierzwellen, gewrichtspijn, rode plekken in de huid, buikpijn, braken en diarree. De aanvallen duren meestal drie tot zeven dagen en keren om de twee tot acht weken terug. Er bestaat echter een aanzienlijke variatie tussen individuele patiënten. De verschijnselen treden vaak op na de eerste vaccinatie op de kinderleeftijd. De diagnose berust op de klinische verschijnselen in combinatie met een genetisch of biochemisch bewijs van mevalonaat kinase deficiëntie. De IgD-waarden in het bloed zijn doorgaans verhoogd, evenals die van IgA (immunoglobuline A). MKD-patiënten hebben een normale levensverwachting en de aandoening verloopt op latere leeftijd minder heftig. Behandeling vindt plaats met een subcutane injectie van de interleukine-1 receptor blokker anakinra. Ook kunnen monoclonale antistoffen tegen interleukine-1 bèta worden toegepast.

SUMMARY

Hyper IgD syndrome (HIDS) is the less severe form of a metabolic disorder known as mevalonate kinase deficiency (MKD). It is considered an auto-inflammatory disease, with recurrent episodic or chronic unexplained inflammation, characterized by episodes of fever, and other signs such as joint pain, enlarged lymph nodes, skin rash, headaches, and abdominal pain. Most episodes last several days and occur periodically throughout life. The frequency of episodes and their severity vary greatly between individual patients. These attacks can occur spontaneously or be triggered by vaccinations, infections, and/or emotional or physical stress. HIDS is caused by a mutation in the mevalonate kinase gene, resulting in a partial deficiency of the enzyme. A more severe form of mevalonate kinase deficiency is known as mevalonic aciduria, that is inherited in an autosomal recessive manner. Treatment of MKD is carried out with the interleukin-1 receptor blocker anakinra. In most patients, the frequency of the disease's episodes decreases over time.

Commentaar

Bij de auto-inflammatoire aandoeningen is sprake van een overtrokken ontsteking zonder duidelijke aanleiding. Behalve MKD vallen onder deze groep van aandoeningen de familiale mediterrane koorts, het TNF receptor-geassocieerde periodiek syndroom en het cryopyrine-geassocieerde periodiek syndroom. De klinische verschijnselen van deze aandoeningen overlappen elkaar gedeeltelijk, maar tonen ook duidelijke verschillen. Inmiddels is de genetische oorzaak van de meeste auto-inflammatoire aandoeningen opgehelderd. Deze kunnen leiden tot een overproductie van ontstekingsmediatoren of tot een verminderde remming van de betrokken componenten van het aangeboren afweersysteem.

Recent hebben het *Eurofever Register* (het Europese register voor auto-inflammatoire ziekten) en de *Paediatric Rheumatology Trials Organisation* criteria voor de classificatie van auto-inflammatoire koortsende aandoeningen opgesteld. Hierbij is ook de Nijmeegse internist-infectioloog Anna Simon betrokken.

Historische aspecten

Aangezien de afweerstof IgD al bij lagere gewervelde dieren zoals vissen voorkomt, neemt men aan dat deze een belangrijke immunologische functie heeft. Zo komt IgD, dat via een omschakeling uit IgM (immunoglobuline M) ontstaat, in het slijmvlies van de bovenste luchtwegen voor waar het bacteriën en bacteriële producten bindt. IgD-dragende lymfocyten (witte bloedcellen) zouden basofiele granulocyten en andere aangeboren afweercellen beladen met deze afweerstof. Hierbij kunnen signaalstoffen ontstaan die een ontsteking in gang kunnen zetten. Het lijkt erop dat IgD betrokken is bij een evolutionair oud bewakingssysteem op het grensvlak tussen immuniteit en ontsteking.



Typische uiterlijk van een jong patiëntje met Hyper-IgD syndroom. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution 2.0 Generic — CC BY 2.0. Orphanet J Rare Dis. 1, 13. 2006. PMID 16722536.
 Typical face of a young patient affected with Hyper-IgD syndrome. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution 2.0 Generic — CC BY 2.0. Orphanet J Rare Dis. 1, 13. 2006. PMID 16722536.

Literatuur

- Meer JWM van der, Vossen JM, Radl J, Nieuwkoop JA van, Meyer CJLM, Lobatto S, Furth R van. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984; 1: 1087-90.
- Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, Velde van de-Visser SD, Jong JGN de, Beckmann JS, Meer JWM van der, Delpech M & contributing members of the International Hyper-IgD Study Group. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nature Genet*. 1999; 22: 178-81.
- Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, causes hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999; 22:1 75-7.
- Meer JWM van der, Simon A. The challenge of autoinflammatory syndromes: with an emphasis on hyper-IgD syndrome. *Rheumatology*. 2016; 55: ii23-ii29.
- Gattorno M, Hofer M, Federici S en 40 andere auteurs waaronder Simon A voor de Eurofever Registry en de Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 1025-32.
- Chen K, Cerutti A. The function and regulation of immunoglobulin D. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23: 345-52.

Afstoting van een niertransplantaat

(Rejection of renal transplant)

Bij langdurig nierfalen is orgaantransplantatie de beste optie om de gezondheid en de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren. In de jaren zestig kwam de niertransplantatie in zwang, zij het moeizaam. Aanvankelijk traden namelijk in meer dan tachtig procent van de gevallen tekenen op van afstoting van het transplantaat. Door het gebruik van hoge doses van afweeronderdrukkende geneesmiddelen, zoals corticosteroïden en azathioprine (Imuran), kon het aantal gevallen met afstoting worden teruggedrongen. De behandelingen waren echter ingrijpend en hadden de nodige bijwerkingen. Het gebruik van cyclosporine, geïntroduceerd in de jaren tachtig, en van tacrolimus en antilichamen tegen T-lymfocyten in de jaren negentig, bracht een verdere daling tot stand. Na de invoering van een passende voorbehandeling en een verdere verbetering van de afweeronderdrukkende geneesmiddelen lukte het vanaf de eeuwwisseling om het aantal gevallen van afstoting van een niertransplantaat tot ongeveer tien procent terug te brengen. Niertransplantatie werd een succesvolle ingreep met een beperkt risico op complicaties.

Afstoting is een specifieke reactie van het afweersysteem van de ontvanger op vreemde lichaamsbestanddelen van het donororgaan. Het gaat met name om de AB0-bloedgroepen, die in 1900 door de Oostenrijkse onderzoeker en latere Nobelprijswinnaar Karl Landsteiner (1868-1943) waren beschreven, en de humane leucocyt antigenen (HLA), die door de Amerikaanse onderzoekers George Snell (1903-1996) en Baruj Benacerraf (1920-2011) en de Franse onderzoeker Jean Dausset (1916-2009) waren

ontdekt en gekarakteriseerd. Zij ontvingen hiervoor in 1980 de Nobelprijs voor Geneeskunde of Fysiologie. Onze landgenoot Jon van Rood (1926-2017), Leids hoogleraar immunohematologie, leverde een belangrijke bijdrage aan de ontdekking van het Humaan Leukocyten Antigen-systeem (HLA-systeem), een bloedgroepsysteem dat het lichaam vertelt of cellen passen bij het eigen lichaam of niet. Van Rood richtte in 1967 de *Eurotransplant International Foundation* op. Dit is een non-profit organisatie die zich bezig houdt met de werving en coördinatie van de uitgifte van donororganen in Nederland en zeven andere Europese landen, waaronder België, Duitsland en Oostenrijk. De resultaten van Eurotransplant werden als de beste van de wereld gekenschetst.

Bij afstoting van een getransplanteerd orgaan worden een hyperacute, een acute en een chronische vorm onderscheiden. Bij de hyperacute afstoting, die binnen enkele minuten kan optreden, slaan antilichamen neer op het endotheel van de kleine bloedvaatjes in de nier. Het nierweefsel gaat hierbij ten gronde (Figuur). De acute afstoting kan via T-lymfocyten verlopen die tegen HLA-moleculen zijn gericht of via antilichamen die tegen donor-specifieke bestanddelen zijn gericht. Behandeling van de acute afstoting bestaat uit een verhoging van de dosis prednison en de toediening van monoclonale of polyclonale antistoffen tegen T-cellen. Indien de afstoting vooral door antistoffen wordt veroorzaakt kunnen deze via plasmafereze of plasmafiltratie worden verwijderd. De chronische afstoting, die geleidelijk ontstaat en gepaard gaat met een toenemend verlies van functionerend nierweefsel, is veel

SUMMARY

The present state of success in kidney transplantation, especially its benefits to patients with end-stage renal failure, was achieved through relentless research, both in experimental animal models and human volunteers. Advances in immunosuppressive therapy have drastically reduced acute rejection rates in kidney transplant recipients over the past five decades. This past century, kidney transplantation has evolved through various milestones in surgical techniques, immunology, immunosuppressive drugs, expansion of donor sources, organ preservation, transplant against immunological barriers (e.g. ABO blood group-incompatible transplants), and research on induction of tolerance, xenotransplants, and stem cell technology. Despite significant improvements in graft and patient survival, several issues still must be addressed to reduce the growing number of kidney failure patients waiting to receive a transplant.

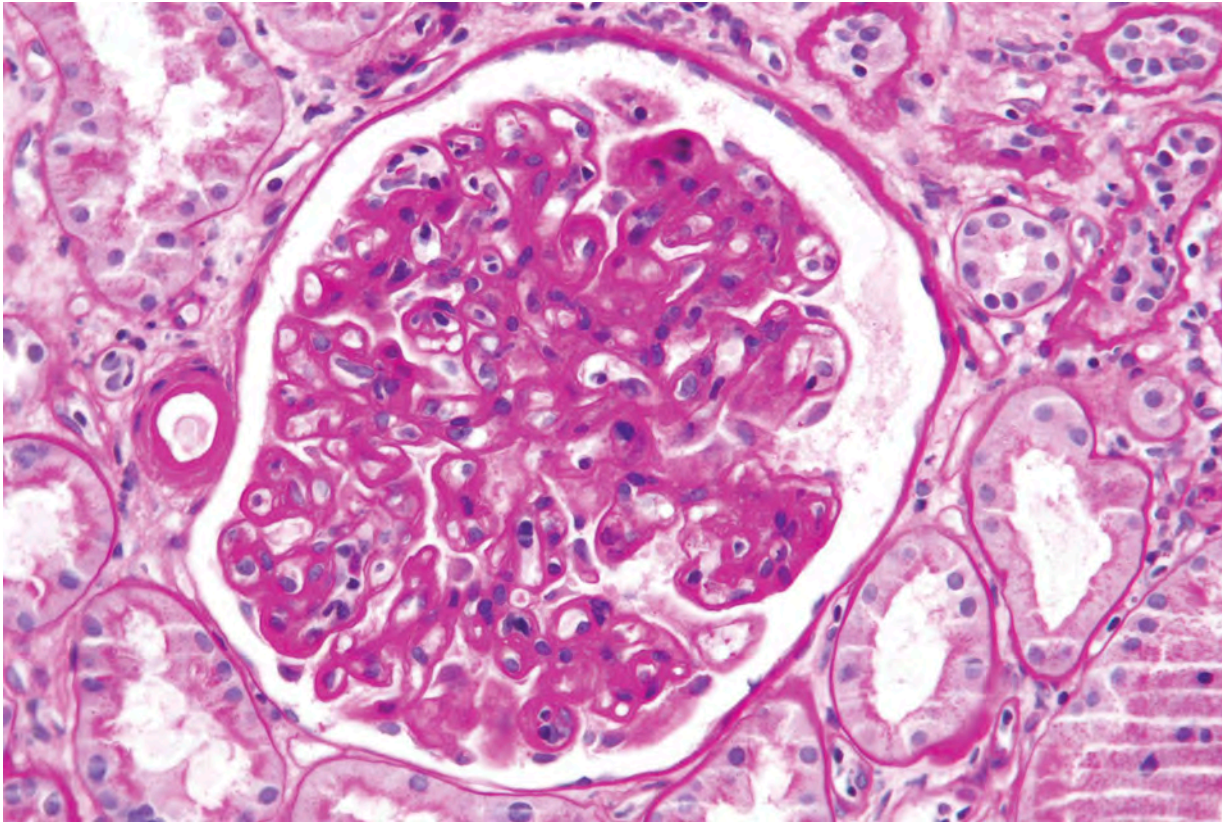
moeilijker te behandelen. Chronische afstoting wordt bepaald door immunologische en niet-immunologische factoren, zoals hypertensie, proteïnurie, hypercholesterolemie, overgewicht en het eventueel ontstaan van type 2 diabetes. Een optimale behandeling van deze niet-immunologische factoren en het vermijden van medicatie die schadelijk is voor de nieren kan de achteruitgang van de nierfunctie vertragen. Het stellen van de diagnose 'acute afstoting' geschiedt na zorgvuldig klinisch onderzoek, beeldvorming van het transplantaat en bloedonderzoek. Ook worden biomarkers (meetbare indicatoren) in de urine gebruikt, zoals micro-RNA. De goudstandaard voor de diagnose is de histopathologische beoordeling van een transplantaatbiopsie, dat gebaseerd is op de zogenaamde Banff-classificatie. Tekenen van acute afstoting zijn onder meer de aanwezigheid van lymfocytair ontstekingsinfiltraat in en rond de afvoerbuisjes en bloedvaatjes in de nier en het optreden van interstitieel oedeem. Behalve door afstoting kan een functieverlies van het niertransplantaat ook veroorzaakt worden door een terugkeer van het oorspronkelijke nierlijden (meestal een vorm van glomerulonefritis) of een virusinfectie. De patholoog zal deze

overwegingen steeds bij de beoordeling van het nierbiopsie moeten betrekken.

Commentaar

Wegens een tekort aan donornieren kunnen onvoldoende patiënten met nierfalen worden geholpen met een transplantatie. Dit is een groot medisch en maatschappelijk probleem, aangezien er elk jaar zo'n tweeduizend patiënten met nierfalen in Nederland bijkomen. Deze patiënten worden gedialyseerd om de nierfunctie, zij het gedeeltelijk, over te nemen. Doorgaans dient dat drie keer per week gedurende vier uur te gebeuren. Daarnaast worden een dieet en een passende medicatie voorgeschreven. Dat is een belastende en tijdrovende behandeling, die bovendien niet altijd afdoende is: jaarlijks overlijdt in Nederland één op de zes dialysepatiënten.

De eerste niertransplantatie werd in 1966 in Leiden verricht, twee jaar later in Nijmegen door de grondlegger van de nefrologie alhier, de hoogleraar Paul Wijdeveld (1928-1982). Het aantal niertransplantaties in Nederland steeg de afgelopen eeuw van ruim vierhonderd



Microscopisch beeld van een glomerulus met tekenen van celverval passend bij een hyperacute afstoting van een niertransplantaat. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Microscopical image of a glomerulus with signs of necrosis consistent with hyperacute rejection of a renal transplant. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

naar ongeveer duizend per jaar. In 2007 bereikte het Radboudumc als eerste ziekenhuis in Nederland de drieduizendste niertransplantatie. Iets meer dan de helft van de nierpatiënten ontvangt momenteel een transplantaat afkomstig van een levende donor, bij de overige gaat het

om een nier van een overleden donor. Vanwege de verbetering van de immuunsuppressie zijn transplantaties mogelijk van niet-verwante levende donoren, met name partners. De overleden donor kan hersendood zijn, waarbij het hart nog klopt, of hartdood, zoals in 1995 door het

transplantatieteam in Maastricht werd aangetoond. Dankzij de opeenvolgende Nijmeegse hoogleraren en afdelingshoofden nierziekten Paul Wijdeveld, Rob Koene, Jo Berden en Luuk Hilbrands is (in samenwerking met andere afdelingen) een *state-of-the-art* niertransplantatieprogramma ontwikkeld, dat wordt ondersteund door hoogwaardig klinisch en immunologisch wetenschappelijk onderzoek. Bij de evaluatie van het transplantatieprogramma was de inbreng van Andries Hoitsma, hoogleraar nierziekten in het bijzonder de transplantatiegeneeskunde, en van de Nederlandse Transplantatiestichting van grote waarde.

Historische aspecten

In het begin van de twintigste eeuw beschreef de Franse chirurg Alexis Carrel (1873-1944) nieuwe technieken waarmee bloedvaten aan elkaar konden worden gehecht. Hij paste deze toe voor orgaantransplantatie bij proefdieren. Hij ontving hiervoor in 1912 de Nobelprijs voor Geneeskunde of Fysiologie. De eerste niertransplantatie bij de mens werd in 1933 uitgevoerd door de Oekraïense chirurg Yurii Voronoy (1895-1961); de patiënte overleed echter twee dagen later als gevolg van een acute afstoting tegen bloedgroepantigenen. De niertransplantatie verricht door de Amerikaanse chirurg Joseph E. Murray (1919-2012) in het Peter Bent Brigham Hospital in Boston in 1954 was wel succesvol. Door het inbrengen van een nier van een identieke tweelingbroer van de patiënt, wist Murray een afstotingsreactie te omzeilen. Voor zijn werk ontving Murray in 1990 de Nobelprijs voor de Geneeskunde of Fysiologie.

Literatuur

- Engelfriet CP, Loghem JJ van. De Nobelprijs-winnaars geneeskunde 1980. Ned T Geneesk. 1980; 124: 2132-5.
- Shrestha B, Haylor J, Raftery A. Historical perspectives in kidney transplantation: an updated review. Prog Transplant. 2015; 25: 64-76.
- Sass DA, Doyle AM. Liver and kidney transplantation. A half-century historical perspective. Med Clin N Am. 2016; 100: 435-48.
- Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. Clin J Am Soc Nephrol. 2020; 15: 430-8.
- Vrie M van de, Deegens JK, Eikmans M, Vlag J van der, Hilbrands LB. Urinary microRNA as biomarker in renal transplantation. Am J Transplant. 2017; 17: 1160-6.
- Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. N Engl J Med. 2021; 385: 729-43.

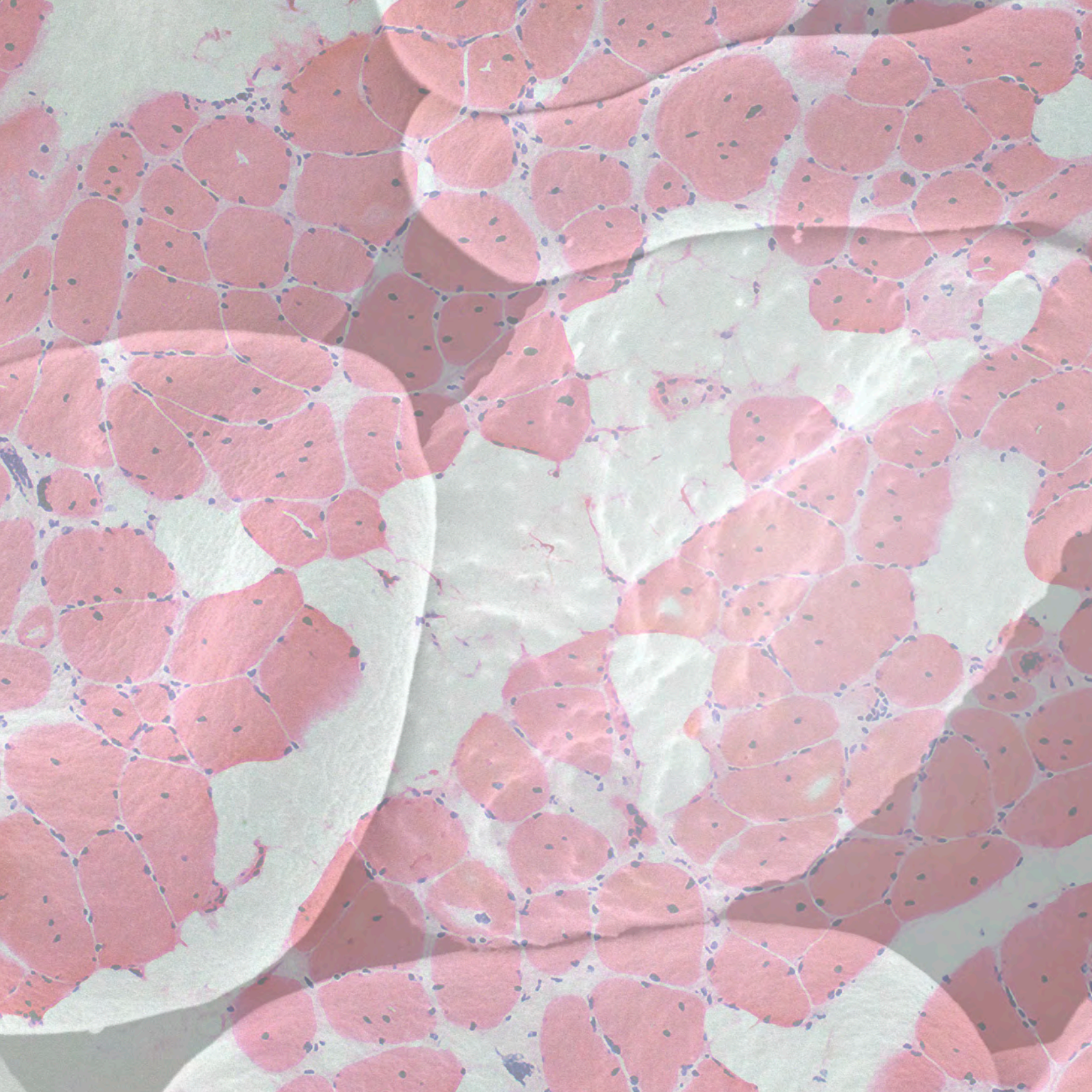


ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN EN GENETISCHE ZIEKTEN

Ziekten die al voor de geboorte en tijdens de jeugd kunnen optreden. Deze zijn veelal erfelijk.

DEVELOPMENTAL DISORDERS AND GENETIC DISEASES

These diseases occur in the prenatal or postnatal period and in childhood. Part of these are hereditary diseases.



Uroptoë

(Uroptoe)

Soms is een samenstel van zeldzame ziekteverschijnselen bij één patiënt te mooi om waar te zijn. Zelfverzekerde doktoren (en welke dokter is dat niet?) vertonen nogal eens de neiging om zulke unieke gevallen te verklaren door zeer zelden voorkomende anatomische afwijkingen. Zo kan bij hoge uitzondering een nier in de borstholte gelegen zijn (Figuur) doordat deze zich tijdens de foetale periode door het nog niet gesloten middenrif heeft verplaatst. In het onderhavige geval was zelfs sprake van een zeldzame verwikkeling bij een dergelijke verplaatste nier, met de dood tot gevolg. Het betreft een casus uit 1923 in Nederlands-Indië, beschreven door de militair arts H. van der Speck en toentertijd gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* onder de titel: 'Een geval van Uroptoë'.

Bij opname in het ziekenhuis vertoonde een 24-jarige man van Indonesische afkomst uiteenlopende klinische klachten: sterke kortademigheid, pijn aan de linkerzijde van de borst, het opgeven van sputum. Verder had hij koorts. De behandelend arts stelde de diagnose bacteriële longontsteking en begon een passende behandeling. Na twee dagen echter verslechterde de toestand van de patiënt aanzienlijk. Hij leed aan toenemende benauwdheid en gaf een grote hoeveelheid dun, naar urine stinkend vocht op, dat werd geduid als uroptoë ('pieshoest'). De röntgenfoto onthulde een grote hoeveelheid opgehoopt vocht in de borstholte. Een ontlastende pleurapunctie mocht niet meer baten; de patiënt overleed binnen enkele uren.

Bij obductie werd een uitgebreide longontsteking (pneumonie) met uitgebreide verettering en holtevorming (abcedering) aangetroffen. Het abces was doorgebroken naar een in de borstholte (thoracaal) gelegen nier met een ongewoon verloop van de urineleider. Dit had geleid tot het ophoesten van urine (uroptoë) en een ophoping van urine in de borstholte (urothorax). Van microscopische bevindingen werd geen gewag gemaakt en een wetenschappelijke beoordeling van de ziekte (epicrise) van de hand van een patholoog ontbrak evenzeer. Als meest aannemelijke doodsoorzaak wees Van der Speck longfalen (respiratoire insufficiëntie) aan.

Commentaar

In zijn mémoires uit 1980, getiteld *Doorgaand verkeer*, deed Arie Querido, voormalig hoogleraar Sociale Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam, uit de doeken dat de hele casus verzonnen was. Als student was hij betrokken geweest bij het opstellen van de publicatie over dit geval van 'uroptoë', een fantasienaam. In de jaren vijftig had hij het verhaal over dit artikel 'met al zijn baarlijke onzin' al eens op een feestje van zijn faculteit verteld. Tachtig jaar na de oorspronkelijke publicatie van het geval door H. van der Speck bevestigde een analyse door Jos van der Meer, John Overbeke en Peter Hart, dat de casus inderdaad moest zijn gefingeerd. Deze auteurs waren redacteuren van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Van der Meer en Overbeke waren beide hoogleraar aan het Radboudumc in respectievelijk de Algemene Inwendige Geneeskunde en de Leer van Verslaglegging van Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek. Van der Meer, Overbeke en

SUMMARY

In 1923, a case of a 24-year-old Indonesian male with pneumonia is presented who deteriorated despite treatment. Two days following admission to the hospital he coughed up great quantities of fluid which had a urine-like smell. In addition, a massive accumulation of pleural fluid was seen. In spite of the aspiration of one liter of pleural fluid the patient died. At autopsy, pneumonia of the left lung was found with building of an abscess that had broken into an ectopically localized kidney. This caused loss of urine in the thoracic cavity (urothorax) and the coughing up of urine (uroptysis). The patient probably died of pulmonary insufficiency. However, eighty years on, a careful analysis of the case and its background revealed that it was faked by mischievous medical students preparing for their examination. They had never imagined that the editors of one of the most prestigious medical journals in the Netherlands might actually accept their fabrication for publication. In 2003, the case report of 1923 was formally retracted by the journal's editing board.

Hart publiceerden hun bevindingen in 2003 in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en trokken het oorspronkelijke artikel van Van der Speck formeel terug.

Querido's bekentenis veroorzaakte destijds weinig ophef. Tegenwoordig zou deze studentengrap zonder twijfel als een ernstige inbreuk op de wetenschappelijke integriteit worden beschouwd. In 2001 gaven de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, en de Vereniging van Universiteiten een *Notitie Wetenschappelijke Integriteit* uit. Deze handelde over het professioneel wetenschappelijk handelen en de wijze waarop inbreuken op de wetenschappelijke integriteit moesten worden voorkomen, gesignaleerd en behandeld. De notitie bevatte de aanbeveling om een Landelijk Orgaan voor Wetenschappelijke Integriteit (LOWI) in te stellen met een vaste werkwijze, een duidelijke kaderstelling en de bevoegdheid om sancties op te leggen. Jos Van der Meer, jarenlang vicevoorzitter van de KNAW, was ook geruime tijd lid van dit LOWI.

Historische aspecten

De in 1923 gepubliceerde casus was geconstrueerd door overenthousiaste ouderejaars medische studenten die even getalenteerd als balorig waren. Arie Querido (1901-1983) was een van hen. De studenten genoten van het verzinnen van de absurde, maar bedrieglijk echte casus en van het fantaseren over mogelijkheid dat het deftige *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* zijn 'geheiligde kolommen' zou openstellen voor 'deze parel der wetenschap'. Uiteindelijk zagen ze ervan af om een foto mee te leveren van een stuk Gelderse worst, die voor een oernier moest doorgaan; dat vonden ze 'al te bar'. De studenten hadden echter niet verwacht dat het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* daadwerkelijk in de val zou lopen, te meer omdat zij zekerheidshalve enkele aanwijzingen hadden ingebouwd om het ongeloofwaardige van het verhaal te onderstrepen. Maar dat mocht niet baten; het artikel werd geplaatst. Bij de studenten leidde dat achtereenvolgens tot verbazing, hilariteit en uiteindelijk ook angst dat hun kwajongensstreek zou worden ontdekt.



CT beeld van de borst- en buikstreek waarin de rechternier in de borstholte is gelegen. Bron: Case courtesy of Mariela Sosa, Radiopaedia.org, rID: 80231. Creative Commons — Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-NC-SA 3.0.

CT image of the chest and abdominal region in which the right kidney is located in the thoracic cavity. Source: Case courtesy of Mariela Sosa, Radiopaedia.org, rID: 80231. Creative Commons — Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-NC-SA 3.0.

Literatuur

- Speck H van der. Een geval van Uroptoë. Ned Tijdschr Geneesk 1923;67:1855-1557.
- Speck H van der, Meer JWM van der, Overbeke AJPM, Hart W. Klinisch denken en beslissen in de praktijk. Een man met pneumonie en stinkend waterig sputum; de waarheid 80 jaar later. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:2509-2513.
- Een geval van uroptoë (retractatie). Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:2539-2540
- Querido A. Doorgaand verkeer. Autobiografische fragmenten. Lochem: De Tijdstroom; 1980. pp 41-44; 55; 56.

De ziekte van Pompe

(Glycogenosis type II)

De ziekte van Pompe is een metabole spierziekte waarbij glycogeen, het in het lichaam opgeslagen suiker, onvoldoende wordt afgebroken. De aandoening ontstaat, zoals ook andere glycogeenstapelingsziekten, door het ontbreken van een bepaald enzym dat nodig is voor de glycoeenafbraak of door het niet goed functioneren van dat enzym. De Nederlandse patholoog Joannes Cassianus Pompe beschreef in 1932 de aandoening die later als de klassieke vorm van de glycogeenstapelingsziekte type II zou worden gedefinieerd. Patiëntjes overlijden al in hun eerste levensjaar door een progressieve stapeling van glycogeen in zowel de skeletspieren als de hartspier. De ziekte werd later naar Pompe vernoemd.

De ziekte van Pompe is een autosomaal recessieve aandoening. Het aangedane kind heeft van zowel de vader als de moeder een fout geërfd in het erfelijk materiaal. Deze fout veroorzaakt een tekort aan het enzym zure alfa-glucosidase. Hierdoor wordt glycogeen niet of slecht afgebroken en hoopt het zich op in de lysosomen, kleine celonderdelen die afval binnen de cel opruimen. De ziekte wordt dan ook ondergebracht in de groep van lysosomale stapelingsziekten. Door de ophoping van glycogeen in lysosomen raken de weefsels waarin zich dit voordoet beschadigd.

Behalve de klassieke, *early-onset* vorm, die zich bij zuigelingen openbaart, bestaat er ook de *late-onset* vorm, die zich pas vanaf de puberteit of later voordoet. Bij de klassieke vorm treden al snel na de geboorte voedingsproblemen op, gevolgd door toenemende spierzwakte

en uiteindelijk cardiorespiratoir falen. De *late-onset* vorm daarentegen kenmerkt zich door een heel geleidelijke toename van spierzwakte, die echter wel progressief is en tot invaliditeit leidt. Op het echocardiogram zijn bij de klassieke variant tekenen van vergroting van beide hartkamers aantoonbaar. Doorslaggevend voor de diagnose is een test waarmee zure alfa-glucosidase-activiteit in de witte bloedcellen (lymfocyten) wordt gemeten. Het enzym kan ook gemeten worden in bindweefselcellen afkomstig uit de huid of uit spierweefsel.

Pathologisch-anatomisch worden bij obductie vergroting van onder meer de tong en het hart en een verdikking/verharding van de skeletspieren aangetroffen. Microscopisch berust dit op een sterke afzetting van glycogeen (Figuur), die zich elektronenmicroscopisch in de lysosomen bevindt. De groep onder leiding van Arnold Reuser en Ans van der Ploeg van het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam heeft vanaf medio jaren tachtig pionierswerk verricht in de behandeling van deze ernstige ziekte. Zij ontwikkelden hiervoor een zogenaamde enzymvervangings therapie, waarbij een gezonde vorm van zure alfa-glucosidase aan patiënten werd toegediend.

Commentaar

Vanaf de jaren tachtig van de vorige eeuw bestaat in de afdelingen Kindergeneeskunde en Neurologie van het Radboudumc veel belangstelling voor de diagnostiek van erfelijke stofwisselingsstoornissen en voor wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. Dit werd sterk gestimuleerd door Rob Sengers en George Padberg, de hoogleraren die

SUMMARY

Pompe disease is best characterized as a metabolic myopathy in the large category of muscular dystrophies, as its major manifestations are cardiac and skeletal muscle weakness. Since the affected gene (acid alpha-glucosidase) in Pompe disease is required to some extent in all tissues, disease manifestations are found in most organ systems. The requirement for glycogen degradation in lysosomes is directly related to the rate of glycogen synthesis in each tissue. The disease presents itself in two different forms: classic (early-onset, rapidly progressive and fatal), and late-onset (slowly progressive). In recent years, efforts are made to treat the patients with recombinant human alpha-glucosidase which is taken from transgenic rabbit milk. Preliminary results are promising.

destijds deze afdelingen leidden. Dit resulteerde in de inrichting van een gemeenschappelijk laboratorium, dat onder leiding stond van klinisch chemicus Frans Trijbels en, na diens emeritaat, van Ron Wevers. Bij de afdeling Kindergeneeskunde was de belangstelling vooral gericht op stoornissen in de mitochondriële energievoorziening, bij de afdeling Neurologie met name op de erfelijke spierziekten. Voortrekkers daarvan waren respectievelijk de hoogleraren Jan Smeitink en Baziël van Engelen.

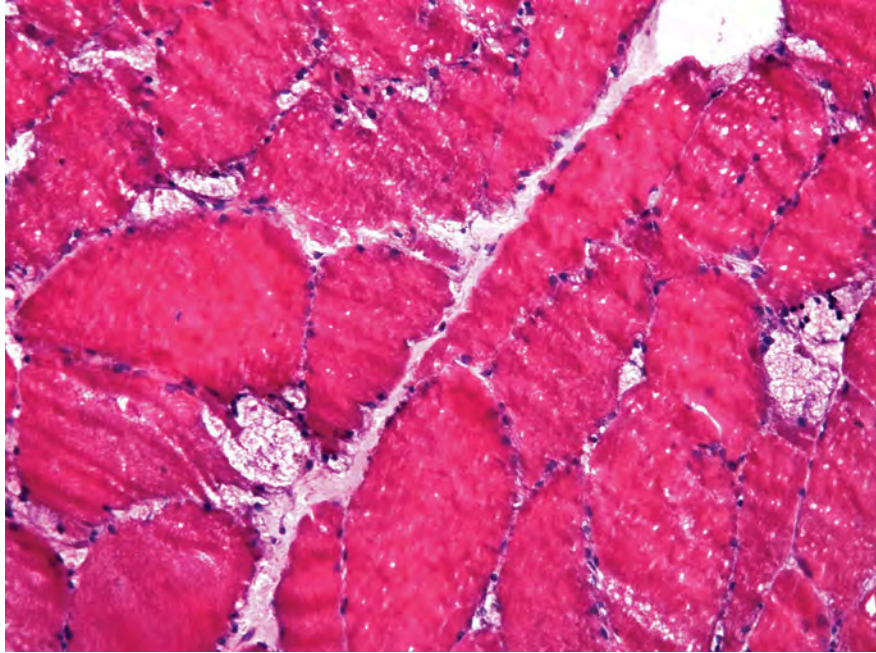
Historische aspecten

De Nederlandse patholoog Joannes Cassianus Pompe (1901-1945), die de ziekte in 1932 als eerste beschreef, promoveerde in 1935 bij de hoogleraar Pathologische Anatomie Herman Deelman aan de Universiteit van Amsterdam op een proefschrift getiteld *Cardiomegalia Glycogenica*. In hetzelfde jaar begon hij als patholoog in het nieuwe laboratorium van het St. Canisius Ziekenhuis in Nijmegen. Later vertrok hij naar het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam. Pompe kwam uit een wetenschappelijk getalenteerde familie. Hij was een jongere broer van de bekende jurist en criminoloog Willem Pompe.

Pompe werd in februari 1945 door de Duitsers gearresteerd op verdenking van verzetsactiviteiten. In april 1945 werd hij samen met negentien andere gevangenen gefusilleerd bij wijze van represaillemaatregel voor een bomaanslag op de spoorlijn bij St. Pancras.

Literatuur

- Pompe JC. Over idiopathische hypertrofie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk. 1932; 76: 304-12.
- Willemsen MAAP, Jira PE, Gabreëls FJM, van der Ploeg AT, Smeitink JAM. Drie hypotone zuigelingen met een hypertrofische cardiomyopathie: de ziekte van Pompe. Ned Tijdschr Geneesk. 1998; 142: 1388-92.
- Van den Hout JM, Reuser AJ, de Klerk JB, Arts WF, Smeitink JA, Van der Ploeg AT. Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk. J Inher Metab Dis. 2001; 24: 266-74.
- Hout HMP van den, Hop W, Diggelen OP van, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003; 112: 332-40.



Microscopisch beeld van een spierbiopsie van een patiënt met de ziekte van Pompe. De lichtgekleurde schuimige gebieden tussen de spiervezels zijn gevuld met glycogeen. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Microscopical image of a muscular biopsy taken from a patient with Pompe disease. Note the vacuolar changes representing glycogen deposition.

Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Ijzerstapelingsziekte

(Hemochromatosis)

Het element ijzer is in verschillende hoedanigheden betrokken bij belangrijke lichaamsfuncties, zoals bij de binding van zuurstof aan rode bloedcellen door het ijzerbindende eiwit hemoglobine. In het menselijk lichaam bevindt zich ongeveer vier gram ijzer, grotendeels in het bloed. Een teveel aan ijzer in het lichaam kan celschade veroorzaken en het hierbij betrokken ziektebeeld heet hemochromatose. De aandoening kan erfelijk zijn (de primaire vorm) of het gevolg van andere ziekten, of de behandeling daarvan (secundaire vorm). In 1935 schreef de Engelse geriater Joseph Sheldon (1893-1972) een klasiek geworden wetenschappelijke publicatie over ruim driehonderd gevallen uit de medische literatuur. Sheldon beschouwde hemochromatose als een zeldzame genetische ziekte, waarbij organen werden beschadigd door een overmatige hoeveelheid ijzer in het lichaam. Zijn publicatie gaf richting aan verder genetisch onderzoek, dat in de jaren zeventig resulteerde in de bevinding dat primaire hemochromatose een autosomaal recessieve erfelijke ziekte is, gekoppeld aan de korte arm van chromosoom zes. In 1996 ontdekten de Amerikaanse onderzoeker John Feder en zijn collega's een mutatie in het betreffende gen bij de meest voorkomende vorm van primaire hemochromatose (het *HFE*-gen), de zogenaamde p.Cys282Tyr aminozuur-variant in het *HFE*-eiwit. Later bleek echter dat slechts een minderheid van de patiënten met deze mutatie in beide genen de ziekte ontwikkelde. Het dragerschap komt bij een half procent mensen van Noord-Europese herkomst voor. Later werden nog andere gendefecten gevonden die in verband staan met hemochromatose.

Inmiddels worden ten minste vier types van erfelijke hemochromatose onderscheiden.

Het *HFE*-eiwit op de celmembranen van de levercellen remt de aanmaak van het peptidehormoon hepcidine, dat de opname van ijzer reguleert. Lage hepcidinespiegels leiden tot een verhoogde opname van ijzer in de dunne darm. Het ijzer slaat vervolgens neer in de lever (Figuur), de gewrichten, de alvleesklier, het hart en later ook in de huid. Dit leidt tot een typische bruine verkleuring. Hierbij komen zogenaamde vrije zuurstofradicalen vrij die celschade veroorzaken. In de lever leidt dit tot celverval, bindweefselvorming, knobbelige ombouw en afname van de functie. Patiënten presenteren zich met vage klachten, zoals moeheid, en verder met gewrichtspijn en tekenen van suikerziekte. De diagnose primaire hemochromatose wordt gesteld door bloedonderzoek naar ijzerparameters, zoals de ijzerverzadiging van het ijzerbindende eiwit transferrine en het ferritinegehalte in het bloed. Bij duidelijk verhoogde waarden volgt genetisch onderzoek naar mutaties in het *HFE*-gen. Ook familieleden van de patiënten komen hiervoor in aanmerking. Een leverbiopsie is nog maar zelden nodig voor het stellen van de diagnose, maar wordt soms nog uitgevoerd om lever schade te bepalen of bij twijfel over de diagnose wanneer er meerdere aandoeningen in het spel zijn. De behandeling bestaat uit regelmatig aderlaten ter voorkoming van verdere weefselschade. Aanvankelijk wordt wekelijks een halve liter bloed afgenomen tot de bloedwaarden genormaliseerd zijn. Daarna kan meestal volstaan worden met eens per kwartaal bloed afnemen.

SUMMARY

Even though the most common form of hereditary hemochromatosis with p.Cys282Tyr gene mutations in the HFE gene has been extensively studied, novel mutations in both HFE and non-HFE genes have been implicated in the disease. All genes involved in hereditary hemochromatosis affect the synthesis of hepcidin in the liver. Hepcidin is a peptide hormone involved in the regulation of iron uptake in the small bowel. In iron overload, deposition of this element in various body tissues leads to toxic damage, resulting in e.g. liver fibrosis. Patients commonly display non-specific symptoms of malaise and lethargy. Biochemical, imaging and genetic testing can be carried out to assess diagnosis. In rare cases, a liver biopsy is performed to estimate the degree of fibrosis and to confirm the diagnosis in patients with co-morbidity. Treatment consists mainly of regular venesection. The challenge for clinicians is to diagnose hereditary hemochromatosis before irreversible damage has developed. Screening of affected families is recommended.

Commentaar

Inmiddels zijn tests ontwikkeld om hepcidine in bloed en urine te bepalen. De Nijmeegse hoogleraar klinische chemie Dorine Swinkels en haar medewerkers ontwikkelden in 2005 een op spectrometrie gebaseerde test om het hormoon in de urine te meten. De concentratie in de urine bleek goed te correleren met die in de lever. Het Nijmeegse onderzoek naar primaire hemochromatose werd opgezet in nauwe samenwerking met Jo Marx, de Utrechtse hoogleraar interne geneeskunde en specialist op het gebied van ijzerstapelingsziekten.

In mei 2007 verscheen de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose' met conclusies en aanbevelingen over de aanpak van de ziekte. De werkgroep die deze richtlijn opstelde stond onder leiding van Dorine Swinkels. Zij maakte ook deel uit van latere (inter)nationale werkgroepen die in 2016 en 2018 aangepaste richtlijnen publiceerden over de diagnose en behandeling van primaire hemochromatose.

Heden ten dage is de klinische zorg, het onderzoek en het onderwijs betreffende hemochromatose in het Radboudumc uitgebreid met andere aan ijzer gerelateerde aandoeningen, waaronder aangeboren bloedarmoede. Het Radboudumc is door het ministerie van VWS en de EU erkend als expertisecentrum voor aandoeningen van de ijzerstofwisseling. Het expertisecentrum maakt deel uit van 'EuroBloodNet', een van de *European Reference Networks*. In dit multidisciplinaire team staat de patiëntenzorg voor hemochromatose onder leiding van de Nijmeegse internist Alexander Rennings. Hij had ook de leiding van de revisie van de Nederlandse richtlijnen in 2018.

Historische aspecten

Aan het einde van de negentiende eeuw beschreven de Franse internist Armand Trousseau (1801-1867), zijn landgenoot de chirurg Charles Troisier (1844-1919) en de Duitse patholoog Friedrich von Recklinghausen (1833-1910) een ziektebeeld dat zij *diabète bronzé* ('bronzen diabetes') noemden. De patiënten hadden suikerziekte en toonden een bronskleurige huid. Dit beeld bleek later op erfelijke



Leverpreparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met een fijnknobbelig aspect en een donkerbruine verkleuring. Liver specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing a fine nodular and dark-brown aspect.

hemochromatose te wijzen, waarbij door uitgebreide ijzerstapeling ernstige schade van de alvleesklier en een sterke verkleuring van de huid ontstaat.

Eeuwenlang gold aderlaten als een remedie voor tal van kwalen. Gedacht werd dat ziekten veroorzaakt werden door een verstoring van het evenwicht tussen de vier lichaamssappen bloed, slijm, zwarte gal en gele gal. Aderlaten had als oogmerk dit evenwicht te herstellen. De behandelend chirurgijn opende een ader in de elleboogsplooi met een scherp laatmes (ook wel laatvlijm genoemd) en ving het bloed op in een schaal. Inmiddels is deze brede toepassing van aderlaten achterhaald, maar bij de erfelijke hemochromatose werkt de ingreep nog steeds. Als de bloedwaarden van de ijzerparameters genormaliseerd zijn kan het vrijgekomen bloed in de meeste gevallen aan de bloedbank worden gedoneerd.

Literatuur

- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010; 139: 393-408.
- Swinkels DW, Jorna ATM, Bokhoven MA van, Castel A, Deursen CTBM van, Giltay JC, et al. Samenvatting van de richtlijn Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Hematol*. 2009; 6: 143-9.
- Kemna E, Tjalsma H, Laarakkers C, Nemeth E, Willems H, Swinkels D. Novel urine hepcidin assay by mass spectrometry. *Blood*. 2005; 106: 3268-70.
- Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24: 479-95.
- Adams P, Altes A, Brissot P en 26 andere auteurs waaronder Swinkels D, namens de Hemochromatosis International Taskforce. Therapeutic recommendations in HFE hemachromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatol Int*. 2018; 12: 83-6.

Schisis

(Cleft lip, alveolus and/or palate)

De Utrechtse lector en latere hoogleraar mondheelkunde Jeremiah Tjebbes (1903-1997) richtte in 1940 een kliniek voor kaakchirurgie op in het academisch ziekenhuis in de Domstad. Hij behandelde vooral patiënten met lip-, kaak- en/of gehemeltespleten, kaakgezwollen en kaakfracturen, en verkreeg al snel een landelijke reputatie op dit gebied. Al vanaf het begin werkte hij nauw samen met de dento-maxillaire chirurg Tjebbe Poelstra, afkomstig uit de tandheelkundige kliniek. Tjebbes en Poelstra kunnen dan ook beschouwd worden als pioniers in de multidisciplinaire benadering van de diagnostiek en behandeling van schisis (Grieks voor 'spleet') ofwel lip-, kaak- en/of gehemeltespleten. Vanaf 1956 bestaan er multidisciplinaire teams op verschillende plaatsen in Nederland, zoals Utrecht, Groningen en Nijmegen. Kindergeneeskunde, plastische chirurgie, mond-, kaak- en aangezichtschirurgie, orthodontie, kindertandheelkunde, maxillofaciale prothetiek, prothetodontie, KNO-heelkunde, audiologie, logopedie, genetica, klinische psychologie en maatschappelijk werk zijn de samenwerkende disciplines.

Het ontstaan van lip-, kaak- en/of gehemeltespleten is multifactorieel, dat wil zeggen dat zowel genetische als omgevingsfactoren van belang zijn. De aangeboren afwijking kan geïsoleerd voorkomen maar ook in het kader van een syndroom waarbij tevens sprake is van andere misvormingen. In Europa komt de afwijking voor bij 1,7 op de duizend pasgeborenen. In 2019 werden in Nederland 298 kinderen met een schisis geboren. De afwijking ontstaat tijdens de embryonale en vroeg-foetale periode door het niet of onvolledig vergroeien van de in onderde-

len aangelegde bovenkaak, neusbasis, bovenlip en/of het verhemelte, waardoor spleetvorming optreedt. Tegenwoordig wordt 80% van de kinderen met schisis reeds prenataal gedetecteerd op de 20-wekenecho.

Bij de klinische diagnostiek (classificatie) van lip-, kaak- en/of gehemeltespleten wordt rekening gehouden met de anatomische plaats van de afwijking(en), de aangedane kant, de (on)volledigheid en de breedte (Figuur). Kort na de geboorte van het kind wordt de kinderarts in consult geroepen om te onderzoeken of er ook sprake is van andere aangeboren afwijkingen. Ook worden kind en ouders op korte termijn door het multidisciplinaire schisisteam gezien. Omdat de meeste kinderen met schisis tegenwoordig prenataal worden gediagnosticeerd zijn de ouders al voor de geboorte van hun kind gecounseld door het team.

Commentaar

De multidisciplinaire behandeling van lip- en/of kaak- en/of gehemeltespleten heeft ten doel dat het kind in zijn latere leven zo weinig mogelijk nadelen ondervindt van het geboortedefect. Dat wil zeggen: een uiterlijk dat zo weinig mogelijk herinnert aan de aangeboren afwijking, een goed functionerend gehemelte en een goede spraak, een goede verhouding tussen boven- en ondergebit, een goed gehoor en een evenwichtige psychosociale ontwikkeling. Deze doelen werden in 1975 geformuleerd door een multidisciplinaire werkgroep onder leiding van de Groningse hoogleraar plastische chirurgie Bob Huffstadt (1922-2014). De werkgroep beval een stapsgewijze

SUMMARY

Cleft lip, alveolus and/or palate is the most common congenital malformation of the craniofacial region. There are different phenotypes and clinical features of this malformation, which differ according to the anatomical structures involved. The etiology is multifactorial and includes both genetic and environmental factors. For proper diagnosis, treatment and follow-up a multidisciplinary approach is important. Therefore, a cleft lip and palate team includes specialists from pediatrics and obstetrics, plastic and reconstructive surgery, orthodontics, genetics, social work and/or nursing, ear nose and throat (ENT), speech/language pathology, maxillofacial surgery, (prosthetic) dentistry, and psychology. The treatment history starts with prenatal counseling of the expecting parents. Treatment continues from birth until maturity involving, among other actions, feeding counseling and clinical nursing, a series of surgical procedures to close the anatomical defect, genetic screening, speech and hearing assessments and management of middle ear infections, orthodontic and facial orthopedic management, speech interventions, psychological counseling, and dental and prosthodontic care.

multidisciplinaire benadering aan, die heden ten dage al van start gaat vóór de geboorte en tussen het 18^e en 21^e levensjaar voltooid is. Voor de chirurgische correctie van de aandoening zijn veel verschillende behandelprotocollen in omloop. In Nederland bestaat sinds 2012 de richtlijn 'Behandeling van Patiënten met een Schisis'. Een algemeen geaccepteerd protocol is lipsluiting op de leeftijd van 3 tot 6 maanden, eventueel gecombineerd met sluiting van het achterste verhemelte, op driejarige leeftijd of eerder gevolgd door sluiting van het voorste verhemelte. Secundaire chirurgische correcties worden vanaf een leeftijd van drie tot vier jaar verricht. Na orthodontische voorbereiding wordt de kaakspleet gesloten met een bottransplaat waarna verdere orthodontische behandeling volgt. Na de puberteit kunnen nog verdere chirurgische correcties volgen, mede op verzoek van de patiënt. Spraak en gehoor zijn vooral de eerste tien jaar aandachtspunten, terwijl de psychosociale ontwikkeling doorlopend wordt gevolgd. Deze zorgvuldige, stapsgewijze benade-

ring levert in het algemeen goede resultaten op. De Stichting Eigen Gezichten en andere verenigingen hebben zich vanaf 1997 beziggehouden met passende voorlichting aan ouders van kinderen met een gezichtsafwijking. De Vereniging Schisis Nederland richt zich specifiek op kinderen, jongeren en volwassenen met schisis en hun ouders.

In Nijmegen is vanaf 1968 een multidisciplinair team werkzaam, dat in de jaren negentig is uitgegroeid tot het grootste in Nederland. Hoogleraar orthodontie Anne Marie Kuijpers-Jagtman was de drijvende kracht, ondersteund door de hoogleraar plastische chirurgie Paul Spauwen en de hoogleraar mond-kaakchirurgie Hans-Peter Freihofer. Heden ten dage is de hoogleraar mond-kaak-aangezichtschirurgie Stefaan Bergé de leider van het team. Nijmeegse plastische en mond-kaak- en aangezichtschirurgen hebben regelmatig schisis patiënten in ontwikkelingslanden geopereerd.



Foetus en gipsmodellen uit de collectie van het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc met (dubbelzijdige) lip-, kaak- en gehemeltespelen. Fetus and plaster casts of the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing (bilateral) cleft lip-, alveolus- and palate.

Historische aspecten

In vroeger tijden werden pasgeborenen met ernstige aangeboren afwijkingen als een hazenlip op grond van onbegrip, afkeer en angst beschouwd als 'monsters'. Vaak ontbeerden zij de nodige zorg en stierven zij al vroeg na de geboorte. Er bestond veel bijgeloof rond de geboorte van deze kinderen. Geneeskundigen hebben zich sinds de Oudheid beziggehouden met de vraag naar verklaringen voor het ontstaan van de verschillende verschijningsvormen van aangeboren afwijkingen en met het zoeken naar de geëigende behandeling.

Literatuur

- Spauwen PHM. Vijftig jaar plastische chirurgie in Nederland. IV. De behandeling van het kind met schisis. Ned Tijdschr Geneeskd. 2000; 144: 973-80.
- Farronato G, Cannalire P, Martinelli G, Tubertini I, Giannini L, Galbiati G, et al. Cleft lip and/or palate: review. Minerva Stomatol. 2014; 63: 111-26.
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie. Richtlijn Behandeling van Patiënten met een Schisis. 2016.
- Stoelinga P. Mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie. In: Canon van de Tandheelkunde. Onder redactie van AJM Plasschaert, MAJ Eijkman, W Kalk, R de Raat, PF van der Stelt. KNMT, 2014, pp 74-5.
- Werkgroep voor de bestudering en behandeling van patiënten met aangeboren afwijkingen aan lip, kaak en gehemelte. Multidisciplinaire Behandeling van Patiënten met Lip-, Kaak- en Gehemeltespelen. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij B.V. Leiden, 1975.
- Vieira AR, Letra A, Silva RM en zes andere auteurs. PVR/CD155 Ala67Thr mutation and cleft lip/palate. J Craniofac Surg. 2018; 29: 347-52.

Panthothenate kinase-geassocieerde neurodegeneratie

(Panthothenate kinase-associated neurodegeneration)

In 1939 gaf Adolf Hitler bevel tot de start van een eugenetica-programma met als doel het Duitse volk genetisch te zuiveren. Mensen met 'genetisch minderwaardig materiaal' (gehandicapten, misvormden, psychiatrische patiënten) moesten worden geëlimineerd of gesteriliseerd. Dit *Sonderprogramm*, dat later bekend werd onder de naam *Aktion T4*, kostte in nazi-Duitsland zelf en later ook in de bezette gebieden naar schatting 200.000 mensen het leven. Zij stierven, in nazi-jargon, de 'genadedood'. Door dat alles kwamen vele duizenden hersenen beschikbaar voor neuropathologisch onderzoek. Tot de Duitse neuropathologen die collaboreerden met het nazi-regime behoorden de Berlijnse neuropathologen Julius Hallervorden (1882-1965) en Hugo Spatz (1888-1969). Zij namen deel aan de *Aktion T4* door slachtoffers bij leven te selecteren voor het programma en na de dood hun hersenen te verwijderen. Beide artsen waren werkzaam aan het Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung te Berlijn (Hallervorden zelfs als hoogleraar) en waren lid van de Nazi-partij. Alsof er niets aan de hand was publiceerde Hallervorden na de oorlog twaalf wetenschappelijke artikelen over het hersenmateriaal van de gedode *Aktion T4*-slachtoffers. In die tijd werd hij voorzitter van de Duitse Vereniging voor Neuropathologie. Kennelijk werd hem zijn 'foute' gedrag tijdens het Derde Rijk niet aangerekend.

Veel eerder al, in 1922, beschreven Hallervorden en Spatz een zeldzame hersenziekte, die klinisch werd gekenmerkt door progressieve corticospinale en extrapiramidale

stoornissen en dementie. De ziekte begint doorgaans tussen het zevende en vijftiende levensjaar. Het beloop neemt zo'n tien tot twaalf jaar in beslag.

De oorzaak van deze ziekte, die naar beide neuropathologen werd vernoemd, is niet bekend. De ziekte kan erfelijk zijn en is mogelijk gelinkt aan een mutatie van het panthothenaat kinase (PANK2) gen op chromosoom 20. Hierbij is sprake van een verstoord ijzermetabolisme in de hersenen, waarbij degeneratie van hersencellen kan optreden. IJzer speelt waarschijnlijk een rol bij de modulatie van signaalstoffen die zenuwcellen beïnvloeden.

Klinisch is er in toenemende mate sprake van spasticiteit, een verhoging van de reflexen, stijfheid en onwillekeurige bewegingen (choreoathetose), later vaak ook dementie. Het MRI-beeld van de hersenen is typisch: bilateraal komen zowel hoge als lage signaalveranderingen voor in bepaalde basale kernen ('*eye-of-the-tiger sign*') (Figuur). Neuropathologisch onderzoek van de hersenen toont degeneratieve veranderingen met ijzerstapeling in bepaalde hersenkernen.

Commentaar

Hoewel de Berlijnse neuropathologen Hallervorden en Spatz de naar hen genoemde ziekte al in 1922 beschreven, heeft deze prestatie een foute connotatie gekregen door hun latere gedrag in de Nazi-periode. Hierdoor hebben zij, zeker buiten Duitsland, hun wetenschappelijke

SUMMARY

Hallervorden-Spatz disease is characterized by progressive extrapyramidal dysfunction, as demonstrated by dystonia, rigidity and choreoathetosis, and progressive intellectual impairment (dementia). It is rare and either familial or sporadic. When familial, the disease is inherited recessively and it has been linked to chromosome 20. In patients with the typical Hallervorden-Spatz disease a mutation in the pantothenate kinase (PANK2) gene has been demonstrated. The disease was described in 1922. Nowadays the disease can be diagnosed based on a typical MRI appearance, showing the 'eye-of-the-tiger' sign in the globus pallidus. It is lethal within a period of 10 to 12 years.

The discoverers of the disease, Julius Hallervorden and Hugo Spatz, were heavily involved in the infamous euthanasia program (the so-called 'T4 program') of the German Nazi regime. In a bid to eradicate patients with neurodegenerative and similar disorders more than 70,000 patients with various brain diseases were killed. Hallervorden personally selected patients for this program and removed their brains after their death. He and his friend and colleague Hugo Spatz collected hundreds of brain specimens derived from the T4 program. After the Second World War, Hallervorden published twelve neuropathological papers based on these specimens. Amazingly, he then became President of the German Neuropathological Society and continued his research undisturbed. Based on their scientific and ethical misconduct during the Nazi regime the nomenclature Hallervorden-Spatz disease was deleted. The disease is nowadays called PANK2-associated neurodegeneration.

statuur ernstig in diskrediet gebracht. Dat Hallervorden na de Tweede Wereldoorlog geen spijt betoonde over zijn gedrag, maakte de zaak nog erger. Hun namen werden na de oorlog niet meer verbonden met de door hen beschreven ziekte. Tegenwoordig wordt de ziekte 'PANK2-geassocieerde neurodegeneratie' genoemd.

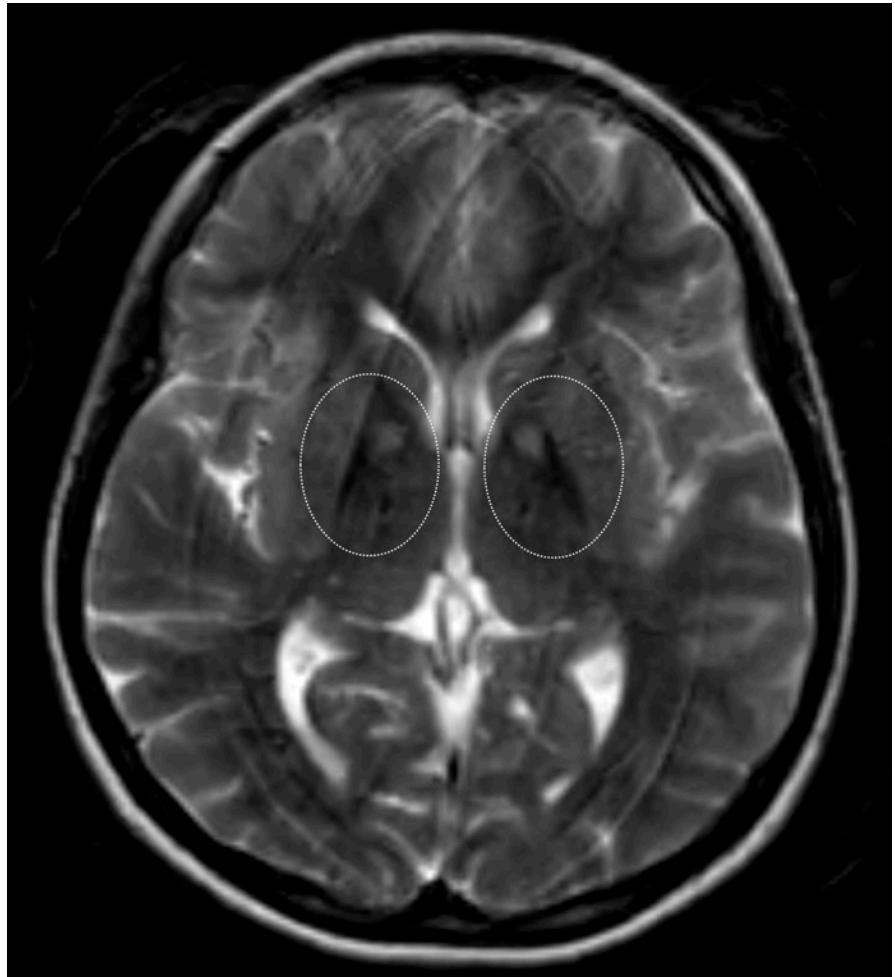
Historisch aspecten

De eerste psychiatrische kliniek op het vasteland van Europa werd in 1784 op gezag van Jozef II, keizer van het Heilige Roomse Rijk, in Wenen gebouwd. Het was een groot, rond gebouw van vijf verdiepingen waarin bijna vijf-honderd cellen voor patiënten waren ondergebracht. Door zijn ronde vorm en de aard van zijn bewoners werd het

gebouw in de volksmond al snel de *Narrenturm* genoemd. Het gebouw werd vanwege de Spartaanse inrichting zonder verwarming al na enige tijd als verouderd beschouwd. In 1869 verhuisde de laatste patiënt naar een modernere behuizing in het nabijgelegen ziekenhuis. In 1890 werd het gebouw na bouwkundige aanpassingen ingericht als behuizing voor verpleegkundigen en studenten. Vanaf 1971 was het *Pathologisch-anatomisches Bundesmuseum* in de *Narrenturm* ondergebracht. Hierin bevinden zich ook hersenpreparaten die door Hallervorden en Spatz op onrechtmatige wijzen waren verkregen. De collectie werd in 2012 opgenomen in het *Naturhistorisches Museum* Wien.

MRI scan van de hersenen van een kind met het *"eye-of-the-tiger"* fenomeen (cirkels), typisch voor PANK2 neurodegeneratie. Bron: Sjoert Pegge. Afdeling Beeldvorming, sectie Radiologie. Radboudumc.

MRI scan of the brain of a child showing the *"eye of the tiger"* phenomenon (circles), compatible with PANK2 neurodegeneration. Source: Sjoert Pegge. Department of Imaging, section Radiology. Radboudumc.



Literatuur

- Dashti M, Chitsaz A. Hallervorden-Spatz disease. *Adv Biomed Res.* 2014; 3: 191-201.
- Kondziella D. Thirty neurological eponyms associated with the Nazi era. *Eur Neurol.* 2009; 62: 56-64.
- Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol.* 1991; 48: 1285-93.

Verkeerde tand- en/of kaakstand

(Dental malocclusion)

Sinds de orthodontie in 1953 formeel als tandheelkundig specialisme werd erkend (de eerste in zijn soort), heeft dit vakgebied een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt. De erkenning mocht op het conto worden geschreven van de Groningse hoogleraar orthodontie Klaas G. Bijlstra (1905-1985). Het vakgebied orthodontie, in Nederland wettelijk Dento-Maxillaire Orthopedie genaamd, omvat de diagnostiek, preventie en correctie van malocclusies (het niet goed aansluiten van gebitselementen), alsmede van neuromusculaire, functionele en skeletale afwijkingen van mond en gezicht, inclusief aangeboren en verworven ziekelijke veranderingen. Orthodontische zorg levert een essentiële bijdrage aan de gezondheid van een individu door het bevorderen van diens psychosociale welbevinden en door het creëren van optimale condities voor andere facetten van de mondzorg.

Bij een patiënt met een orthodontische afwijking kan sprake zijn van een tandstandafwijking, een kaakstandafwijking, een functionele afwijking of een combinatie van deze drie. Er is van een tandstandafwijking sprake als er bijvoorbeeld te veel of te weinig ruimte is voor de blijvende tanden en kiezen. Bij een kaakstandafwijking kan de bovenkaak onvoldoende uitgegroeid zijn, zoals onder meer bij een lip-, kaak- en verhemeltespleet het geval is. Een dergelijke afwijking gaat gepaard met een overbeet van het ondergebit. Ook kan het voorkomen dat de onderkaak niet voldoende is uitgegroeid, waarbij het bovengebit in horizontale of verticale richting een overbeet vertoont. Bij al deze anatomische afwijkingen ontstaat

een malocclusie, die wordt geclassificeerd met de internationaal geaccepteerde indeling volgens Angle (ontwikkeld in 1890 door de Amerikaanse tandarts Edward H. Angle). Dit alles kan gepaard gaan met een functionele afwijking waardoor iemand niet goed kan afbijten of kauwen. Het resultaat van een orthodontische behandeling is weergegeven in de figuur.

Commentaar

De Nijmeegse hoogleraar orthodontie Frans van der Linden (1932-2019), die in Groningen, Wenen en Seattle was opgeleid, heeft een belangrijke invloed gehad op de ontwikkeling van zijn vakgebied. Allereerst heeft hij, bij zijn aantreden als hoogleraar in Nijmegen in 1962, de toentertijd tweejarige opleiding naar Amerikaans voorbeeld omgevormd tot een goed gestructureerde vierjarige opleiding. Deze groeide vervolgens uit tot de nationale standaard en in 1992 zelfs (in een driejarige variant) tot de Europese standaard. Verder heeft Van der Linden de wetenschappelijke basis van het vakgebied versterkt met zijn onderzoek naar de gebitsontwikkeling bij de mens. De ontwikkeling van een digitale meettechniek met behulp van de in-huis ontwikkelde Optocom voor het meten van de schedelgroei op röntgenfoto's en het driedimensionaal meten van gebitsmodellen was een unicum. Al in de jaren tachtig van de vorige eeuw pleitte hij voor een doelmatiger diagnostiek met minder röntgenschedelprofielfoto's, een controversieel onderwerp over onnodige stralenbelasting dat tot de dag van vandaag discussie oproept. Ook ontwikkelde hij de *Van der Linden Retainer* om de boventan-

SUMMARY

In the past fifty years, the field of orthodontics has changed markedly. Theoretical and particularly clinical advancements have made diagnostic and treatment procedures more efficient and refined, with excellent results. However, some concepts and procedures, although generally accepted in practice, still lack convincing evidence and should therefore be critically revisited. Currently 3D imaging is applied for optimal diagnostics and treatment planning. This makes complex treatment modes possible.

den na de behandeling in de juiste stand te houden. Van der Linden verdedigde zijn opvattingen met verve in de wetenschappelijke literatuur en legde deze ook vast in leerboeken. Hij werd wegens zijn verdiensten benoemd tot lid van de KNAW.

Een recente ontwikkeling in de orthodontie is onder meer de driedimensionale beeldvorming ten behoeve van de diagnostiek en behandelplanning. In Nijmegen is deze techniek verder uitgebouwd door de hoogleraar mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie Stefaan Bergé en hoogleraar 3D technologie in de zorg Thomas Maal. Dat maakte het computerondersteund ontwerpen en vervaardigen van individuele orthodontische beugels mogelijk. Het verbeterde ook de mogelijkheden van interdisciplinaire behandeling zoals in het schisisteam, waarvan hoogleraar orthodontie Anne Marie Kuijpers-Jagtman van 1980 tot 2014 het boegbeeld was. Deze ontwikkelingen leidden tot complexere behandelingen en tot behandelingen die eerder niet of nauwelijks uitvoerbaar waren. Specifieke kennis en kunde ter zake is slechts in een beperkt aantal centra in Nederland voorhanden.

Historische aspecten

Ruim honderd jaar geleden introduceerde J.A.W. van Loon (1876-1940), lector in de orthodontie in Utrecht, een methode om de relatie van het gebit ten opzichte van het gelaat vast te leggen. Hij monteerte hierbij een gebit in een gipsmodel van het gelaat. Deze benadering fungeerde als basis voor latere radiologisch geleide metingen en analyses.

In 1925 werd door de reeds genoemde Edward H. Angle (1855-1930) in de Verenigde Staten de vaste orthodontische apparatuur, de *edgewise arch*-techniek, geïntroduceerd. Het werken hiermee was echter zo ingewikkeld dat hiervoor een intensieve en langdurige scholing nodig was. Hierdoor kwam deze ontwikkeling niet goed van de grond.



Gebitselementen voor, gedurende en na orthodontische behandeling. Bron: Jan Schols. Afdeling Tandheelkunde, Radboudumc.

Dental elements in advance of, during, and following orthodontal treatment. Source: Jan Schols. Department of Dentistry, Radboudumc.

Literatuur

Linden F van der. Het specialisme orthodontie. In: Canon van de Tandheelkunde. Onder redactie van AJM Plasschaert, MAJ Eijkman, W Kalk, R de Raat, PF van der Stelt. Koninklijke Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde, Haarlem 1914, Canon 31, pp 68-9.

Linden FPGM van der. Sheldon Friel Memorial Lecture 2007. Myths and legends in orthodontics. Eur J Orthod. 2008; 30: 449-68.

Commissie Opleidingsplan Orthodontie. Opleidingsplan Orthodontie. Januari 2012. Onder auspiciën van het Consilium Orthodontiae.

Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde. Visienota Orthodontist 2025. September 2020.

Van der Linden FP. Three years postgraduate programme in orthodontics: the final report of the Erasmus Project. Eur J Orthod. 1992; 14: 85-94.

Maligne hyperthermie

(malignant hyperthermia)

Sommige mensen worden heel ziek wanneer zij een narcose ondergaan. Zij vertonen onder meer spierkrampen en een sterke verhoging van de lichaamstemperatuur (hyperthermie). De ziekte staat te boek als maligne hyperthermie – maligne (kwaadaardig), omdat de getroffen patiënten eraan kunnen overlijden. De Australische anesthesiologen Michael Denborough (1929-2014) en Richard Lovell (1918-2000) beschreven maligne hyperthermie in 1960 als een anesthesiecomplicatie. Zij merkten op dat de ziekte in bepaalde families voorkwam en autosomaal dominant overerfde. In 1970 ontwikkelden de Canadese farmacoloog Werner Kalow en zijn collega's de zogenaamde cafeïnetest. Geïsoleerd dwarsgestreept spierweefsel afkomstig van voor maligne hyperthermie verdachte personen wordt blootgesteld aan oplopende doses halothaan en cafeïne. Aan de hand van de reactie kan worden aangetoond of zij al dan niet aanleg hebben voor de ziekte. Twintig jaar later ontdekten de Canadese onderzoekers David MacLennan en Michael Phillips dat de zogenaamde ryanodinereceptor verantwoordelijk was voor de gevoeligheid voor de narcose. De aanleg voor maligne hyperthermie is genetisch bepaald en komt naar schatting bij 1 op 2.500 personen voor. In de praktijk treedt de aandoening op bij ongeveer 1 op de 115.000 narcoses en is daarmee heel zeldzaam.

De oorzaak van de bijzondere gevoeligheid voor een narcose is een mutatie in het ryanodinereceptor type 1 gen, waardoor de calciumconcentratie in het cytoplasma van dwarsgestreepte spiercellen verstoord raakt. Maligne hyperthermie treedt op bij personen met deze mutatie

wanneer zij tijdens een narcose veel gebruikte middelen als de spierverslapper succinylcholine en/of inhalatieanesthetica zoals halothaan krijgen toegediend. Al bij de inleiding van de narcose, of na ongeveer vijftien minuten, vertonen patiënten met maligne hypertensie kramp van de kauwspieren, stijfheid van de arm- en beenspieren, hartritmestoornissen en een stijging van de lichaamstemperatuur tot wel 41,5 graden Celsius. Zonder directe passende behandeling overlijdt de patiënt aan de gevolgen van de afbraak van dwarsgestreepte spiereiwitten en de ophoping daarvan in de nieren, in combinatie met ernstige stofwisselingsstoornissen. Bij een tijdige herkenning van de ziekte, of een vermoeden ervan, beëindigt de anesthesist de inleiding of de narcose en dient intraveneus het geneesmiddel dantroleen toe, een spierrelaxans (spierverslapper). Na het herstel van de patiënt vindt verdere diagnostiek plaats met behulp van een klinische gradering, chemische bepaling van spierenzymen in het bloed en genetisch onderzoek naar mutaties in het ryanodinereceptorgen. Ook eerstegraads familieleden van de patiënt worden bij het onderzoek betrokken. Tevens kan de cafeïnetest op een spierbiopt plaatsvinden. Bij een positieve testuitslag krijgt de patiënt het dringende advies om voortaan een polsband te dragen met een waarschuwend tekst om maligne hyperthermie te voorkomen (Figuur).

Commentaar

Uit nader genetisch onderzoek is gebleken dat de gevoeligheid voor maligne hyperthermie behoort tot een spectrum van variaties in het type 1 ryanodinereceptorgen.

SUMMARY

Malignant hyperthermia is an autosomal dominant disorder with variable penetration; most individuals susceptible to this disease have a genetic defect in the ryanodine receptor type 1 gene. The overt disease invariably presents with hypercarbia despite adequate ventilation, mixed respiratory-metabolic acidosis, tachycardia, and hyperpyrexia. Muscular spasms are common. If untreated or diagnosed late, malignant hyperthermia progresses to a multiorgan failure and death. Prompt application of the drug dantrolene sodium is an effective treatment. The diagnosis can be made by genetic testing for the particular mutations, and by using the caffeine contracture test on fresh muscle tissue obtained by a biopsy. According to further genetic investigation malignant hyperthermia belongs to a spectrum of rare neuromuscular disorders caused by variations of the ryanodine receptor type 1 gene.

Deze variaties gaan gepaard met een aantal zeldzame spier-zenuwziekten, ook wel ryanodinereceptor type 1-gerelateerde afwijkingen genoemd. Deze vertonen ondanks hun onderlinge verwantschap een heel uiteenlopend klinisch beeld. Het bijzondere van maligne hyperthermie is dat deze aandoening alleen optreedt bij een narcose, terwijl de andere aandoeningen in het spectrum spontaan optreden. Inmiddels is het aannemelijk geworden dat de rol van de spierverslapper succinylcholine bij het ontstaan van maligne hyperthermie minder belangrijk is dan die van de inhalatie-anesthetica. De ziekte kan zich overigens ook voordoen bij bepaalde varkensstammen. Denborough gebruikte deze als onderzoeksmodel voor maligne hyperthermie.

Aangezien maligne hyperthermie nog steeds fataal kan aflopen, overweegt men een genetische screening in te voeren om zo personen met een verhoogd risico tijdig op te sporen. De afdelingen Anesthesiologie, Kindergeneeskunde, Kinderchirurgie en Neurologie van het Radboudumc hebben zich in de jaren negentig bezighouden met de diagnostiek van maligne hyperthermie. Hierbij waren ook de afdelingen Celbiologie en Elektro-

nenmicroscopie betrokken. De inbreng vanuit de afdeling Anesthesiologie kwam van enkele arts-assistenten, de anesthesioloog Matthieu Gielen en hoogleraar en afdelingshoofd Leo Booijs.

Historische aspecten

Al in 1900 werd tijdens een bijeenkomst van de *New York Academy of Sciences* een aantal patiënten besproken die tijdens een narcose een snelle temperatuurstijging lieten zien, met dodelijke afloop. Soortgelijke gevallen kwamen ook aan de orde in wetenschappelijke publicaties in 1916, 1937 en 1940. De Amerikaanse anesthesioloog A.V. Moschcowitz gebruikte in 1916 de term '*postoperative heat stroke*'. In 1955 merkte de Amerikaanse anesthesioloog W.G. Locher op dat een zwangere vrouw om een spinale anesthesie (ruggenprik) vroeg bij de voorgenomen keizersnede, omdat een aantal van haar familieleden tijdens een narcose was overleden. Zij was zich dus bewust van het verhoogde risico op maligne hyperthermie in haar familie. Het is dan ook heel tragisch te noemen dat haar zus drie jaar later tijdens een narcose overleed, omdat haar gevoeligheid voor maligne hyperthermie bij de artsen niet bekend was.



Polsbanden met een waarschuwende tekst tegen maligne hyperthermie. Bron: Publiek domein.

Wristlet with warning text against malignant hyperthermia. Source: Public domain.

Literatuur

- Marmor M. Malignant hyperthermia. Survey Ophthalmol. 1983; 28: 117-27.
- Snoeck MMJ, Gielen MJM, Sengers RCA, Padberg GWAM, Iles DEW, Booij LHDJ. Maligne hyperthermie als complicatie van anesthesie: aanleg is erfelijk. Ned Tijdschr Geneesk. 1997; 141: 616-9.
- Ellinas H, Albrecht MA. Malignant hyperthermia Update. Anesthesiology Clin. 2020; 38: 165-81.
- Lawal TA, Todd JJ, Witherspoon JW, et al. Ryanodine receptor 1-related disorders: an historical perspective and proposal for a unified nomenclature. Skelet Muscle. 2020; 10: 32.
- Biesecker LG, Dirksen RT, Girard T, et al. Genomic screening for malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology. 2020; 133: 1277-82.

Energiestofwisselingsziekten

(Primary mitochondrial disorders)

Elke cel in het lichaam heeft een aantal onderdelen die zorg dragen voor een bepaalde functie. Zo zorgen zogenaamde mitochondriën (enkelvoud: mitochondrion) voor de energievoorziening. Zij fungeren hierbij als een soort energiecentrale van de cel. Bij energiestofwisselingsziekten, ook wel mitochondriële ziekten genoemd, ontstaan stoornissen in de cellulaire energiestofwisseling, hetgeen tot ernstige ziekteverschijnselen kan leiden. De eerste mitochondriële ziekte werd in 1962 beschreven in een artikel met als eerste auteur Rolf Luft (1914-2007), naar wie deze ziekte later werd vernoemd. Luft was verbonden aan het Karolinska Ziekenhuis in Stockholm. Hij voerde zijn onderzoek uit in samenwerking met twee elektronmicroscopisten, onder wie de bekende onderzoeker Björn Afzelius (1925-2008). Zij onderzochten een patiënte met ernstig 'hypermetabolisme'. Inmiddels zijn meer dan 300 genen bekend waarvan defecten leiden tot een primaire mitochondriële ziekte. Hoewel als individuele ziekte zeldzaam, behoren primaire mitochondriële ziekten als groep tot de meest voorkomende stofwisselingsziekten: één op de vijfduizend pasgeborenen wordt erdoor getroffen. Uit verder onderzoek is gebleken dat mitochondriële afwijkingen zich ook voordoen bij vaak voorkomende ziekten als Alzheimer en Parkinson en ook bij obesitas en bij veroudering. Hierdoor is inmiddels een speciale tak van de geneeskunde, *mitochondrial medicine*, tot ontwikkeling gekomen, waardoor mitochondriële afwijkingen inmiddels goed op de kaart staan.

Primaire mitochondriële ziekten worden veroorzaakt door een afwijking in het DNA van de celkern of door mutaties

in het DNA van de mitochondriën zelf. De wijze van overerving van de ziekte kan verschillen. Bij mutaties in het kern-DNA is er sprake van een mendeliaanse overerving. Mutaties in het mitochondriële DNA kennen een maternale overerving, waardoor in principe ieder kind van een aangedane moeder symptomen kan ontwikkelen. Door de genetische afwijking ontstaat een defect van een of meer enzymen in de cellulaire energievoorziening. Daardoor wordt er uit de afbraak van koolhydraten en vetzuren te weinig adenosinetrifosfaat (ATP, de energiedrager) aangemaakt. Er treedt dan een tekort aan energie op, dat zich met name uit in organen die veel energie nodig hebben zoals de hersenen, de ogen en de dwarsgestreepte spieren. De eerste symptomen van de ziekte kunnen zich op elke leeftijd presenteren, van direct na de geboorte tot op laatvolwassen leeftijd. Wanneer voornamelijk de spieren zijn aangedaan staan spierslapte, beperkte spierkracht en motorische achterstand op de voorgrond, waarbij het aangedane kind rolstoelafhankelijk kan worden. Bij een overwegende aantasting van het zenuwstelsel ziet men verstandelijke en/of lichamelijke achterstand, epileptische aanvallen, doofheid, evenwichtsstoornissen of gedragsstoornissen. Ook kunnen zowel de spieren als de hersenen zijn aangedaan.

Bij klinische verdenking op een metabole ziekte wordt een reeks van stofwisselingsproducten, zoals melkzuur en aminozuren, chemisch bepaald in bloed, urine en/of hersenvocht. Indien daarbij afwijkende waarden worden gevonden, werden tot voor kort een spierbiopt uit het bovenbeen en een huidbiopt genomen voor (elektronen)

SUMMARY

With the use of mitochondrial proteome analysis, approximately one thousand genes encoding mitochondrial proteins have been identified in humans. Mitochondrial dysfunction may arise from a mutation in one of these genes, causing a primary mitochondrial disorder. To date, approximately 300 protein-encoding nuclear DNA genes and 13 mitochondrial DNA genes have been linked to a human disease. A line of research that began in 1962, when a Swedish research team including Björn Afzelius detected a mitochondrial disorder in a single patient with hypermetabolism, has now evolved into the discipline of mitochondrial medicine. The diagnosis of mitochondrial disorders is made by biochemical detection of metabolic products, morphological, enzyme histochemical and biochemical examination of muscle and skin biopsies, and DNA sequencing. Currently, supportive care is the only option to offer to patients. However, numerous approaches including small molecule and mitochondrial replacement approaches and gene therapy are at different stages of development and are expected to offer therapeutic benefits in the near future.

microscopisch (Figuur), enzym-histochemisch en biochemisch onderzoek. Met de opkomst van grootschalige diagnostische genetische onderzoeken wordt bij verdenking nu vaak eerst DNA-onderzoek verricht. Indien de resultaten hieruit niet eenduidig zijn, worden pas in tweede instantie alsnog bipten afgenomen. Op basis van de gevonden klinische en laboratoriumafwijking kan vaak een individuele primaire mitochondriële ziekte worden gediagnosticeerd.

Tot nu toe bestaat er geen effectieve behandeling van deze ziekten. Wel is een ondersteunende behandeling mogelijk, zoals fysio/ergotherapie, logopedie en voedingsadviezen. Het beloop van primaire mitochondriële ziekten is progressief en leidt tot overlijden op jonge leeftijd.

Commentaar

De Nijmeegse kinderarts en emeritus hoogleraar mitochondriële geneeskunde Jan Smeitink was vanaf 1996 hoofd van het door hem opgerichte Radboud Centrum

voor Mitochondriële Geneeskunde (RCMM), een internationaal expertisecentrum voor onderzoek, diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met deze ziekten. De basis voor het RCMM werd gelegd door de hoogleraren Rob Sengers, Frans Trijbels en Ad Stadhouders. Medewerkers van het RCMM hebben samenwerkingsverbanden met alle toonaangevende groepen in de wereld. Sinds 2014 was Smeitink onderzoeksleider van het Radboudumc-thema *Mitochondrial Diseases*. In samenwerking met collega's van het Radboud Institute for Molecular Life Sciences met onder andere prof. Bert van den Heuvel, Richard Rodenburg, Werner Koopman, Peter Willems en Leo Nijtmans werd met behulp van geavanceerde technieken het grootste eiwitcomplex van de mitochondriële oxidatieve fosforylering (het proces waardoor energie uit voedingsstoffen wordt opgeslagen in ATP) gedetailleerd in kaart gebracht. Door deze nieuwe kennis kunnen aangrijpingspunten voor een medicamenteuze behandeling, of waarschijnlijk een combinatie van behandelingen, worden geïdentificeerd en benut. Hiertoe heeft Smeitink het



Elektronenmicroscopische opname van afwijkende mitochondria met kristalinclusies passend bij een stofwisselingsziekte. Bron: Wikimedia Commons. *Welcome collection. Credit: Mike Kayser.* Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0.

Electron microscopical image of abnormal mitochondria with crystalline inclusions consistent with a metabolic disorder. Source: Wikimedia commons. *Welcome collection. Credit: Mike Kayser.* Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0.

farmaceutisch bedrijf Khondrion opgericht. Het bedrijf werd in 2012 operationeel en heeft anno 2021 drie internationale trials bij zowel kinderen als volwassenen lopen met het medicijn sonlicromanol.

Historische aspecten

Het mitochondrion werd als celorganel (celonderdeel) voor het eerst beschreven door de Duitse patholoog en histoloog Richard Altmann (1852-1900) in zijn boek *Die Elementarorganismen* uit 1890. Dit was mogelijk gemaakt door toepassing van nieuwe weefselfixatie- en kleuringsmethoden en van de olie-immersielens bij het microscopiseren bij hoge vergrotingen. Altmann noemde het organel 'bioblast' en vermoedde dat het bij de celstofwisseling betrokken was. De term 'mitochondrion' komt van de Duitse histoloog Carl Benda (1857-1932), die met gebruikmaking van een andere kleuringsmethode vond dat de organellen draadvormig (*mitos* is 'draad' in het Grieks) of korrelig (*chondros* is 'korrel') waren. Kort daarna stelde de histoloog Leonor Michaelis (1875-1949) vast dat mitochon-

driën in levende cellen voorkwamen en dus geen kleuringartefact waren. De beste manier om mitochondria morfologisch te bestuderen is de elektronenmicroscopie, die de structuur van de cellen heel duidelijk zichtbaar maakt.

Altmann suggereerde al dat mitochondriën afkomstig waren van bacteriën die door een eukaryote cel door middel van endosymbiose waren opgenomen. Het wetenschappelijke bewijs hiervoor werd in de jaren zestig geleverd door de plantengenetica en latere Nobelprijswinnaar Lynn Margulis (1938-2011). Het verklaart waarom mitochondriën DNA bezitten en zichzelf kunnen vermeerderen.

Literatuur

- Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest.* 1962; 41: 1776-1804.
- Van den Heuvel L, Ruitenbeek W, Smeets R, Gelman-Kohan Z, Elpeleg O, Loeffen J, Trijbels F, Mariman E, de Bruijn D, Smeitink J. Demonstration of a new pathogenic mutation in human complex I deficiency: a 5-bp duplication in the nuclear gene encoding the 18-kD (AQDQ) subunit. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 262-8.
- Smeitink J, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 342-52.
- Coenen MJ, Antonicka H, Ugalde C, Sasarman F, Rossi R, Heister JG, Newbold RF, Trijbels FJ, van den Heuvel LP, Shoubbridge EA, Smeitink JA. Mutant mitochondrial elongation factor G1 and combined oxidative phosphorylation deficiency. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2080-6.
- Koopman WJH, Willems PHGM, Smeitink JAM. Monogenic mitochondrial disorders. Review. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1132-41.
- Guerrero-Castillo S, Baertling F, Kownatzki D, Wessels HJ, Arnold S, Brandt U, Nijtmans L. The assembly pathway of mitochondrial respiratory chain complex I. *Cell Metab.* 2017; 25: 128-39.

Open rug

(Spina bifida)

Spina bifida, of een 'open rug', is een al eeuwenlang bekende aangeboren aandoening. Spina bifida is een uit het Latijn afkomstige term; *spina* betekent 'wervelkolom' en *bifida* 'gespleten'. Bij een open rug is sprake van een defect aan de achterzijde van de wervelkolom, meestal in het onderste gedeelte, waardoor de vliezen rond het ruggenmerg of de vliezen met het ruggenmerg erin zakvormig uitpuilen. In de twintigste eeuw werden in ons land jaarlijks ongeveer honderd kinderen met een open rug geboren. Tegenwoordig ligt dit aantal beduidend lager dankzij vroegdiagnostiek tijdens de zwangerschap (en de beëindiging ervan), maar vooral dankzij preventieve maatregelen. Een belangrijke aanzet hiertoe gaven de publicaties van de Engelse gynaecoloog Elizabeth Hibbard en haar landgenoot de kinderarts Richard Smithells, uit 1964 en 1965. Zij gaven aan dat een tekort aan foliumzuur (vitamine B11) een rol kon spelen bij het optreden van bloedarmoede, voortijdige loslating van de moederkoek, spontane afbreking van de zwangerschap en afwijkingen van het embryo. Vervolgonderzoek onder leiding van Smithells toonde in 1980 aan, dat het op een geschikt moment (namelijk voor en kort na de conceptie) innemen van een multivitaminenpreparaat met foliumzuur beschermt tegen het optreden van een open rug en aanverwante aandoeningen. In 1991 kon deze bevinding door een onderzoek van de Britse *Medical Research Council Vitamin Research Group* worden bevestigd. Deze uitkomst was van groot belang voor de volksgezondheid.

De oorzaak van een open rug is een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren. Bij defecten

van de neurale buis, de vroege aanleg van het centraal zenuwstelsel, worden vaak variaties en mutaties gezien van genen die betrokken zijn bij de ruimtelijke positie van cellen in het embryo. Naast een tekort aan foliumzuur zijn bepaalde geneesmiddelen en omgevingsfactoren bij de vrouw risicofactoren, bijvoorbeeld medicijnen tegen valende ziekte (epilepsie), obesitas of een ontregelde suikerziekte. Ook bij de man kan sprake zijn van risicofactoren. Dat bleek bijvoorbeeld toen in Vietnam duizenden mannen werden blootgesteld aan het ontbladeringsmiddel *Agent Orange*, dat de Amerikanen hadden ingezet tijdens de oorlog. Er werden in de jaren daarna in Vietnam duizenden kinderen met een open rug geboren.

Een open rug ontstaat al in de derde week van de zwangerschap doordat de neurale buis zich op een bepaalde plaats niet goed ontwikkelt. Er bestaan drie vormen van een open rug: de verscholen (occulte) vorm, waarbij er geen duidelijke uitwendige afwijkingen bestaan; de uitpuiling van een vliezige zak gevuld met hersenvloeistof (meningocèle); en de uitpuiling van een vliezige zak waarin zich tevens een deel van het ruggenmerg bevindt (meningomyelocèle). Bij de ernstigste vorm, de meningomyelocèle, doen zich vaak neurologische uitvalsverschijnselen voor, waardoor het patiëntje moeilijk loopt en er functiestoornissen zijn van de urinewegen en de darmen. Tevens kan ophoping van de hersenvloeistof binnen de schedel optreden met een waterhoofd tot gevolg. Opmerkelijk is de overgevoeligheid voor latex, een bestanddeel van medische handschoenen, mogelijk door blootstelling daaraan tijdens de operatie of de intensieve verzorging.

SUMMARY

Spina bifida is a birth defect in which the vertebral column is open, often with spinal cord involvement. Clinically most significant is myelomeningocele, in which the spinal neural tube fails to close during embryonic development. Occurring in around 1 per 1,000 births worldwide, myelomeningocele is one of the commonest congenital malformations. The genetic component of this abnormality is estimated at 60-70% but few genes have been identified, despite much information from mouse models. Environmental factors include reduced folate intake, maternal anticonvulsant therapy, diabetes mellitus and obesity. Primary prevention by periconceptual folic acid has been demonstrated in clinical trials, leading to food fortification programs in many countries. Prenatal diagnosis by ultrasound offers the option of a termination of pregnancy. Experimental fetal surgical repair of the spinal lesion has been associated with improved early neurological outcome compared with postnatal operation. Subsequent management of hydrocephalus, and urological and orthopedic follow-up treatment will improve the quality of life during childhood, adolescence, and into adulthood.

De diagnose kan steeds vroeger in de zwangerschap gesteld worden dankzij echografie (bij een defect in de wervelkolom) en chemisch onderzoek van het vruchtwater naar de merkstof alfafoetoproteïne (die verhoogd is). Het is inmiddels mogelijk om een open rug al gedurende de zwangerschap chirurgisch te sluiten. Doorgaans vinden de chirurgische sluiting van het defect en het terugplaatsen van de breukzak met inhoud kort na de geboorte plaats. Overmatig hersenvocht kan via een zogenaamde ventriculo-peritoneale shunt in de buikholte afvloeien. Kwantitatief gezien zijn de preventieve maatregelen ter voorkoming van een open rug het belangrijkste. Eind jaren negentig werd verrijking van graanproducten met foliumzuur in verscheidene westerse landen verplicht gesteld. De huisarts schrijft tegenwoordig tenminste 0,4 mg foliumzuur per dag voor, ingaande drie maanden voor de conceptie en doorlopend gedurende de eerste twaalf zwangerschapsweken. Men heeft berekend dat hiermee alleen al in de Verenigde Staten tussen de zeshonderd en zevenhonderd gevallen van open rug worden voorkomen.

Commentaar

De Nijmeegse hoogleraar obstetrie en gynaecologie Tom Eskes (1933-2011) zette begin jaren tachtig een multidisciplinaire onderzoekslijn op naar de preventie van aangeboren afwijkingen. In dit kader verrichtten hij en zijn collega's, na een werkbezoek aan de Engelse kinderarts Smithell, veel onderzoek naar de rol van foliumzuur bij het ontstaan van een open rug en de onderliggende chemische veranderingen. Hierbij bleek ook het werk van de Nijmeegse internist-endocrinoloog Frits Boers van belang. Boers had gevonden dat een verhoogde bloedspiegel van het aminozuur homocysteïne een risicofactor voor vaatziekten vormde. Een verhoogd homocysteïne in het bloed van zwangere vrouwen bleek een verhoogde kans te geven op het optreden van een open rug. Foliumzuur is betrokken bij de omzetting van homocysteïne naar het essentiële aminozuur methionine.



Prent van een kind met een open rug uit *Observationum medicarum libri tres. Cum aeneis figuris* van Nicolaas Tulp, Amsterdam: Elsevier, 1641.
Engraving of a child affected by spina bifida from *Observationum medicarum libri tres. Cum aeneis figuris* by Nicolaas Tulp, Amsterdam: Elsevier, 1641.

Historische aspecten

De term 'spina bifida' werd geïntroduceerd door de Nederlandse chirurg Nicolaas Tulp in zijn tekstboek *Observationum medicarum libri tres* uit 1641. Hij en zijn collega Pieter van Foreest hadden in 1610 geprobeerd de afwijking operatief te behandelen, helaas met dodelijke afloop. Bij obductie kon Tulp de afwijking heel precies beschrijven, zoals blijkt uit een afbeelding in zijn tekstboek (Figuur). In de volgende eeuwen behandelde men een spina bifida terughoudend, waarbij de breukzak met allerlei stoffen werd verstevigd. Pas na de invoering van de aseptische chirurgie in de tweede helft van de negentiende eeuw werden verscheidene reconstructieve technieken ontwikkeld. In 1971 stelde de Engelse kinderarts John Lorber (1915-1996) een aantal klinische criteria op voor het al of niet opereren van een kind met een open rug. Het achterwege laten van een behandeling bij heel ernstige gevallen riep veel discussie op. Deze laaide in 2005 nog eens op naar aanleiding van het verschijnen van het zogeheten Groningen-protocol, waarin richtlijnen en criteria werden geformuleerd voor euthanasie van ernstig zieke pasgeborenen met een ondraaglijk en uitzichtloos lijden.

Literatuur

- Eskes TKAB. Open or closed. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998; 78: 169-77.
- Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, et al. Spina Bifida. Nat Rev Dis Primers. 2016; 1: 15007.
- McClugage SG, Watanabe K, Shoja MM, et al. The history of the surgical repair of spina bifida. Childs Nerv Syst. 2012; 28: 1693-1700.
- Lutters B, Schlich T. The art of medicine. Facts and values in the history of spina bifida. Lancet. 2021; 397: 1800-1.
- Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, Fowler B, Bakkeren JA, Schoonderwalt HC, Kleijer WJ, Kloppenborg PW. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. N Engl J Med. 1985; 313: 709-15.

Doofheid

(Deafness)

Doofheid of slechthorendheid is het niet of heel slecht kunnen horen. De afwijking kan erfelijk zijn (deels familiair) of veroorzaakt worden door een ziekte of ongeval. Erfelijke aanleg of een infectie van moeder en ongeboren kind tijdens de zwangerschap kunnen leiden tot slechthorendheid bij de geboorte. Vanaf het begin van de twintigste eeuw konden slechthorenden met een elektrisch (geluidsversterkend) hoortoestel geholpen worden, maar een meer fundamentele behandeling bestond er niet. Volledig dove personen werd geleerd te spreken of gebarentaal te gebruiken om zich met hun handicap te redden in het leven.

In 1967 begon de Australische keel-, neus- en oorarts Graeme M. Clark (1935) met de ontwikkeling van een implanteerbaar apparaat, waarmee hij met meerdere kanalen tegelijk het in het binnenoor gelegen slakkenhuis (cochlea) kon stimuleren. Deze benadering werd cochleaire implantatie (CI) genoemd. Bijzonder was dat Clark in zijn onderzoek werd gedreven door de doofheid van zijn vader, die hij later ook zou behandelen. In 1970 werd Clark hoogleraar en afdelingshoofd KNO aan het academisch ziekenhuis van Melbourne. Vanuit deze sterke academische positie was hij in staat om zijn onderzoek aan CI gedurende vele jaren voort te zetten. In samenwerking met geluidsfysici verfijnde hij technische aspecten van de geluidskwaliteit en de patiëntveiligheid. De klinische resultaten werden stapsgewijs en zorgvuldig geëvalueerd. Na verloop van de tijd werd CI ook met succes bij jonge kinderen toegepast, zelfs dubbelzijdig. Ook bracht Clark succesvol een industrieel vervaardigd cochleair implan-

taat op de markt. In 2016 waren er wereldwijd 550.000 CI-gebruikers, van wie 7.500 in Nederland. Vanwege zijn voortrekkersrol geldt Graeme Clark als grondlegger van de ontwikkeling en implementatie van de CI. Er zijn nu wereldwijd drie gerenommeerde firma's die cochleaire implantaten op de markt brengen.

Erfelijke doofheid kan voorkomen in de context van bepaalde genetische syndromen, zoals het syndroom van Usher, waarin slechthorendheid gepaard gaat met geleidelijk toenemende slechtziendheid. Bij deze syndromen zijn bepaalde genmutaties gevonden; op basis daarvan is vroegdiagnostiek mogelijk. In sommige families komt erfelijke doofheid gedurende meerdere generaties voor, zonder dat er duidelijk sprake is van een syndroom. Andere ziekten die doofheid kunnen veroorzaken zijn onder meer infecties, zoals hersenvliesontsteking (bacterieel) en de reeds genoemde rodehond (viraal). Ook chemische beschadiging door bepaalde medicamenten en gezwellen in de midden- en binnenoorstreek kunnen doofheid tot gevolg hebben.

De aanvang van doofheid is te onderscheiden in prelinguaal en postlinguaal. Prelinguale doven zijn doof geboren of voor het derde levensjaar doof geworden. Zij leven in een eigen wereld en maken vaak gebruik van gebarentaal, in ons land de Nederlandse Gebarentaal. Postlinguale doven daarentegen zijn na het derde levensjaar doof geworden en gebruiken gesproken taal met ondersteuning van gebaren, hetgeen in ons land Nederlands met Gebaren wordt genoemd. Deze doven voelen zich over

SUMMARY

Deafness is a serious health problem that needs proper diagnosis, treatment and social support. From 1967 onward, the Australian ENT physician Graeme M. Clark (1935) developed the first multichannel cochlear implant (CI). He refined this device during years of systematic audiological and clinical research. The CI is a unique neural prosthesis to effectively and safely bring electronic technology into a direct physiological relation with the central nervous system and human consciousness. It has given speech understanding to tens of thousands of persons with profound deafness and the ability of spoken language to deaf children in more than eighty countries. Biomedical research has been fundamental for ensuring that the multielectrode implant is safe as well as effective. In addition, bilateral implants confer the benefits of binaural hearing.

het algemeen minder gelukkig en meer geïsoleerd van de horende wereld dan de prelinguale doven. Door de toepassing van CI zijn hun vooruitzichten alsook die van vele andere later doof geworden personen sterk verbeterd.

De diagnose doofheid wordt gesteld met behulp van een gehoortest, die de ernst van het gehoorverlies meet. Bij een verlies van tachtig decibel of meer is sprake van doofheid. Op basis van aanvullend audiolologisch en beeldvormend onderzoek kan de oorzaak van de doofheid worden nagegaan. Ook genetisch onderzoek kan worden ingezet. Indien het binnenoor niet meer functioneert, maar de gehoorzenuw en de betrokken hersengebieden nog wel, komt de patiënt voor een CI in aanmerking. Het moderne CI is een elektronisch apparaat dat bestaat uit een uitwendig deel, de spraakprocessor, en een inwendig deel, het implantaat met elektroden. Na de ingreep moet het toestel geruime tijd (drie tot twaalf maanden) voortdurend worden bijgesteld (*finetunen*). De kwaliteit van het gehoor bereikt met een CI niet het normale niveau. Belangrijk is dat de patiënt gezien wordt door een multidisciplinair team van deskundige medische en paramedische specialisten in een expertisecentrum op dit gebied.

Commentaar

In Nederland werd het eerste CI bij een volwassene in 1985 geplaatst in het Academisch Ziekenhuis Utrecht, de eerste CI bij een kind in 1989 in het Nijmeegse Academisch Ziekenhuis Sint Radboud. Aanvankelijk viel het plaatsen van een CI onder het zogenaamde Ontwikkelingsgeneeskundeproject, dat van overheidswege was toegekend aan de academische ziekenhuizen in Utrecht, Leiden en Nijmegen. Na de eeuwwisseling werd de verrichting opgenomen in de reguliere zorg en sindsdien in alle UMC's uitgevoerd. In het Radboudumc waren de hoogleraren KNO Paul van den Broek en Cor Cremers actief op dit gebied, in nauwe samenwerking met de klinisch fysicus en hoogleraar audiologie Ad Snik. Alle academische KNO-afdelingen nemen deel aan een landelijke consensusgroep, waarbij Nijmegen wordt vertegenwoordigd door hoogleraar KNO Emmanuel Mylanus.

Onder leiding van Cor Cremers werd de toepassing van beengleidingshoortoestellen, in het bijzonder de *Bone Anchored Hearing Aid* (BAHA), later *partial implantable bone-anchored hearing device* (BAHD) genoemd, verder ontwikkeld (Figuur). Inmiddels zijn er in Nederland naar schatting zo'n 4.000 patiënten met een BAHD. De BAHA



BAHD aangebracht bij een jong meisje.
Bron: Cor Cremers. Afdeling KNO, Radboudumc.
BAHD fixed to the mastoid bone of a young girl.
Source: Cor Cremers. Department of ENT, Radboudumc.

was in 1977 voor het eerst toegepast bij een dove patiënt door de Zweedse hoogleraar Anders *Tjellström* uit Gothenburg.

Wereldwijd gaat het om 250.000 tot 300.000 patiënten met een BAHD. Het Nijmeegse genetisch onderzoek naar erfelijke doofheid (otogenetica) wordt uitgevoerd in samenwerking met de afdeling Antropogenetica van de hoogleraar Han Brunner. In 2000 startte een gezamenlijk otogenetisch researchlaboratorium onder leiding van de latere hoogleraar otogenetica Hannie Kremer. Daar werden afwijkende genen gevonden voor een reeks van verschillende vormen van erfelijke doofheid. Dit onderzoek leverde een aanzienlijke wetenschappelijke productie op, waaronder verscheidene proefschriften.

Historische aspecten

De Italiaanse natuurkundige Alessandro Volta (1745-1827), ontwikkelaar van de elektrische batterij, ontdekte al in 1790 bij toeval dat elektrische stimulering van de gehoorzenuw geluid kon nabootsen. Hij plaatste metalen staven op zijn eigen oren en verbond ze met een 50-volt circuit.

Een belangrijke stap werd gezet door de Franse artsen André Djourno (1904-1996) en Charles Eyriès (1908-1996), toen zij in de jaren vijftig tijdens een operatie om een gezichtsverlamming met elektrische stimulatie te behandelen, elektroden op de blootliggende gehoorzenuw plaatsten, waarop de patiënt, die ook doof was, een geluid waarnam. De Amerikaanse arts William House (1923-2012) ontwikkelde in 1961 een elektrisch apparaat met één kanaal en implanteerde dat bij drie patiënten. Aangezien het implantaat snel kapot ging en genezingsproblemen gaf, ontwikkelde House het apparaat verder. Het resultaat implanteerde hij in 1968 bij andere patiënten en dit keer met meer succes. Naast de reeds genoemde Graeme Clark waren deze Franse en Amerikaanse artsen pioniers van de CI-ontwikkeling.

Literatuur

- Clark GM. The multichannel cochlear implant for severe-to-profound hearing loss. *Nat Med.* 2013; 19: 1236-9.
- Clark GM, Clark JCM, Furness JB. The evolving science of cochlear implants. *JAMA.* 2013; 310: 1225-6.
- Clark GM. Review. The multi-channel cochlear implant: multi-disciplinary development of electrical stimulation of the cochlea and the resulting clinical benefit. *Hear Res.* 2015; 322: 4-13.
- Merkus P, Free RH, Mylanus EAM, Stokroos R, Metselaar M, Spronsen E van, Grolman W, Frijns JHM. Dutch Cochlear Implant Group (CI-ON) consensus protocol on postmeningitis hearing evaluation and treatment. *Otol Neurotol.* 2010; 31: 1281-6.

Ataxia telangiectasia

(Ataxia telangiectasia)

Ataxia Telangiectasia (A-T) is een zeldzame, autosomaal recessief overervende aandoening. In 1995 werd aangetoond dat mutaties in het *ATM* (*A-T Mutated*) gen, dat codeert voor het gelijknamige eiwit, de oorzaak zijn van A-T. Het ATM eiwit speelt een cruciale rol in de celkern, het cytoplasma en celorganellen (bijvoorbeeld mitochondriën en peroxisomen); op al deze plaatsen in de cel regelt het een groot aantal uiteenlopende processen. De meest bekende functie van ATM betreft de vroege herkenning en het herstel van (met name dubbelstrengs) DNA schade. DNA schade treedt spontaan op, ook bij gezonde mensen, maar kan bijvoorbeeld ook veroorzaakt worden door inwerking van ioniserende straling zoals die in de geneeskunde wordt toegepast voor diagnostische en therapeutische doeleinden, en door bepaalde chemotherapeutica. Verlies van de capaciteit om deze DNA schade te repareren, is het ziekte mechanisme dat leidt tot de zogenaamde '*DNA repair disorders*', waarvan A-T er één is. Naast de centrale rol bij het herstellen van DNA schade speelt ATM eveneens een belangrijke rol bij (onder andere) het opvangen van oxidatieve stress, de regulatie van de cel cyclus, apoptose, en het cellulaire energie metabolisme. Het is niet moeilijk voor te stellen dat het enorme consequenties heeft voor veel verschillende organen en lichaamsprocessen als zo'n cruciaal eiwit zijn functies geheel of gedeeltelijk verliest ten gevolge van mutaties in het coderende gen. De Nijmeegse kinderarts-immunoloog Corry Weemaes en haar medewerkers beschreven al in 1981 twee patiënten met naar later bleek een variant van A-T, die zij het Nijmegen *Breakage syndrome* noemden.

De klinische verschijnselen van A-T treden doorgaans vanaf de vroege jeugd op. Aangedane kinderen vertonen een instabiel looppatroon, in de volksmond 'dronkemansgang' en in medisch jargon 'ataxie' genoemd; ook de bewegingen van romp en armen en het spreken verlopen in een vroege fase al ongecoördineerd. Enkele jaren later worden verwijde bloedvaatjes zichtbaar, met name op het oogwit maar ook op de huid, die teleangiëctasieën worden genoemd. De bewegingsstoornis neemt in de loop van de jaren toe, en er ontstaan ook problemen met oogbewegingen. Behalve de neurodegeneratie is er ook vanaf jonge leeftijd sprake van een afweerstoornis, waardoor terugkerende infecties van het keel-neus-oor gebied en de bovenste luchtwegen optreden. Door de motore stoornis, inclusief regelmatig verslikken en de regelmatige infecties neemt de longfunctie in de loop van het leven langzaam maar zeker af. Mensen met A-T hebben, met name door de beperkte capaciteit om DNA schade te repareren, een sterk verhoogde kans om kwaadaardige ziekten te ontwikkelen, met name bloed- en lymfeklierkanker (leukemie resp. lymfoom). Naast deze kernsymptomen (neurodegeneratie, teleangiëctasieën, afweerstoornis, longproblemen en verhoogd risico op kanker) spelen versnelde veroudering, neiging tot suikerziekte, slechte groei en late of verminderde geslachtelijke ontwikkeling in meer of mindere mate een rol. Al met al is de ziekte zeer bedreigend en hebben kinderen met A-T een sterk beperkte levensverwachting. Een klein deel van alle patiënten met A-T hebben niet de zojuist geschetste klassieke vorm van de ziekte maar een iets mildere vorm die 'variant A-T' wordt genoemd, met een minder uitgesproken neurode-

SUMMARY

Ataxia telangiectasia (A-T) is named after the two key clinical features that characterize its classical phenotype, namely a progressive cerebellar gait disorder (ataxia) and vascular anomalies (telangiectasia) visible in the sclerae and skin. It is an autosomal recessively inherited disorder, caused by mutations in the ATM gene that encodes for the ATM protein which plays a crucial role in DNA repair, regulating the cell cycle, and many other vital cellular processes. A-T is a progressive disorder, manifesting itself already during childhood. Besides neurodegeneration and telangiectasias, patients suffer from immunodeficiency and respiratory disease, among others, and have a severely increased risk to develop cancer. Definite diagnosis relies on ATM mutation analysis. Carriers of one pathogenic ATM variant, especially mothers of patients with A-T, also have a (mildly) increased cancer risk, especially for breast cancer. There is no curative treatment available for A-T, but the first trials that aim to target the underlying disease mechanisms are on their way.

generatieve ziekte, zonder teleangiëctastieën, afweerstoornis en longproblemen, maar met een sterk verhoogd risico op kanker (met name solide tumoren).

Mensen met één mutatie in het *ATM* gen, zoals de ouders en een deel van de zussen en broers van patiënten met A-T, hebben – vergeleken met de gezonde populatie – een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van kwaadaardige ziekte. Dit geldt met name voor borstkanker bij vrouwelijke draagsters, en om die reden is krijgen zij het advies om al vanaf jongere leeftijd deel te nemen aan landelijke screeningprogramma's voor borstkanker.

De diagnose A-T kan klinisch worden vermoed (zie boven) en resultaten van eenvoudige bloedonderzoeken (verhoging van het alfa-foetoproteïne en verlaging van immunoglobulines) kunnen de diagnose ondersteunen. Meer geavanceerde onderzoeken, die vaak alleen in research setting beschikbaar zijn, betreffen studies van het ATM eiwit (aanwezigheid en functie), geavanceerd immunologisch onderzoek en onderzoek naar gevoeligheid voor

ioniserende straling. Beeldvormend onderzoek van de hersenen, met name MRI, kan aantasting van de kleine hersenen (verantwoordelijk voor de ataxie) aantonen. Uiteindelijk wordt de diagnose bewezen door *ATM* mutaties aan te tonen. In landen waar pasgeborenen door middel van de hielprikscreening worden gescreend op de ernstige afweerstoornis SCID (*severe combined immunodeficiency*), kan een kind met A-T al in de eerste levensweken onder de aandacht komen omdat de parameter die wordt gebruikt om te screenen op SCID ook bij A-T afwijkend kan zijn.

Commentaar

A-T is een aandoening die in dit boek niet mag ontbreken. Binnen de Nijmeegse universitaire kliniek is er al vele decennia wetenschappelijke aandacht voor deze ziekte, en voor vergelijkbare erfelijke aandoeningen van het afweersysteem (genetische immuundeficiënties) en van de kleine hersenen (erfelijke vormen van ataxie). De patiëntenzorg is geborgd in het Amalia kinderziekenhuis, waar zowel de zorg voor kinderen als volwassenen met



Foto van Twan Baas, een jongen met A-T vergezeld door Stefanie Veenhuis, fellow kinderneurologie en Michèl Willemsen, hoogleraar kinderneurologie. Foto met toestemming van de ouders.
Picture of Twan Baas, a boy with A-T, accompanied by Stefanie Veenhuis, fellow pediatric neurology, and Michèl Willemsen, professor of pediatric neurology. Photo with permission of the parents.

A-T wordt geboden tijdens multidisciplinaire spreekuren. Aan die spreekuren wordt bijgedragen door een groot team van medisch specialisten, paramedici en verpleegkundigen, vanzelfsprekend vanuit kinderdisciplines en de vakken voor volwassenen. Door gemeenschappelijke

besprekingen aan het einde van de spreekuren, worden patiënten ondanks de transitie van de zorg bij het overgaan van de kinder- naar de volwassen leeftijd, als het ware gevolgd door alle teamleden. Het Radboudumc heeft een landelijke referentie functie voor de zorg voor

mensen met A-T, en (nagenoeg) alle Nederlandse patiënten, dat zijn er in 2022 ongeveer 40, worden hier dan ook gevolgd in samenspraak met hun behandelaren in de eigen regio ('De juiste zorg op de juiste plek'). De patiëntenzorg is ingebed in het *European Reference Network* (ERN) voor zeldzame neurologische aandoeningen (ERN-RND) en voor zeldzame immunologische ziekten (ERN-RITA), en de huidige wetenschappelijke activiteiten vinden plaats in meerdere onderzoeksgroepen, nationale en internationale netwerken.

Er is geen specifieke behandeling beschikbaar voor A-T, maar preventieve maatregelen (bijvoorbeeld in het kader van infecties, en gericht op behoud van longfunctie), screening op kanker, symptomatische behandeling en uitgebreide paramedische begeleiding dragen bij aan het behoud van kwaliteit van leven. Er is een voorzichtig begin gemaakt met de eerste therapeutische trials die zich richten op het complexe onderliggende ziektemechanismen van A-T, door gebruik te maken van corticosteroiden, vitamine B3 en triheptanoïne. Er worden op dit moment, eind 2022, twee kinderen behandeld door toediening van een antisense oligonucleotide in hersenvocht.

Er zijn, verdeeld over de wereld, meerdere grote groepen mensen, vooral families met A-T, die zich hebben verenigd om de belangen van mensen met de A-T te behartigen. Zij voorzien in goede informatie over A-T, in de vorm van een website en 'A-T dagen', houden sponsoracties, financieren wetenschappelijke onderzoek of andere activiteiten, en werken samen met zorgverleners en wetenschappers. In Nederland is het de *Twan Foundation* die zich op fantastische, motiverende wijze inzet voor de belangen van mensen met A-T.

Historische aspecten

De ziekte A-T werd waarschijnlijk voor het eerst beschreven in 1926, door Syllaba en Henner. De Franse arts Denise Louis-Bar schreef in 1941 een wetenschappelijke publicatie, getiteld 'Sur un syndrome progressif comprenant des téléangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, a disposition naevoïde et des troubles cérébelleux'. A-T wordt sinds die publicatie ook wel het Louis-Bar syndroom genoemd. De meest gangbare naam is tegenwoordig echter ataxia telangiectasia, zoals voor het eerst in 1958 door Boder en Sedgwick voorgesteld, naar de twee symptomen die de aandoening zo kenmerken.

Literatuur

- Louis-Bar D. Sur un syndrome progressif comprenant des téléangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, a disposition naevoïde et des troubles cérébelleux'. *Confin Neurol* 1941; 4: 32-42.
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, Ashkenazi M, Pecker I, Frydman M, Harnik R, Patanjali SR, Simmons A, Clines GA, Sartiel A, Gatti RA, Chessa L, Sanal O, Lavin MF, Jaspers NG, Taylor AM, Arlett CF, Miki T, Weissman SM, Lovett M, Collins FS, Shiloh Y. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science*. 1995 Jun 23; 268(5218): 1749-53.
- Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, Suri M, Whitehouse WP, Mehta PR, Everett N, Bottolo L, van de Warrenburg BP, Byrd PJ, Weemaes C, Willemsen MA, Tischkowitz M, Taylor AM, Hensiek AE. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol*. 2019 Feb; 85(2): 170-80.
- Van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, Jongmans MC, Janssens GO, Taylor AM, Hoogerbrugge N, Willemsen MA. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet*. 2016 Aug; 90(2): 105-17.

Frank-Ter Haarsyndroom

(Frank-Ter Haar syndrome)

In 1982 beschreven de kinderarts Ben ter Haar (1938-1986) en zijn collega's van de Nijmeegse werkgroep erfelijkheidsadviezen drie jonge patiënten met skeletafwijkingen en typische gelaatskenmerken. Zij dachten dat het om het zogenaamde Melnick-Needles syndroom ging, een zeer zeldzame aangeboren aandoening van het skelet met duidelijke gelaatsafwijkingen. Ter Haar, die wordt beschouwd als grondlegger van de Nijmeegse klinische genetica, stierf in 1986 al op 47-jarige leeftijd. In 1995 zagen zijn collega Ben Hamel en medewerkers een kind met hetzelfde klinische beeld. Na enig verder onderzoek concludeerden zij dat het een nieuw ziektebeeld betrof, dat zij uit eerbetoon aan hun vroeg overleden vakgenoot het Ter Haarsyndroom noemden. Toen bleek dat de New Yorkse klinisch geneticus Yitzchak Frank en collega's al in 1973 over een dergelijke patiënt hadden gerapporteerd, werd voortaan de term Frank-Ter Haarsyndroom (FTHS) gebruikt. De Nijmeegse afdeling klinische genetica bleef in de daaropvolgende jaren actief bij het verzamelen en diagnosticeren van nieuwe gevallen en de moleculair-genetische karakterisering ervan. FTHS is een zeer zeldzame aandoening, waarvan inmiddels twintig gevallen in de internationale literatuur zijn beschreven.

FTHS is een erfelijke aandoening die autosomaal recessief wordt overgedragen. Moleculair-genetisch onderzoek in 2010 van dertien aangedane families onder leiding van de Nijmeegse hoogleraar moleculaire neurogenetica Hans van Bokhoven leverde bij zeven ervan een mutatie op in het *SH3PXD2B*-gen. Dit wijst op een genetische heterogeniteit bij het FTHS. Het gemuteerde gen codeert voor het

Tks4-eiwit, dat een rol speelt bij de vorming van zogenaamde podosomen, celuitlopers die betrokken zijn bij de afbraak van celtussenstof (bindweefsel en botweefsel) bij celbewegingen (migratie). Interessant is dat bij muizen een overeenkomstige mutatie tot dezelfde klinische verschijnselen leidt, hetgeen het belang van het *SH3PXD2B*-gen bij het ontstaan van het FTHS onderstreept. De wijze waarop de ziekelijke weefselveranderingen bij het FTHS ontstaan is echter niet duidelijk.

Bij de klinische verschijnselen staan enkele typerende afwijkingen bij het jonge kind op de voorgrond: afwijkingen aan de schedel inclusief het gelaat (Figuur), oogafwijkingen en skeletafwijkingen van de lange pijpbeenderen en de vingers. Hierbij ziet men onder meer een plat hoofd (brachycephalie), een wijde fontanel, een grote afstand tussen de ogen (hypertelorisme), prominente ogen met forse harde oogrok (cornea), en zwelling van de oogschijf. Ook is bij deze kinderen sprake van een ontwikkelingsachterstand en komen afwijkingen aan de hartkleppen en luchtweginfecties voor. De verschijnselen kunnen tussen individuele patiënten variëren (fenotypische heterogeniteit). De diagnose wordt gesteld op basis van het klinische beeld met aanvullend moleculair-genetisch onderzoek naar een mutatie op het *SH3PXD2B*-gen. Er is geen behandeling beschikbaar, de patiëntjes overlijden vaak op jonge leeftijd aan de gevolgen van hartproblemen of luchtweginfecties.

SUMMARY

Frank-Ter Haar syndrome (FTHS) is a rare genetic disease that is transmitted by an autosomal recessive pattern. Clinically it is characterized by skeletal, cardiovascular, and ocular abnormalities, such as prominent eyes and hypertelorism. In about half of the patients a mutation in the SH3PXD2B gene, that encodes the Tks4 protein, could be detected, suggesting genetic heterogeneity. This protein is involved in the formation of podosomes, which coordinate pericellular proteolysis with cell migration, that is instrumental in the remodeling of extracellular matrix (the network which gives structural support to tissue). Mice lacking Tsk4 also show pronounced skeletal, ocular and cardiovascular abnormalities, confirming a role for Tks4 in FTHS and embryonic development. Based on recent findings FTHS may be part of a spectrum of multicentric osteolytic (bone defect) syndromes defined by defective collagen remodeling.

Commentaar

Op grond van de onderzoeksbevindingen bij het FTHS lijkt het Tks4-eiwit een rol te spelen bij de ontwikkeling van het skelet, het hart en de ogen. In deze organen, met name het skelet en onderdelen van het oog, bevindt zich veel celtussenstof (bot, collageen), die gedurende de groei en ontwikkeling voortdurend wordt omgebouwd en gere-modelleerd. De vorming van de podosomen, aangestuurd door het Tks-4 eiwit, is hierbij instrumenteel. Recent heeft de Maastrichtse groep van Ivo de Vos en medewerkers erop gewezen dat het FTHS, het Winchester syndroom en de multicentrische osteolysis nodulosis en artropathie, gezien de duidelijke overlap in klinische verschijnselen en de hierbij betrokken eiwitten, onderdeel zouden kunnen uitmaken van een spectrum van aandoeningen die te maken hebben met een verstoorde remodellering van collageen. Dit geeft nog eens aan dat de classificatie van genetische aandoeningen voortdurend bijgesteld kan worden door voortschrijdend inzicht.

Historische aspecten

In de publicatie van Frank en medewerkers uit 1973 wordt de vraag opgeworpen of het hierbij gaat om een nieuw genetisch syndroom. Die vraag kon door verder Nijmeegs onderzoek bevestigend worden beantwoord.

Op instigatie van de Nederlandse ziektekostenverzekeraars zijn vanaf de jaren zeventig in alle academische ziekenhuizen klinisch genetische centra opgericht. Hierdoor wordt gewaarborgd dat de beschikbare financiële middelen daadwerkelijk aan de klinisch genetische patiëntenzorg ten goede komen. De Rotterdamse hoogleraar klinische genetica Hans Galjaard en de Nijmeegse kinderarts-klinisch geneticus Ben ter Haar hebben hierbij een belangrijke rol gespeeld.



Literatuur

- Frank Y, Ziprkowski M, Romano A, et al. Megacornea associated with multiple skeletal abnormalities: a new genetic syndrome? *J Genet Hum*. 1973; 21: 67-72.
- Haar B ter, Hamel B, Hendriks J, Jager J de. Melnick-Needles syndrome: indication for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet*. 1982; 13: 469-77.
- Hamel BC, Draaisma JM, Pinckers AJ, Boetes C, Hoppe RL, Ropers HH, Brunner HG. Autosomal recessive Melnick-Needless syndrome or ter Haar syndrome? Report of a patient and reappraisal of an earlier report. *Am J Med Genet*. 1995; 56: 312-6.
- Iqbal Z, Cejudo-Martin P, Brouwer A de en 19 andere auteurs, met als laatste auteur Bokhoven H van. Disruption of the podosome adaptor protein FKS4 (SH3PXD2B) causes the skeletal dysplasia, eye, and cardiac abnormalities of Frank-Ter Haar syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010; 86: 254-61.
- Durand B, Stoetzel C, Schaefer E en 12 andere auteurs. A severe case of Frank-ter Haar syndrome and literature review: further delineation of the phenotypical spectrum. *Eur J Med Genet*. 2020; 63: 103857.
- Vos IJHM de, Shi Wei Wong A, Welting TJM, Coull BJ, Steensel MAM van. Multicentric osteolytic syndromes represent a phenotypic spectrum defined by defective collagen remodeling. *Am J Med Genet A*. 2019; 179: 1652-64.

Typische uiterlijk bij een patiëntje met het Frank-Ter Haar syndroom. Bron: Hadipour Z, Hadipour F, van Bokhoven H, Hennekam R, Shafeghati Y (2019) Frank-Ter Haar Syndrome, Report of a Case with a Novel Mutation from Iran. *Clin Med Rev Case Rep* 6:262. doi.org/10.23937/2378-3656/1410262. Typical Face of a patient with Frank-Ter Haar syndrome. Source: Hadipour Z, Hadipour F, van Bokhoven H, Hennekam R, Shafeghati Y (2019) Frank-Ter Haar Syndrome, Report of a Case with a Novel Mutation from Iran. *Clin Med Rev Case Rep* 6:262. doi.org/10.23937/2378-3656/1410262.

Impulsieve gedragsstoornis

(Impulsive behavior syndrome)

Tegenwoordig lijken nogal wat mensen een 'kort lontje' te hebben: ze worden al agressief om een onbeduidend ogende reden. Het kan echter altijd sterker. Wereldwijd bestaan enkele families waarvan de mannen lijden aan een structurele impulsieve gedragsstoornis in combinatie met een lage intelligentie. Zo'n familie werd voor het eerst beschreven in 1993 door de Nijmeegse klinisch-geneticus Han Brunner en zijn collega's. Nog in hetzelfde jaar publiceerden zij samen met hun Amerikaanse collega Xandra O. Breakefield in het wetenschappelijk toptijdschrift *Science* de specifieke genetische afwijking als oorzaak van deze aandoening.

De oorzakelijke genetische afwijking bleek een fout te zijn van het *monoamine oxidase A*-gen (MAOA-gen), dat op het X-chromosoom gelegen is. MAOA is een enzym dat betrokken is bij de afbraak van zogenaamde neurotransmitters, zoals dopamine, die bij stress worden vrijgemaakt. De fout leidt tot een compleet tekort van MAOA, waardoor er een verhoogde hoeveelheid dopamine in de hersenen is. Dat kan leiden tot agressief gedrag. Buitenwerkingstelling van het MAOA-gen bij muizen bleek inderdaad agressie op te roepen, waarbij zij soortgenoten aanvielen en verwondden (Figuur).

Klinisch komt de aandoening vooral tot uiting in plotse opkomende woede-uitbarstingen, die leiden tot bijvoorbeeld bedreiging van naasten en tot brandstichting. Meestal gaat een duidelijke emotionele prikkel vooraf aan de uitbarsting. De ziekte komt alleen bij mannen voor, omdat vrouwen nog een tweede X-chromosoom hebben

dat het tekort kan compenseren. Voor zover bekend zijn er geen neuropathologische afwijkingen bij deze aandoening beschreven.

Commentaar

De beschrijving van de Nederlandse familie met deze aandoening en de onderliggende oorzaak bracht veel beroering teweeg in de wetenschappelijke wereld en in de publieke opinie. Het tijdschrift *Science* sprak in een *Editorial* zelfs van een mogelijk 'agressie-gen'. Han Brunner: 'Het was een heel opwindende tijd. Gedurende twee weken werd ik vanuit de gehele wereld gebeld. Mijn baas en medeauteur Hilger Ropers (die uit Duitsland afkomstig was) werd door de Duitse pers verketterd omdat daar de genetische beïnvloeding van biologisch gedrag nog heel gevoelig lag'.

Historische aspecten

In de jaren tachtig van de vorige eeuw bleek genetisch bepaald gedrag hier te lande een hypergevoelig thema te zijn. Toentertijd woedde een fel debat over het onderzoek van de Leidse hoogleraar criminologie Wouter Buikhuisen naar biologische factoren als verklaring voor crimineel gedrag. Met name de linksgeoriënteerde pers, die criminaliteit uitsluitend als een sociaal fenomeen wenste te beschouwen, legde een relatie tussen het onderzoek van Buikhuisen en de eugenetica beoefend in Hitlers Derde Rijk. Op Buikhuisen werd karaktermoord gepleegd; hij werd voor fascist en charlatan uitgemaakt. Door de achteraf beschouwd volkomen onterechte beschuldigingen kwam zijn onderzoek niet van de grond en verliet hij

SUMMARY

In 1993, geneticist Han Brunner and colleagues from Nijmegen described a large family in which several males were affected by a syndrome of borderline mental retardation. These men also exhibited abnormal behavior, including poor control of impulsive aggression. The genetic defect for this condition was assigned to the p11-p21 region of the X-chromosome, in the vicinity of the *MAOA* and *MAOB* genes. MAOA is an enzyme involved in the breakdown of neurotransmitters, such as dopamine, which are released during stress. Further genetic investigation revealed a point mutation in the eight exon of the MAOA structural gene. This leads to a complete and selective deficiency of enzymatic activity of MAOA. The resulting high levels of dopamine may lead to excessive aggression. Mice with inactivation of the *MAOA* gene have indeed been shown to exhibit aggressive behavior.

Few other families have been found in the world that suffer from this disorder. The description of MAOA deficiency as its cause led to much commotion in the scientific community and the lay press because it seemed to hint at a biological cause of criminal behavior in general.

teleurgesteld de wetenschap. Zijn ideeën betreffende biologische aspecten die een rol spelen bij agressief gedrag, zijn inmiddels meer geaccepteerd geraakt.

Literatuur

- Brunner HG, Nelen MR, Zandvoort P van, Abeling NG, Gennip AH van, Wolters EC, Kuiper MA, Ropers HH, Oost BA van. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Human Genet.* 1993; 52: 1032-3.
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, Van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science.* 1993; 262: 578-80.



Een muis die een soortgenoot aanvalt zoals bij een muis met een geïnactiveerd *MAOA*-gen. Bron: Afdeling Communicatie, Radboudumc.
Mouse attacking a litter mate as can be seen in a state of inactivated *MAOA*-gene.
Source: Department of Communication, Radboudumc.

Myotone dystrofie

(Myotonic dystrophy)

Myotone dystrofie, ook wel dystrophia myotonica (DM) genaamd, is een autosomaal dominant overdraagbare erfelijke neuromusculaire ziekte, met een progressief verloop. De naam is afgeleid uit het Grieks: *mys* is 'spier', *tonos* is 'spanning'. Wereldwijd krijgt ongeveer één op de tienduizend mensen deze aandoening, met prevalentieverschillen per etniciteit. Het ziektebeeld is erg variabel zowel in ernst als in verloop. Het treft vaak verschillende organen. De eerste symptomen van DM kunnen zich al bij pasgeborenen voordoen (congenitale DM) en kunnen gepaard gaan met ernstige spierzwakte en kans op een vroegtijdige dood. De ziekte kan zich ook later – op ieder moment in het leven – voor het eerst manifesteren. Kenmerkend zijn het sluipende beloop en de verwarrende complexiteit van het ziektebeeld. Spierzwakte, spierversval en myotonie (vertraagd ontspannen van spieren) zijn belangrijke symptomen, die in wisselende combinaties kunnen optreden met vroege staar, overdadig veel slapen, leer-, gedrags- en geheugenproblemen, moeheid, maagdarmklachten, endocriene afwijkingen met insulineresistentie en vaak ook geleidingsstoringen (storingen in de elektrische prikkels) in het hart. Progressieve uitval van de ademhalingscapaciteit door verminderde functie van het middenrif, hartritmestoringen of slikproblemen met kans op longontsteking dragen bij aan een verkorte levensverwachting van de patiënten. Heel kenmerkend is dat in de meeste families met DM de ernst van het ziektebeeld per generatie toeneemt, een verschijnsel dat 'genetische anticipatie' wordt genoemd.

DM werd al in 1909 beschreven door de Duitse zenuwarts Hans Gustav Wilhelm Steinert (1875-1911) – vandaar dat ook de naam ziekte van Steinert wordt gebruikt. De onderliggende erfelijke afwijking (DNA-mutatie) bleef echter lang duister. Pas in de jaren 1984-1991 kon het betrokken genoomgebied door Han Brunner, Hans-Hilger Ropers en Bé Wieringa van de afdeling Genetica van het Radboudumc, in samenwerking met veel internationale collega's, nauwkeuriger gepositioneerd worden op chromosoom-19. Voortbordurend op dit werk werd vervolgens binnen een zeer kort tijdsbestek in 1991-1992 door een internationaal consortium van moleculair-gerichte onderzoeksgroepen de oorzakelijke mutatie van DM geïdentificeerd. De DNA-volgorde en functie van het daarbij primair betrokken gen konden gekarakteriseerd worden. Voor dit competitieve onderzoek werd samengewerkt met wetenschappers verbonden aan het *Lawrence Livermore National Laboratory* in Californië, het *Massachusetts Institute of Technology* in Cambridge (VS), het *St. Mary's Hospital* in Londen, de universiteiten van Ottawa en Cardiff en de Nijmeegse groep celbiologie van de hoogleraar Bé Wieringa. De resultaten van dit werk werden beschreven in bijna gelijktijdig verschenen publicaties met overlap in auteursnamen in *Cell*, *Nature*, *Nature Genetics* en *Science*.

Uit diepergaand klinisch en genetisch onderzoek was rond 1994 duidelijk geworden dat er naast het type myotone dystrofie, dat zijn oorzaak vindt in de chromosoom-19 mutatie (vanaf dan verder aangeduid als DM type 1 of kortweg DM1), nog een ander gelijkend ziektebeeld voorkomt. Dit ziektebeeld werd eerst aangeduid met de

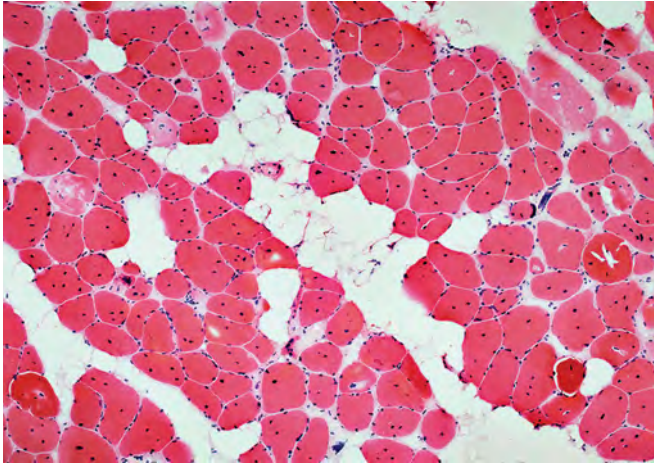
SUMMARY

Myotonic dystrophy (dystrophia myotonica, DM) is an autosomal dominant inherited neuromuscular disorder. It represents the most common type of muscular dystrophy in adults and is characterized by progressive myopathy, myotonia, and multi-organ involvement. Myotonic dystrophy type 1 (DM1, also known as Steinert's disease) was first described more than hundred years ago, whereas type 2 (DM2) was identified in 2001 by combined molecular genetic and neurological efforts, nine years after the identification of the genetic defect involved in DM1 in 1992. Both types of the disease are caused by nucleotide repeat expansion, in genomic DNA sequences within the last exon of the *DMPK* gene on chromosome 19 of patients with DM1 and within intron 1 of the *CNBP* gene on chromosome 3 in patients with DM2. The prevailing paradigm for the pathogenesis of both types of disease is that they are caused by toxic RNA products – or abnormal proteins – from the mutant genes. Following clinical examination, DM diagnosis can now reliably be made using molecular genetic testing. Although drug-, gene- and cell-based therapeutic modalities are now being evaluated in cell and transgenic animal models, patients with myotonic dystrophy still have to wait and can currently – and probably also in the foreseeable future – only been supported by symptomatic treatment.

term proximale myotone myopathie (PROMM of PDM), of ziekte van Ricker, maar staat nu bekend als DM type 2, of kortweg DM2. Het onderscheid ligt in het ontbreken van congenitale (aangeboren) symptomen; DM2 manifesteert zich altijd pas later in het leven. Uit genetisch koppelingsonderzoek bleek dat het oorzakelijke gendefect van DM2 op chromosoom 3 lag. In 2001 werd de betrokken DNA-mutatie gevonden. Opnieuw was hiervoor internationale samenwerking nodig, met een centrale rol voor moleculair-geneticus Laura Ranum en neuroloog John Day (University of Minnesota) en onderzoekers van de universiteiten van Helsinki, Würzburg, München en Milaan en het MD Anderson Cancer Center in Houston.

Momenteel wordt bij DM1 onderscheid gemaakt tussen verschillende – deels overlappende – vormen en leeftijden van eerste manifestatie van de ziekte, met een indeling in congenitale, infantiele, juveniele, volwassen en late of

asymptomatische subtypes. De meest typerende uiterlijke klinische verschijnselen bij patiënten met het volwassen of adulte subtype zijn de abnormale spanning, zwakte en degeneratie van spieren in het gelaat, de tong, romp en het onderste deel van de ledematen. Uiterlijk kenmerkend zijn het sterk ingevallen gezicht en een vroeg kalend voorhoofd. Alle dragers van de *DM1*-mutatie bleken een DNA-afwijking van bijzondere aard te hebben in het gen dat codeert voor het DM-proteïne kinase (*DMPK*). Binnen het niet-coderend eindstandige deel van dit gen is bij ieder mens een repeterende DNA-volgorde (een 'repeat') herkenbaar, bestaande uit een reeks van telkens drie dezelfde DNA-bouwstenen. De lengtebepaling van de repeat in het *DMPK*-gen (meestal verricht met behulp van DNA geïsoleerd uit bloed) kan helaas niet dienen voor een betrouwbare prognose van het ziekteverloop. Dit geldt ook voor de diagnostische en prognostische waarde van het histopathologisch onderzoek van een spierbiopt (Figuur).



Spierbiops met degeneratieve en regeneratieve veranderingen, die niet specifiek zijn voor myotone dystrofie maar er wel bij kunnen passen. Bron: Alan Pestronk. Neuromuscular Disease Center. Washington University.

Muscle biopsy with degenerative and regenerative changes that are not specific for myotonic dystrophia, but they may be compatible with this disease. Source: Alan Pestronk. Neuromuscular Disease Center. Washington University.

Ook voor DM2 is grote vooruitgang geboekt in kennis over de aard en de effecten van de onderliggende DNA-mutatie en het bijbehorende ziektebeeld. Hier is de eerste klacht vaak de myotonie, zoals een abnormaal gespannen hand bij dichtknijpen. Ook spierpijn komt frequent voor, waarbij de klachten zich vooral voordoen in de spieren van het bovenste deel van beide ledematen, de elleboog en/of de nek. Bij DM2 zijn geen hersenproblemen te vinden die de cognitie of de persoonlijkheid aantasten. Ook de typische verergering van symptomen over generaties in families ontbreekt. Het ziektebeeld manifesteert zich bij DM2 vrijwel altijd laat, na het veertigste levensjaar. De ernst is geringer en de complexiteit van het klinische beeld is voor DM2 ook minder opvallend dan voor DM1. Door de zeldzaamheid van de ziekte en de veelal trage progressie kan het verscheidene jaren duren voordat de diagnose DM2 wordt gesteld. Vaak kan de neuroloog alleen op basis van het klinisch beeld, familieonderzoek en enkele eenvoudige klinische tests, zoals het handen schudden en het slaan van een reflexhamer op de handmuis, vermoedens uiten. Diagnostisch DNA-onderzoek is daarom een belangrijk

hulpmiddel geworden voor de detectie en het maken van onderscheid tussen DM1 en DM2. Ook DM2 is een repeat-expansie-aandoening. Om effectieve behandeling van DM in de toekomst mogelijk te maken zal op diverse fronten nog veel werk verzet moeten worden.

Commentaar

Vanuit Nijmegen werd door hoogleraar genetica Han Brunner samen met zijn collega Bé Wieringa een waardevolle bijdrage geleverd aan de identificatie van de genetische afwijkingen bij DM1. Laatstgenoemde heeft daarop, samen met de universitaire hoofddocent celbiologie Rick Wansink en andere groepsleden, verder gewerkt aan de bestudering van genen uit het DM1-chromosoomgebied en de ontwikkeling van transgene cel- en muizenmodellen. Recent was daarbij de aandacht vooral gericht op ontwikkeling van antisense oligonucleotide-therapie (AON-therapie) en werden de eerste stappen gezet in de richting van gentherapie, met als doel de verwijdering van de oorzakelijke repeat-mutatie met behulp van CRISPR-Cas-biotechnologie (waarmee DNA kan worden

veranderd). Ook verkennen deze en andere Nijmeegse onderzoekers de mogelijkheid van stamceltherapie. Veel onderzoek naar de biologische en genetische aspecten van DM geschiedt binnen internationale samenwerkingsverbanden.

De Nijmeegse hoogleraar neurologie in het bijzonder de neuromusculaire ziekten Baziel van Engelen heeft zich jarenlang ingespannen voor de verbetering van de begeleiding en de medicamenteuze behandeling van patiënten met DM en andere spierziekten. Hij is momenteel voortrekker van een Europees netwerk voor klinisch onderzoek van spierziekten, met name bij het opzetten van multicenter trials.

Historische aspecten

In zijn beschrijving van de ziekte in 1909 noemde Hans Steinert als kardinale verschijnselen de myotonie, de atrofie en enkele symptomen met betrekking tot de stofwisseling. Hij sprak van 'myotonia atrophica' en vatte de myotonie op als fundamenteel verschijnsel van de ziekte. De cataract (staar van de ooglen) is in 1911 door de Engelse neuropatholoog J. Godwin Greenfield (1884-1958) als additioneel ziekteverschijnsel toegevoegd. De Oegstgeestse zenuwarts N. Verwey en de Leidse assistent-oogarts A.M. Legras beschreven in 1933 in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* voor het eerst in ons land twee gevallen van myotonica atrophica, de ziekte van Steinert, en gaven hierbij een uitgebreid literatuuroverzicht. Eind jaren tachtig leverde de Rotterdamse, later Maastrichtse onderzoeker Christiaan Höweler (1939-2020) het onomstotelijk bewijs voor het bestaan van genetische anticipatie in DM1. Er kan echter ook terugval in repeat-lengte optreden, zoals in 1993 vastgesteld door Han Brunner.

Literatuur

- André LM, Ausems CRM, Wansink DG, Wieringa B. Abnormalities in skeletal muscle myogenesis, growth, and regeneration in myotonic dystrophy. *Frontiers Neurol.* 2018; 9: 368.
- Lanni S, Pearson CE. Molecular genetics of congenital myotonic dystrophy. *Neurobiol Dis.* 2019; 132: 104533.
- De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, et al. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 572-80.
- Harper P. *Myotonic Dystrophy. The Facts.* Oxford: University Press; 2002.
- Malik I, Kelly CP, Wang ET, Todd PK. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021; 22: 589-607.
- Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin.* 2014; 32: 705-19.
- Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol.* 2014; 27: 599-606.
- Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 891-905.

Nefrogene diabetes insipidus

(Nephrogenic diabetes insipidus)

Bij de ziekte diabetes insipidus vindt er te weinig terugresorptie plaats van water in de nieren. In het Engels heet de ziekte *water-losing nephritis*. De wetenschappelijke naam is afgeleid van nefrogeen, 'door de nieren veroorzaakt', het Griekse *diabainein*, 'doorlopen' en het Latijnse *insipidus*, 'zonder smaak'. Uit fundamenteel en translationeel onderzoek in de jaren negentig bleek dat de zogenaamde waterkanalen in de afvoerbuisjes van de nieren van patiënten niet goed werken. De Amerikaanse arts-onderzoeker Peter Agre (1949) van de *Johns Hopkins University* in Baltimore ontdekte het eerste waterkanaal (aquaporine) in 1992 min of meer bij toeval in rode bloedcellen. In samenwerking met verschillende onderzoeksgroepen, waaronder die van de Nijmeegse hoogleraren Carel van Os (fysiologie) en Peter Deen (moleculaire en metabole fysiologie), ontrafelde Agre vervolgens de structuur en de functie van het aquaporine-eiwit (Figuur). In 1997 toonde de groep van Van Os en Deen, samen met onder anderen de hoogleraren Nine Knoers (klinische genetica) en Leo Monnens (kindergeneeskunde), aan dat afwijkende eiwitten afkomstig van het gemuteerde aquaporine-2 de ziekte nefrogene diabetes insipidus veroorzaken. Voor zijn fundamentele bijdrage aan de ontdekking en karakterisering van aquaporines ontving Peter Agre in 2003 de Nobelprijs voor Scheikunde. Hij deelde deze met Roderick MacKinnon voor structurele studies van een kaliumionenkanaal. Inmiddels is een tiental verschillende aquaporines gekarakteriseerd.

Nefrogene diabetes mellitus is een zeldzame, deels erfelijke nierziekte die zich veelal op de kinderleeftijd

voordoet en zich kenmerkt door een overmatige urineproductie. De ziekte berust in negentig procent van de erfelijke gevallen op een mutatie in het zogenaamde *V2R*-gen, waarvan het eiwit aquaporine (zie Figuur) onder invloed van het antidiuretisch hormoon een waterresorberend effect heeft en de waterkanalen in de nierbuisjes in positie brengt. In ongeveer tien procent van de erfelijke gevallen is sprake van een mutatie in het *aquaporine-2* gen. De meest voorkomende vorm van nefrogene diabetes insipidus is echter verworven en ontstaat onder meer door lithiuminname of afvloedbelemmering van de urine. De ziekte wordt behalve door een overmatige urineproductie gekenmerkt door veel drinken (wel vijf tot vijftien liter per dag) en als gevolg daarvan dorst, hoofdpijn en sufheid. Zonder adequate behandeling volgen coma en dood. De diagnose wordt gesteld door een combinatie van het klinische beeld, onderzoek van bloed en urine op elektrolyten, een histopathologisch onderzoek van een nierbiopsie ter uitsluiting van een aantal andere ziekten en genetisch onderzoek naar de specifieke mutatie(s). Er is alleen ondersteunende behandeling mogelijk door middel van dieetmaatregelen en plastabletten, vervolgens een nierfunctievervangende behandeling zoals dialyse en uiteindelijk niertransplantatie. Een specifieke gentherapie is nog niet beschikbaar.

Commentaar

Modern medisch-wetenschappelijke onderzoek heeft inmiddels de genetische basis blootgelegd van meer dan honderdzestig zeldzame erfelijke nierziekten, waaronder nefrogene diabetes insipidus. Er is een breed spectrum

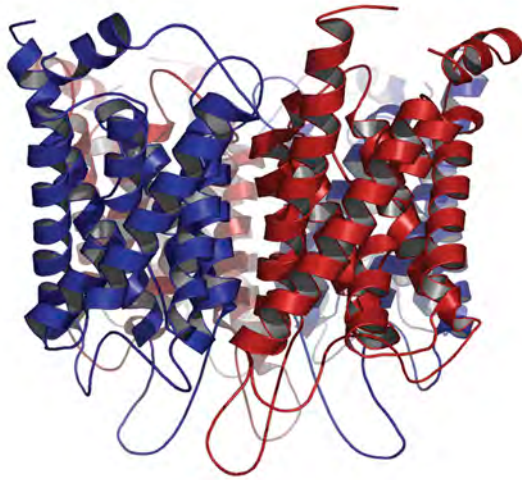
SUMMARY

Concentration of urine in mammals is regulated by the antidiuretic hormone (ADH, vasopressin). Binding of ADH to its V2 receptor leads to the insertion of water channels in apical membranes of principal cells in collecting ducts of the kidney. Water channels or aquaporins were described first by the American biochemist Peter Agre from Johns Hopkins University, Baltimore. In nephrogenic diabetes insipidus, the kidney fails to concentrate urine in response to ADH. Studies by Nijmegen researchers headed by the cell physiologists Carel van Os and Peter Deen showed that aquaporin-2 is the ADH-responsive water channel in the collecting renal duct. In congenital nephrogenic diabetes insipidus, ninety percent of the patients carry a mutation in the gene coding for aquaporin-2 located on the X-chromosome. Both autosomal recessive and dominant forms of nephrogenic diabetes caused by this mutation have now been described.

aan genen bij betrokken, die coderen voor functionele eiwitten (zoals receptoren, waterkanalen, enzymen) of structurele eiwitten (zoals celuisteeksels). Het gaat dus om een groep met een grote verscheidenheid aan ziekten, die in Europa en de Verenigde Staten jaarlijks ongeveer zestig tot tachtig personen per honderdduizend treffen. Bij de verdere karakterisering en indeling van deze ziekten is een grote rol weggelegd voor de Werkgroep Erfelijke Nierziekten van de *European Renal Association* en de *European Dialysis and Transplant Association*. Vanuit Nijmegen hebben de hoogleraren fysiologie René Bindels en Joost Hoenderop, de hoogleraar klinische genetica Nine Knoers (inmiddels benoemd aan de Universiteit Utrecht en Groningen) en de kindernefroloog Nicole van de Kar een actieve inbreng. Het grote wetenschappelijke en klinische belang van dergelijke internationale samenwerkingsverbanden is evident. Ook is er een toenemend belang van patiëntenverenigingen op dit gebied. De groep van Bindels en Hoenderop heeft tevens belangrijke wetenschappelijke resultaten geboekt op het gebied van het magnesiumtransport in de nier.

Historische aspecten

In 1670 merkte Thomas Willis (1621-1675), arts en hoogleraar natuurfilosofie aan de Universiteit van Oxford, dat de urine van patiënten met overmatige urineproductie anders smaakte dan die van gezonde personen. Hij bedacht hiervoor de term diabetes, die in de meeste gevallen paste bij diabetes mellitus (suikerziekte, zoete urine) en in sommige gevallen bij diabetes insipidus (smaakloze urine). De term 'diabetes insipidus' is gemunt door de arts Johann Peter Frank (1745-1821) van de Universiteit van Pavia in 1794. Urbain Lacombe beschreef in 1841 voor het eerst het voorkomen van diabetes insipidus. Begin twintigste eeuw bleek uit onderzoek van onder meer Magnus en Shaffer dat extract afkomstig van de achterkwab van de hypofyse een remmend effect op de urineproductie had. Hiermee kon ook diabetes insipidus succesvol worden behandeld. De Duitse wetenschapper De Lange merkte in 1935 op dat sommige patiënten met diabetes insipidus hierop niet reageerden, en William en Henry poneerden daarop in 1947 de term 'nefroge diabetes insipidus' om aan te geven dat de oorzaak van deze ziekte zich in de nier bevond. De Amerikaanse onderzoeker



Schematische voorstelling van de moleculaire eiwitstructuur van aquaporine-2. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Schematic depiction of the molecular protein structure of aquaporine-2. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Vincent Du Vigneaud (1901-1978) van het *Cornell Medical College* in New York ontving in 1953 de Nobelprijs in de Chemie voor zijn ontdekking en karakterisering van het polypeptide hormoon ADH.

Literatuur

Deen PMT, Os CH van. Epithelial aquaporins. *Curr Opin Cell Biol.* 1998; 10: 435-42.

Knepper MA, Nielsen S. Peter Agre, 2003 Nobel Prize Winner in Chemistry. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1093-5.

Devuyst O, Knoers NVAM, Remuzzi G, Schaefer F, for the Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. *Lancet.* 2014; 383: 1844-59.

Narcolepsie

(Narcolepsy)

Narcolepsie is een slaap-waakstoornis. In Nederland zijn er naar schatting tussen zes- en achtduizend mensen met verschijnselen van narcolepsie, maar bij slechts vijftienhonderd van hen is de diagnose gesteld. De term narcolepsie is afgeleid van het Griekse *narke* ('verdooving') en *lepis* ('aanval'). Het is een hersenziekte die wordt gekenmerkt door haast onbedwingbare slaapaanvallen overdag en een zeer ontregelde nachtrust. In 1998 beschreven de Amerikaanse onderzoekers Luis de Lecea en Thomas Kilduff uit de groep van J.G. Sutcliffe en de Japanse onderzoeker Takeshi Sakurai uit de groep van M. Yanagisawa onafhankelijk van elkaar twee neuropeptiden (boodschappermoleculen) in de hypothalamus (een deel van de tussenhersenen dat betrokken is bij de regulering van allerlei hormonen). Zij noemden deze neuropeptiden respectievelijk hypocretine 1 en 2 en orexine 1 en 2. Beide stoffen leken een rol te spelen bij het ontstaan van narcolepsie. Deze bevinding wierp nieuw licht op de ontstaanswijze van de ziekte, gaf een aanknopingspunt voor een verbetering van de diagnostiek en bood mogelijkheden voor een medicamenteuze behandeling. Narcolepsie is voor de patiënt in psychosociaal opzicht heel belastend. De beroepskeuze kan in het geding zijn. Er bestaat een drie keer verhoogd risico op een verkeersongeval. Ook worden narcolepsiepatiënten vaker getroffen door depressies.

Narcolepsie is een verworven ziekte die zich vooral openbaart bij adolescenten en dertigers. Mannen zijn iets vaker aangedaan dan vrouwen. De precieze oorzaak van de ziekte is niet bekend. Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een auto-immuunziekte, die zich voordoet in aan-

sluiting op een influenzavirusinfectie of een vaccinatie tegen dit virus. Opmerkelijk is dat de auto-immuunziekte zich met name bij daarvoor genetisch-bepaalde gevoelige personen voordoet. De afweercellen tegen het virus herkennen een hierop gelijkend eiwit op de hypocretineproducerende zenuwcellen in de hypothalamus, waardoor deze te gronde gaan en er geen neuropeptide meer wordt aangemaakt. Het verlies van deze cellen is met behulp van neuropathologisch onderzoek bij obductie van patiënten en zieke proefdieren aangetoond.

De klinische verschijnselen bestaan naast slaapaanvallen (Figuur) en verstoorde nachtrust uit concentratieproblemen, korte levendige dromen, slaapverlamming (niet in staat zijn om te reageren), geheugenstoornissen en acute verslapping van de spieren (katalepsie), waardoor de patiënt valt. Er bestaan twee types van narcolepsie. Bij type 1 is sprake van narcolepsie en katalepsie in combinatie met een duidelijk verlaagde concentratie van hypocretine 1 in de hersenvloeistof. Bij type 2 ziet men alleen narcolepsie. De diagnose, die vaak (vooral bij kinderen) pas na een aantal jaren wordt gesteld, berust op het klinisch beeld in combinatie met de uitkomst van slaapregistratie en slaaptests, en chemisch onderzoek van de hersenvloeistof. De symptomatische behandeling bestaat uit het instellen van leefregels (korte geregelde slaaperioden tussendoor), het toedienen van cafeïne om wakker te blijven en een medicamenteuze behandeling, met bijvoorbeeld natriumoxybaat om 's nachts door te kunnen slapen. Hierdoor wordt de ziekte voor de patiënt draaglijker.

SUMMARY

Narcolepsy is a rare brain disorder that reflects a selective loss or dysfunction of hypocretin (orexin) neurons of the lateral hypothalamus. Narcolepsy type 1 is characterized by excessive daytime sleepiness (i.e., cataplexy), accompanied by sleep-wake symptoms, such as hallucinations, sleep paralysis and disturbed sleep. Evidence exists that narcolepsy is an auto-immune disorder mediated by a T cell-attack on the hypocretin neurons in the hypothalamus. Diagnosis is based on the clinical features and supported by biomarkers such as hypocretin deficiency in the cerebrospinal fluid. Symptomatic treatment using life-style changes, stimulantia such as caffeine, or anti-cataplectic drugs is usually effective.

Commentaar

Het exacte voorkomen van narcolepsie is niet goed bekend, aangezien de diagnostische criteria, met name van type 2, niet zo duidelijk zijn. Narcolepsie is meer dan alleen een slaap-waakstoornis, aangezien niet alleen het netwerk van hypocretine-producerende zenuwcellen erbij betrokken is maar ook andere netwerken in de hypothalamus. Dit blijkt uit het tegelijkertijd voorkomen van metabole aandoeningen zoals vetzucht (vooral bij kinderen) en concentratie- en geheugenstoornissen. Opheldering van het precieze immunologische mechanisme bij de auto-immunreactie die narcolepsie lijkt te veroorzaken, zou zicht kunnen bieden op een mogelijke immuuntherapie van de ziekte. Hoewel de verantwoordelijke instanties, de *European Medicines Agency* (EMA) en de *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), bepaalde geneesmiddelen tegen narcolepsie hebben goedgekeurd, blijft er behoefte aan meer effectieve middelen met minder bijwerkingen. Gert Jan Lammers, hoogleraar neurologie aan de Universiteit Leiden, is gespecialiseerd in narcolepsie. Hij legt de ziekte als volgt uit: 'De regisseur die onder andere zorgt dat je overdag wakker blijft, is weg'.

Historische aspecten

De Franse arts Jean-Baptiste-Édouard Gélinau (1828-1906) beschreef in 1880 een geval van een wijnhandelaar die leed aan slaperigheid, en hij verzoonde de naam 'narcolepsie'. Twee jaar eerder hadden de Duitse artsen Franz Fischer en Carl Westphal hierover in meer beschrijvende termen gepubliceerd. In deze publicaties werden reeds de twee belangrijkste verschijnselen van de ziekte aangegeven, te weten de schier onbedwingbare slaapaanvallen en het plotselinge verlies van spierspanning. Tot de jaren twintig waren niet meer dan vierentwintig gevallen van narcolepsie in de medische literatuur beschreven; later, toen de aandoening meer bekend was, steeg dit aantal gestaag.

Literatuur

- Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2018; 85: 959-69.
- Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy-clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15: 519-39.
- Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nature Rev Neurosci*. 2019; 20: 83-93.
- Carlijn Vis. Overal plotseling in slaap vallen. *NRC Weekend*, 2-3 okt. 2021, Leven blz. 4-9.



Student die in slaap is gevallen zoals bij narcolepsie. Bron: Afdeling Beeldvorming, Sectie Anatomie, Radboudumc.

Student who felt asleep, as can be seen in narcolepsia. Source: Department of Imaging, Section Anatomy, Radboudumc.

Kleefstra syndroom

(Kleefstra syndrome)

Een ziekte of een syndroom kan genoemd zijn naar de aard van de ziekte (bijvoorbeeld longcarcinoom), de verwekker (bijvoorbeeld tuberculose, tuberkelbacil), een opvallend ziekteverschijnsel (bijvoorbeeld zilverschubziekte, psoriasis), de plaats waar de ziekte opdook (bijvoorbeeld Ebolakoorts) of de naam van de ontdekker (bijvoorbeeld bij de ziekte van Parkinson). In de negentiende eeuw was het heel gebruikelijk dat een ziekte of syndroom de naam kreeg van zijn ontdekker of althans: degene die het op de juiste wijze en het juiste tijdstip onder de aandacht had gebracht. Later raakte deze gewoonte in onbruik, behalve bij de genetische ziekten. Zo werd het zeldzame 9q34 deletie-syndroom vernoemd naar de Nijmeegse klinisch genetica Tjitske Kleefstra: het Kleefstra syndroom (KS). Zij vond in 2005 de genmutaties die voor deze tot dan toe onbekende aandoening verantwoordelijk waren en definieerde vervolgens het geassocieerde syndroom. In publicaties werkte zij samen met collega's de klinische en genetische aspecten verder uit. Inmiddels zijn er zo'n kleine tweehonderd KS-patiënten in de internationale literatuur beschreven, maar wereldwijd moeten er duizenden mee geboren zijn. Kleefstra werd in 2020 benoemd tot hoogleraar klinische genetica en psychopathologie van zeldzame syndromen aan de Radboud Universiteit.

De oorzaak van het KS is een afwijking van het euchromatine histon methyltransferase1 (*EHMT1*)-gen op chromosoom 9, dat codeert voor een eiwit dat betrokken is bij de regulatie van de pakking van chromatine in de celkern. Voor specifieke verpakking zijn allerlei andere eiwitten nodig. De eiwitpakking ligt rond het DNA en

wordt daarom epi-genetisch genoemd. Deze zorgt voor de methylering van het DNA, en daarmee de mate van aflezing ervan. KS ontstaat meestal door een deletie (het ontbreken van een stukje van het chromosoom) of zelfs volledige afwezigheid van een kopie van het *EHMT1*-gen of soms door een mutatie in het gen zelf. Deze genetische afwijkingen treden meestal *de novo* op, dat wil zeggen: als nieuw verschijnsel in de kiembaan, dus niet overgeërfd. Sinds het genetisch onderzoek sterk werd uitgebreid, is het klinische spectrum verbreed en zijn er ook gevallen waar het syndroom veel minder in ernst tot uiting komt en er overerving van ouders naar kind kan plaatsvinden.

Personen met het KS vertonen een globale ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke beperking, een lage spierspanning en een typisch uiterlijk (Figuur). Hierbij ziet men vaak een kleine hoofdomtrek, een vlak gezicht met wijd uiteen staande ogen, hoog gebogen of juist vrij rechte doorlopende wenkbrauwen, een opgewipte neuspunt, een fraai gebogen bovenlip en een vooruitstekende onderlip en onderkaak. Er doen zich ook vaak autismespectrumstoornissen en andere gedrags- of psychiatrische problemen voor. Tevens kunnen afwijkingen onder meer aan hart en nieren optreden. Bij een minderheid van patiënten is er ook sprake van epilepsie, maar dat staat zelden op de voorgrond. De diagnose werd voorheen gesteld op basis van het klinische beeld door de klinisch geneticus met behulp van aanvullend gericht moleculair genetisch onderzoek naar eventuele afwijkingen van *EHMT1*. Tegenwoordig worden de diagnoses gesteld met genoombrede analyse zoals het microarray-chromosomenonderzoek

SUMMARY

The core phenotype of Kleefstra syndrome (KS) consists of developmental delay, intellectual disability, childhood hypotonia, and a characteristic facial appearance. It is caused by a microdeletion in the area of the euchromatin histone methyltransferase1 (*EHMT1*) gene on chromosomal region 9q34.3 (in 85% of cases) or by a mutation in the gene. In single individuals with clinical characteristics which overlap KS loss of function mutations in a few other genes may be found. This suggests a phenotypic and genotypic overlap between KS and other related cognitive disorders.

(MCA) en het *whole exome sequencing* (WES). Onder behoud van de moleculaire uitslag moet dan nader gekeken worden de gevonden genoom variant passend is bij KS. Er is (nog) geen behandeling mogelijk die de aandoening zelf bestrijdt. De behandeling is gericht op het verminderen van klachten en het voorkomen van problemen. Hierbij is een multidisciplinaire aanpak aangewezen, aangezien verschillende organen bij het KS zijn betrokken. Door dat laatste is de levensverwachting van deze patiënten waarschijnlijk lager dan die van gezonde personen.

Commentaar

De Nijmeegse onderzoeksgroep rond Tjitske Kleefstra heeft zich ook beziggehouden met fundamenteel wetenschappelijk onderzoek naar de functie van het EHMT1-eiwit bij het vormen van netwerken tussen hersencellen. De aanleiding hiertoe was dat KS klinisch en genetisch verwantschap toonde met andere aandoeningen waarbij een geestelijke achterstand optreedt. Hierbij werden samen met de groep van hoogleraren Hans van Bokhoven (molecular neurogenetics) en Annette Schenck (translational genomics of neurodevelopmental disorders) hersencellen opgekweekt uit weefselstamcellen van KS-patiënten, die een verminderde netwerkvorming vertoonden. Hierbij probeerde men de netwerkvorming farmacologisch

te beïnvloeden, als mogelijke optie voor *targeted therapy*. Enige jaren geleden werd vanuit de afdeling Genetica, in samenwerking met artsen voor verstandelijk gehandicapten (AVG) de Poli Zeldzaam opgericht, waar families met een kind met verstandelijke beperking zonder diagnose zich kunnen melden.

Historische aspecten

Aangezien de beschrijving van KS van recente datum is zijn er hierover geen historische aspecten te vermelden. Wel kan worden opgemerkt dat de geschiedenis van de geneeskunde heeft geleerd dat het diepgaand bestuderen van zeldzame ziekten tot belangrijke ontdekkingen kan leiden, zeker als het gaat om afwijkingen in genen die een rol spelen bij elementaire cellulaire processen, zoals genregulatie. Deze ontdekkingen zijn vaak aanleiding voor verder fundamenteel, translationeel en klinisch onderzoek.



Patiënte met het Kleefstra syndroom. Bron: Tjitske Kleefstra. Afdeling Genetica, Radboudumc. Foto met toestemming van de ouders.

Patient with the Kleefstra syndrome. Source: Tjitske Kleefstra. Department of Genetics, Radboudumc. Photo with permission of the parents.

Literatuur

Kleefstra T. Disruption of the gene Euchromatin Histone Methyl Transferase1 (EuHMTase1) is associated with the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. J Med Genet. 2005; 42: 299-306.

Willemsen MH, Vulto-van Silfhout AT, Nillesen WM en 23 andere auteurs waaronder T Kleefstra. Update on Kleefstra Syndrome. Mol Syndromol. 2011; 2: 202-12.

Frega M, Linda K, Keller JM en 16 andere auteurs waaronder T Kleefstra en H van Bokhoven. Neuronal network dysfunction in a model for Kleefstra syndrome mediated by enhanced NMDAR signaling. Nat Commun. 2019; 10: 4928.

Erfelijke dikkedarmkanker

(Hereditary colorectal cancer)

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer twaalfduizend personen dikkedarmkanker. Het betreft veelal een adenocarcinoom, een kwaadaardig klierbuisvormend gezwel dat uitgaat van het dikke darmslijmvlies. Circa vijf procent van alle patiënten lijdt aan het zogenaamde Lynch-syndroom; dat is de meest voorkomende vorm van erfelijke dikkedarmkanker. Deze patiënten hebben ook een verhoogde kans op carcinomen van onder meer het baarmoederslijmvlies, de eierstokken en de maag. In het Radboudumc hielden de afdelingen Klinische genetica en Pathologie zich al enige tijd bezig met het opsporen van patiënten met erfelijke dikkedarmkanker. Rond 2006 werd door een financiële impuls vanuit het landelijke 'Parelsnoerinitiatief' verder klinisch-genetisch en moleculair-pathologisch onderzoek mogelijk gemaakt. Dit Parelsnoerinitiatief was een project van de Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU), waarin tientallen afdelingen uit de acht UMC's samenwerken bij het verzamelen en het analyseren van klinische gegevens en lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Dankzij het Parelsnoerinitiatief werd een hoogwaardige infrastructuur opgebouwd voor dit type onderzoek, ook wel biobankonderzoek genoemd.

Het Lynch-syndroom wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in een van de zogenaamde *mismatch repair*-genen, die betrokken zijn bij de reparatie van DNA-schade. De mutatie erft autosomaal dominant over, hetgeen betekent dat ieder kind van een ouder met het Lynch-syndroom vijftig procent kans heeft op deze mutatie. Bij gendragers bestaat een sterk verhoogde kans op

dikkedarmkanker, het cumulatieve risico ligt tussen de dertig en zeventig procent.

De gemiddelde leeftijd bij de diagnose van dikkedarmkanker is in families met het Lynch-syndroom vaak opvallend laag (rond de vijfenveertig jaar), terwijl dit bij de algemene bevolking gemiddeld zeventig jaar bedraagt. Ook is opmerkelijk dat bij het Lynch-syndroom slechts weinig (minder dan vijf) adenomen (goedaardige slijmvliesuitwassen) voorkomen waaruit een adenocarcinoom kan ontstaan (Figuur). Bij het Lynch-syndroom ontlaarden de adenomen echter veel sneller (binnen enkele jaren) tot een adenocarcinoom dan bij niet-erfelijke gevallen. Om deze reden wordt bij een erfelijke aanleg voor het Lynch-syndroom geadviseerd om vanaf de leeftijd van vijftien jaar één keer per twee jaar een coloscopie (kijkonderzoek) uit te voeren om slijmvliesuitwassen (poliepen) op te sporen en te verwijderen.

De diagnose adenoom of adenocarcinoom wordt door de patholoog op het verwijderde weefselmateriaal gesteld met behulp van microscopisch onderzoek. Soms is een adenoom zichtbaar waarin een carcinoom is ontstaan. Bij een patiënt met een dikkedarmcarcinoom die niet bekend staat als drager van het Lynch-syndroom maar jonger is dan vijftig jaar of een dubbeltumor heeft, kan de patholoog aanvullend immunohistochemisch onderzoek verrichten om verlies van *mismatch repair*-eiwitten aan te tonen. Moleculair onderzoek kan plaatsvinden na een positieve test. Op basis van de uitslag daarvan kan de patiënt verwezen worden naar de afdeling Klinische genetica.

SUMMARY

Lynch syndrome, which is now considered as the most common hereditary colorectal cancer condition, is characterized by the predisposition to a variety of cancers, primarily colorectal carcinoma and endometrial carcinoma. It is caused by autosomal dominant heterozygous germline mutations in one of the four DNA mismatch repair genes, which ensure genomic integrity. The mutations result in loss of function of the encoded protein. The cancers encountered typically manifest microsatellite instability, which is useful for molecular diagnosis. As a fair number of hereditary colorectal cancer and polyposis cases are as yet genetically unexplained, a further search for additional genetic causes is warranted.

Commentaar

Aan het Radboudumc heeft de intensieve en gestructureerde samenwerking tussen de afdelingen Klinische genetica en Pathologie in de vorm van een gemeenschappelijk Laboratorium voor Tumorgenetica geleid tot verbetering van de kankerdiagnostiek. Het laboratorium staat onder leiding van hoogleraar tumorgenetica Marjolijn Ligtenberg. Er wordt medewerking verleend door de hoogleraren Ad Geurts van Kessel (tumorcelgenetica), Nicoline Hoogerbrugge (erfelijke kanker), Han van Krieken (pathologie) en Iris Nagtegaal (gastroenterologische pathologie). Dit leverde in 2015 de vondst op van een nieuwe kiembaanmutatie in het base-excisie reparatiegen *NTHL1*. Die mutatie is verantwoordelijk voor het ontstaan van adenomen en adenocarcinomen in de dikke darm.

Onder auspiciën van het Integraal Kankercentrum Nederland werd onder leiding van Nicoline Hoogerbrugge in 2015 de landelijke richtlijn Erfelijke Darmkanker herzien. Hierin staan aanbevelingen over genetische counseling en diagnostiek, preventie en behandeling van mensen met een verhoogd risico op erfelijke darmkanker.

Historische/museale aspecten

De eerste beschrijving van de stamboom van een familie met wat we nu het Lynch-syndroom noemen, was van de hand van de Amerikaanse patholoog Aldred S. Warthin (1866-1931) uit 1913. Henry T. Lynch (1928-2019), de Amerikaanse klinisch geneticus naar wie het syndroom is genoemd, beschreef samen met Margery Shaw (1923-2012) twee andere families in 1966 en in 1971 opnieuw de familie van Warthin. Lynch en Shaw kozen eerst voor de naam *cancer family syndrome*. In 1984 kwam de naam *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* in zwang, maar deze werd te beperkt bevonden aangezien er ook kanker in andere organen bij optrad. Uiteindelijk kwam de term 'Lynch-syndroom' in beeld. Vanaf 1991 hield een internationaal samengestelde onderzoeksgroep zich bezig met de standaardisatie van de klinische criteria voor de diagnostiek (*Amsterdam Criteria*) en in 2004 met het opstellen van richtlijnen voor de moleculaire evaluatie (*Bethesda Guidelines*).



Preparaat uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc van een dikke darm fragment waarin het slijmvlies twee forse adenomen toont. Hieruit kan een carcinoom ontstaan.

Specimen from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc showing two large adenomas of the mucosa. This may give rise to a carcinoma.

Literatuur

- Brandsma M, Ommen GJB van, Wijmenga C, Kiemeney LA.
Overheid investeert fors in bestaande biobanken. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010; 154: A2825.
- Hoogerbrugge N, Hermens RP, Nagengast FM, Overbeek LIH, Krieken HJM van, Ligtenberg JL. Erfelijke darmkanker opsporen door tumoronderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012; 156: A4982.
- Weren RDA, Ligtenberg MJL, Kets CM en 18 andere auteurs.
A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. Nat Genet. 2015; 47: 668-71.
- Lynch HT, Snijder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP.
Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. Nat Rev Cancer. 2015; 15: 181-94.

Aangeboren blindheid

(Inherited retinal dystrophy)

Zien is voor mensen het belangrijkste zintuig. De ogen en de achterhoofdschors van de grote hersenen brengen het zien tot stand. Het licht dat via de ooglenzen binnenkomt wordt in het netvlies (retina) door middel van fotoreceptorcellen omgezet naar een signaal dat via de oogzenuwen naar de hiervoor gevoelige hersencellen gaat. Daar wordt het beeld gevormd dat wij waarnemen. Bij bepaalde ziekten, waarbij netvliescellen degenereren en afsterven, treedt slechtziendheid en uiteindelijk blindheid (amaurose) op. Onder 'Leber congenitale amaurosis' (LCA) wordt een groep van monogenetische (door één gen bepaald) erfelijke netvliesdegeneraties verstaan met een aangeboren slechtziendheid of blindheid. Er zijn verscheidene mutaties in de betrokken genen geïdentificeerd, die gepaard gaan met deze groep van ziekten. Jarenlang is onderzoek gedaan, ook bij honden, om te trachten met behulp van gentherapie het aangedane gen te vervangen of te repareren. In 2008 verschenen enkele publicaties waarin voor het eerst een gunstig effect van gentherapie op het gezichtsvermogen van LCA-patiënten kon worden gemeld. Vervolgonderzoek leidde tot bevestiging. Gentherapie bij LCA werd werkelijkheid.

Inmiddels heeft men 28 genen met een mutatie gevonden die verband houden met een vorm van LCA. De genen zijn betrokken bij de ontwikkeling en het functioneren van de lichtgevoelige netvliescellen. Door een mutatie treedt verstoring op, waardoor de netvliescellen degenereren en afsterven en er slechtziendheid ontstaat. De overerving is meestal autosomaal recessief.

Naast slechtziendheid of blindheid bij de geboorte vertoont het patiëntje tevens oogbolstuipen (nystagmus) en een vertraagde of afwezige pupilreactie. De diagnose LCA wordt gesteld op basis van specialistisch oogheelkundig onderzoek van het netvlies (Figuur), aangevuld met een moleculaire bloedtest naar een genafwijking. De beperking van het gezichtsvermogen is meestal stabiel, maar kan verergeren. Patiënten kunnen lijden aan nachtblindheid, kleurenblindheid en kokerzien.

Afgezien van gentherapie, die nog maar bij enkele vormen van LCA beschikbaar is, valt de ziekte niet te genezen. De patiënten krijgen uitgebreide ondersteuning om zo goed mogelijk met hun visuele handicap om te kunnen gaan.

Commentaar

Het doel van gentherapie is reparatie of vervanging van het afwijkende gen. Via een moderne genetische techniek (CRISPR-cas9) kan de fout in het DNA worden weggeknipt en de juiste genetische code erin worden geplakt. Men kan het correcte gen ook in een onschadelijk gemaakt virus plaatsen en dit in een afwijkende cel inbrengen, zoals bij het nieuwe geneesmiddel Luxturna. Het oog is een ideale plaats voor gentherapie, aangezien het netvlies via een injectie goed bereikbaar is en het ingebrachte gen in het oog blijft, omdat er een barrière bestaat tussen het netvlies en de bloedbaan. Ook treedt er gewoonlijk geen afweerreactie in het oog op.

SUMMARY

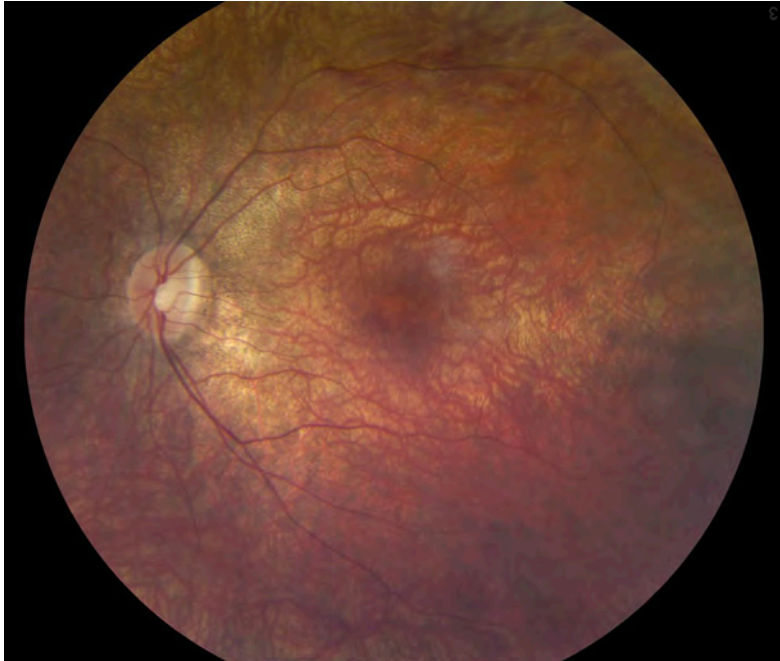
Retinal dystrophies are one of the leading causes of pediatric congenital blindness. Leber's congenital amaurosis (LCA) involves one of the most severe forms of inherited retinal dystrophy responsible for early-onset childhood blindness in infancy. The clinical features are nystagmus, amaurotic pupil response and marked reduced or in most instances completely absent full-field electroretinogram. Currently, twenty-eight genes have been implicated in the pathogenesis of LCA. The mutations found are potential targets for gene therapy. Recently, gene therapy has yielded improvement in the vision of patients with a particular type of LCA using Luxturna. Luxturna is a drug that has been approved by the *Food and Drug Administration* in the USA and the Ministry of Health, Welfare and Sport in the Netherlands.

Het genoemde geneesmiddel Luxturna, dat alleen bij één bepaalde vorm van LCA werkt, is na jarenlang onderzoek door de groep van Gustavo Aguirre aan de Pennsylvania University in Philadelphia goedgekeurd door de *U.S. Food and Drug Administration* en in 2017 op de markt gebracht. In Nederland heeft de minister van VWS het per 2021 voor vergoeding toegelaten bij de behandeling van bepaalde LCA-patiënten in het Oogziekenhuis in Rotterdam, het Amsterdam UMC en het Radboudumc. De eerste patiënten zijn hiermee inmiddels in Rotterdam behandeld.

In het Radboudumc vindt al vele jaren genetisch onderzoek bij oogziekten plaats dat zich toespitst op netvliesaan- doeningen. Een intensieve en langdurige samenwerking tussen de afdelingen Oogheelkunde (de hoogleraren August Deutman en Carel Hoyng) en Antropogenetica (de hoogleraren Han Brunner, Frans Cremers en Anneke den Hollander) heeft de vondst van een aantal specifieke genetische afwijkingen opgeleverd. Rob Colin, hoogleraar moleculaire therapie voor erfelijke netvliesaan- doeningen aan de Radboud Universiteit, draagt sinds kort bij aan de verdere ontwikkeling van de gentherapie.

Historische aspecten

De Duitse, uit Karlsruhe afkomstige oogarts Theodor von Leber (1840-1917) beschreef de ziekte in 1869. In 1871 werd hij directeur van de universitaire oogheelkundige kliniek in Göttingen, en in 1890 van de gelijknamige kliniek in Heidelberg. Hij beschreef tevens twee andere oogziek- ten: de opticusatrofie (een erfelijke ziekte die voorkomt bij jonge mannen en via de moeder wordt overgebracht) en de zogenaamde stellate neuroretinitis (een stervormige afwijking van het netvlies). Er bestaan dus drie verschil- lende oogziekten van Leber, die qua aard en uitingvorm niets met elkaar te maken hebben.



Opname van het netvlies bij een patiënt met Leber congenitale amaurosis, waarin onregelmatige ophelderingen in de netvliesstructuur en een versterkte vaattekening opvallen. Bron: Frans Rust, voorheen Afdeling Oogheelkunde, CWZ, Nijmegen.

Retinoscopic image in a patient with Leber congenital amaurosis showing irregular rarefaction of the retinal structure and increased vascular visibility. Source: Frans Rust, previously Department of Ophthalmology, CWZ, Nijmegen.

Literatuur

- Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS en 15 andere auteurs. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2231-9.
- Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA en 29 andere auteurs. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2240-8.
- Cideciyan AV, Jacobson SG. Leber congenital amaurosis (LCA): potential for improvement of vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60: 1680-95.
- Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Exp Eye Res.* 2019; 189: 107834.

Aangeboren vaatafwijking

(Congenital vascular disorder)

Aangeboren vaatafwijkingen bestaan uit een reeks verschillende aandoeningen, waarbij twee hoofdgroepen voorkomen, te weten de vaatgezwollen en de vaatmisvormingen. Beide treden op bij of kort na de geboorte. Een vaatgezwel wordt ook wel hemangioom genoemd. De term is afgeleid van de Griekse woorden *haima* ('bloed') en *angeion* ('vat') met -oom als een achtervoegsel dat een gezwel aanduidt. Het hemangioom komt bij ongeveer tien procent van de pasgeborenen voor. Vaatmisvormingen zijn onregelmatige netwerken van lymfe- of bloedvaten van een verschillend kaliber. Ze zijn al bij de geboorte als een rode, deels verheven verkleuring van de huid aanwezig. De meeste hemangiomen kennen een rustig beloop en passen beter bij een zogenaamd hamartoom (een teveel aan weefsel op een bepaalde plek) dan bij een echt gezwel dat blijft groeien. Alleen in ernstige gevallen is behandeling nodig, historisch gezien vaak met beperkt succes. In 2008 meldden de Franse kinderdermatoloog Christine Léauté-Labrèze en collega's dat de bètablokker propranolol al binnen enkele weken tot een opmerkelijke verkleining van het hemangioom bij jonge kinderen leidde. Zij hadden dit bij toeval ontdekt toen een kind met een hemangioom dit medicament toegediend kreeg voor een hartaandoening. In vervolgstudies werd de optimale dosis vastgesteld. Er bleken wel enkele bijwerkingen te bestaan. Toch is propranolol een duidelijke verbetering vergeleken met de tot dan bestaande behandelingsopties en momenteel de eerste keus bij de behandeling. Bij het werkingsmechanisme spelen een samentrekking van bloedvaatjes, een blokkade van vaatgroei-bevorderende factoren en het opwekken van celdood van de bekle-

dende endotheelcellen (cellen aan de binnenkant van de bloedvaten) een rol.

De indeling van de aangeboren vaatafwijkingen in twee hoofdgroepen, en in verscheidene types, is afkomstig van de Amerikaanse plastisch chirurg John Mulliken en Julie Glowacki, die er in 1982 over publiceerden. Het hemangioom bestaat uit twee types, het zeldzame congenitale type, dat reeds bij de geboorte aanwezig is, en het gebruikelijke infantiele type, dat kort na de geboorte verschijnt. De vaatmisvormingen bestaan uit het lymfevattype, het capillaire type (de wijnvlek), het veneuze (aderlijke) type en het arterioveneuze type (verbinding tussen aderlijke en slagaderlijke vaten). Een oorzaak voor deze vaatafwijkingen is niet bekend; in een enkel geval van een vaatmisvorming is een genetische afwijking gevonden. De afwijkingen komen vaak voor aan de huid en/of slijmvliesen en nogal eens in het hoofdhalsgebied. Hemangiomen groeien aanvankelijk, maar na enige tijd stagneert de groei en verdwijnt de afwijking spontaan in de helft van de gevallen binnen vijf jaar. Het hemangioom is veelal rood, hobbelig en verheven en doorgaans enige centimeters groot (Figuur). Er komen echter ook grotere hemangiomen voor, die kunnen ulcereren (verzweren) of aangrenzende structuren kunnen bedreigen, vaak leidend tot functionele beperkingen (aan oog of ademwegen). Ook kan de patiënt lijden onder de psychologische belasting van een uiterlijke ontsiering. In een klein deel van deze gevallen is behandeling nodig, medicamenteus (bij voorkeur propranolol als tablet en/of crème voor plaatselijke toediening), met een laser en/of chirurgisch.

SUMMARY

Vascular anomalies are a heterogeneous group of congenital blood vessel disorders more informally referred to as birthmarks or port-wine stains. These include vascular tumors and vascular malformations. Hemangiomas are the most common vascular tumors. They often regress spontaneously, but some may need treatment with propranolol. Lymphatic, capillary, venous, and arteriovenous malformations make up the majority of vascular malformations. Treatment of vascular anomalies is complex and often involves multiple medical disciplines and therapeutic options. Referral to an expert team for vascular anomalies is recommended when considering therapy for problematic hemangiomas and vascular malformations.

In tegenstelling tot een hemangioom vertoont een vaatmisvorming geen spontane genezing, zodat behandeling altijd nodig is omdat de afwijkingen omgevende functionele structuren kunnen beschadigen. De behandeling bestaat uit een combinatie van plaatselijke injecties in de afwijkingen om deze te laten schrompelen door afsluiting van nabijgelegen lymfe- of bloedvaten en/of gedeeltelijke chirurgische excisie. Vaak komt de afwijking na behandeling terug, zodat de patiënt een langdurig behandeltraject moet doormaken. Gezien de verschillende medische aspecten bij deze vaatafwijkingen is de inzet van een multidisciplinair behandelteam vereist.

Commentaar

In 1992 richtte de Nijmeegse kinderchirurg Paul Rieu binnen het Sint Radboud Ziekenhuis een expertisecentrum op voor Hemangiomen en Congenitale Vaatmalformaties Nijmegen (het HECOVAN). Het bestaat uit een gestructureerde samenwerking tussen de vakgebieden huidziekten, (interventie)radiologie, plastische chirurgie, interne geneeskunde, kindergeneeskunde, kinderchirurgie en mond-kaak-aangezichtschirurgie. Het is inmiddels erkend als expertisecentrum door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en aangesloten op internati-

onale netwerken. Het centrum, dat voorgezeten wordt door de huidarts Carine van der Vleuten, verzorgt behalve de diagnostiek en behandeling ook het onderwijs en het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van aangeboren vaatafwijkingen.

Behalve aan het onderzoek naar hemangiomen en vaatmisvormingen draagt de interventieradiologie bij aan de diagnostiek en behandeling van lymfevatlekkage, een zeldzame vaataandoening die kan leiden tot een forse vochtophoping in lichaamsholtes. De Amerikaanse interventieradioloog Maxim Itkin ontwikkelde onlangs een techniek waarmee het lek met geavanceerde beeldvorming kon worden opgespoord en vervolgens met lijm gedicht. Deze techniek is recent in het Radboudumc door de interventieradioloog en hoogleraar Leo Schultze Kool en de kinderradioloog Willemijn Klein met succes op twintig patiënten toegepast.

Historische aspecten

Vanaf de jaren dertig tot de jaren vijftig behandelde men een hemangioom van de huid met een lage dosis ioniserende straling. De behandeling werd gestopt toen bleek dat zij late gevolgen had zoals verdunning en bruine ver-



Klinisch beeld van een aardbeivormig hemangioom van de hoofdhuid.

Bron: Wikimedia Commons.

Clinical aspect of a strawberry-like hemangioma on the scalp.

Source: Wikimedia Commons.

kleuring van de huid. Daarna paste men voornamelijk een afwachtend beleid toe om de hemangiomen de tijd te geven om spontaan te verdwijnen. Een klein deel van de hemangiomen had echter behandeling nodig. Vanaf de jaren zestig gebruikte men corticosteroïden als medicatie met een redelijk, maar vaak niet optimaal resultaat. Soms was chirurgisch ingrijpen noodzakelijk om een bloeding te stelpen of een snelle groei te beteugelen. In de jaren tachtig en negentig kwamen op veel plaatsen multidisciplinaire behandelteams van de grond. Eind jaren tachtig ontwikkelde men de lasertherapie verder, met name voor oppervlakkige hemangiomen. Kort daarna werd de bloedvatgroeiremmer alfa-interferon toegepast, maar de behandeling hiermee is langdurig en slechts in ongeveer de helft van de gevallen effectief. De introductie van propranolol in 2008 was dus een uitkomst bij de behandeling van het hemangioom.

Literatuur

- Mulliken J, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69: 412-22.
- Léauté-Labrèze C, Roque ED de la, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl Med J.* 2008; 358: 2649-51.
- Richter GT, Friedman AB. Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. *Int J Pediatr.* 2012; 2012: 645678.
- Goity LD, Itkin M, Nadolski G. An algorithmic approach to minimally invasive management of nontraumatic chylothorax. *Semin Intervent Radiol.* 2020; 37: 269-73.
- Bouwman FCM, Botden SMBI, Verhoeven BH, Schultze Kool LJ, Vleuten CJM van der, Blaauw I de, Klein WM. Treatment outcomes of embolization for peripheral arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2020; 11: 1801-9.
- Schaik van CJ, Janssen JJ, Loo te MWM, Schultze Kool LJ, Klein WM. Stoornissen in het centrale lymfestelsel – beeldvormend onderzoek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2022; 166: D6190.

Bloederziekte

(Hemophilia)

Bloederziekte of hemofilie (van het Griekse *haima*, 'bloed' en *philia*, 'vriendschap') is bij het algemene publiek bekend omdat de hierbij voorkomende bloedingsneiging als griezelig wordt ervaren én omdat de ziekte vroeger bij een aantal Europese koningshuizen voorkwam. Het betreft een betrekkelijk zeldzame erfelijke ziekte die bij ongeveer één op de tienduizend personen voorkomt. Door een gendefect ontbreekt een stollingsfactor in het bloed, waardoor het niet goed kan stollen. Aanvankelijk behandelde men de patiënten met het geven van bloedtransfusies en later met het toedienen van menselijke stollingsmiddelen. Eind vorige eeuw begon men, eerst bij muizen, met het ontwikkelen van gentherapie om daarmee de ziekteoorzaak te kunnen behandelen. Het duurde echter tot 2011 voordat hiermee de eerste successen konden worden geboekt door een groep onder leiding van de Engelse hematoloog Amit Nathwani van het *St Jude Children's Research Hospital* van het *University College* in Londen. De introductie van een normaal *factor VIII* of *IX*-gen resulteerde in een stabiele productie van de betreffende stollingsfactor en het grotendeels verdwijnen van de spontane bloedingen over een periode van tenminste zeven jaar. Ook in Nederland wordt deze gentherapie sinds kort toegepast, onder meer in het ErasmusUMC te Rotterdam.

Er bestaan twee types bloederziekte, type A, dat in tachtig procent van de gevallen voorkomt, en type B, in de overige twintig procent. Bij type A is de productie van factor VIII (ook wel anti-hemofiliefactor genoemd) onvolgende, bij type B schiet de productie van factor IX (ook wel Christmas-factor genoemd omdat de betreffende

patiënt Christmas heette) tekort. De aanmaak van deze factoren wordt aangestuurd door twee verschillende genen die op het X-chromosoom liggen. Het gendefect dat de ziekte veroorzaakt ontstaat meestal door een mutatie. De overerving hiervan is recessief, zodat de ziekte vrijwel uitsluitend bij het mannelijke geslacht voorkomt. De mate waarin het gendefect tot uiting komt is verschillend, zodat er een lichte, matige en ernstige vorm van bloederziekte bestaat. Bij de milde vorm treden bloedingen alleen op na een ernstig ongeval of een operatie, bij de matige vorm na een duidelijke maar minder in het oog springende aanleiding, en bij de ernstige vorm min of meer spontaan al vanaf de vroege kinderleeftijd. De diagnose wordt bevestigd door laboratoriumonderzoek van een bloedmonster. Een patiënt met bloederziekte blijft lang doorbloeden met als gevolg bloedverlies of inwendige bloedingen die zich als blauwe plekken kunnen voordoen. Hierdoor kan bloedarmoede ontstaan. Steeds terugkerende bloedingen in en rond de gewrichten (Figuur) of in de weke delen kunnen tot langdurige pijn en invaliditeit leiden; een hersenbloeding kan dodelijk zijn. Om deze redenen hadden patiënten met de ernstige vorm van bloederziekte vroeger een beperkte levensverwachting. Een aanzienlijk deel van hen overleed al voor het bereiken van de volwassen leeftijd.

Commentaar

Nadat in de jaren dertig door de Amerikaanse artsen Arthur J. Patek jr. (1868-1950) en F.H.L. Taylor van *Harvard University* in Boston was ontdekt dat bloederziekte met een uit bloedplasma afkomstig eiwit bestreden kon

SUMMARY

Hemophilias A and B are X chromosome-linked bleeding disorders, respectively caused by mutations in the *factor VIII* and *factor IX* genes, and with a prevalence of 1 in 5,000 and 1 in 30,000 male live births. The diagnosis of hemophilia A or B is confirmed by the identification of a low level of the specific factor using laboratory assays. Affected individuals have a lifelong bleeding tendency, caused by the failure of secondary hemostasis, with the degree of severity being proportional to the degree of reduction of the specific coagulation factor. Patients with mild hemophilia rarely have unprovoked hemorrhages and usually experience bleeding only after trauma or surgery. In contrast, patients with severe hemophilia develop spontaneous hemorrhages from early infancy, particularly within joints and muscles. Recurrent hemarthroses and soft-tissue hematomas lead to severe arthropathy, joint contractures, and pseudotumors, resulting in chronic pain and disability. In the 1970s and 1980s, plasma-derived and recombinant products revolutionized the treatment of hemophilia through the widespread adoption of home treatment and prophylaxis regimens. These dramatically improved the quality of life and life expectancy of patients with hemophilia during the past decades. Recently, gene therapy proved able to cure patients with hemophilia by establishing continuous endogenous expression of factor VIII or factor IX following transfer of a functional gene.

worden volgde behandeling met verse bloedproducten. Helaas leverden deze te weinig factor VIII en factor IX op voor een adequate behandeling van patiënten. De Amerikaanse fysiologe Judith Graham Pool (1919-1975) vond bij toeval dat wanneer ingevroren bloedplasma in de koelkast ontdooid werd, er een neerslag ontstond (cryoprecipitaat) dat rijk was aan factor VIII. Bij hogere temperatuur loste dit weer op, en was in die vorm geschikt voor behandelingsdoeleinden. Later werd dit factor VIII verder gezuiverd en geconcentreerd, zodat het in een klein volume toegediend kon worden. Hiermee werd thuisbehandeling van hemofilie A in de jaren zestig voor het eerst mogelijk. Vanaf 1975 werd dit ook mogelijk voor factor IX voor patiënten met hemofilie B.

Kort daarna gebruikten de Zweedse onderzoekers Inga Marie Nilsson (1923-1999) en Åke Ahlberg uit Malmö deze

preparaten als profylaxe om bloedingen te voorkomen. Een grote tegenslag voor de behandeling met menselijke stollingsmiddelen was de infectie van bloed- en bloedproducten met HIV en hepatitis C, afkomstig van besmette bloeddonoren, in de jaren tachtig. Dit leidde tot een aanzienlijke ziektelast en sterfte onder de nietsvermoedende patiënten met bloederziekte, te meer omdat de besmette producten nog jarenlang tegen beter weten in op de markt werden gebracht. Sinds dit schandaal worden deze producten aan strenge veiligheidsmaatregelen onderworpen, waardoor het gebruik ervan veilig is geworden. Kort daarna kwamen zuivere preparaten beschikbaar doordat men de genen voor de betreffende stollingsfactoren gekloneerd had. Deze veilige preparaten kwamen in westerse landen breed beschikbaar, maar slechts beperkt in ontwikkelingslanden. Wel bleek dat de ingespoten factoren (stollingseiwitten) een afweerreactie



Sterk gezwollen rechterknie door herhaalde bloedingen in en rond het gewricht. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

Markedly swollen right knee due to repeated hemorrhage in and adjacent to the joint. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 3.0 Unported — CC BY-SA 3.0.

konden oproepen, waardoor het effect ervan op den duur afnam. Met moderne gentherapie in aantocht lijkt dit probleem binnen afzienbare tijd verholpen te zijn en kan de patiënt dan de benodigde stollingsfactoren voortaan zelf aanmaken. De kwaliteit van leven van de patiënten met bloederziekte zal hierdoor sterk verbeteren.

Historische aspecten

Al in de tweede eeuw v.Chr. vermeldde de Babylonische Talmoed dat mannelijke Joodse baby's niet besneden moesten worden indien twee broertjes daarvoor aan een dodelijke bloeding na dit ritueel waren overleden. De Arabische arts Albucasis beschreef in de twaalfde eeuw een familie waarvan de mannelijke telgen na een triviaal letsel aan een bloeding waren overleden. In 1813 publiceerde de Amerikaanse arts John Conrad Otto (1774-1844) uit Philadelphia een geval van bloederziekte. Hij vermeldde daarbij de geslachtsgebonden overerving en het voortijdig overlijden van de patiënt als gevolg van een bloeding. De Duitse arts Christian Friedrich Nasse (1778-1851) van de *Rhein-Universität* in Bonn stelde in 1820 vast dat de ziekte uitsluitend door vrouwelijke draagsters aan hun mannelijk nageslacht werd doorgegeven. De term 'hemophilia' is afkomstig uit een publicatie van de Zwitserse geneeskundestudent Friedrich Hopff uit Zürich in 1828. Koningin Victoria van Engeland, die regeerde van 1837 tot 1901, was draagster van hemofilie B. Zij gaf het afwijkende gen door aan haar zoon Leopold (1853-1884), die op eenendertigjarige leeftijd ten val kwam en aan een hersenbloeding overleed, en via haar dochters en kleindochters aan de Duitse, Russische en Spaanse koningshuizen. De meest bekende lijder aan bloederziekte was de laatste *tsarevitsj* Alexej (1904-1918). Zijn moeder Alexandra riep de hulp van de monnik Raspoetin in als gebedsgenezer, met als gevolg allerlei intriges aan het Russische hof.

Literatuur

- Franchini M, Mannucci PM. The History of Hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 571-76.
- Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 1: 1-8.
- Perrin GQ, Herzog RW, Markusic DM. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood* 2019; 133: 407-14.

Genderincongruentie

(Gender incongruence)

Sinds de tweede feministische golf van de jaren zeventig van de vorige eeuw heeft het onderscheid tussen sekse en gender breed ingang gevonden. Het begrip sekse verwijst naar lichamelijke kenmerken, naar het biologisch man of vrouw zijn. Het is een zowel medisch-wetenschappelijke als juridisch onderbouwde categorisering. Gender verwijst naar de sociale, culturele en psychologische kenmerken, die aan sekse, of geslacht, worden toegekend. Een persoon ervaart haar of zijn genderidentiteit volgens cultureel bepaalde normen over mannelijkheid, vrouwelijkheid, of een grote variatie hier tussenin, ook wel het regenboogspectrum genoemd (Figuur). De betrokkene wil dan als respectievelijk 'hij', 'zij' of 'hen/hun' worden aangeduid.

Ongeveer vier procent van de Nederlandse bevolking identificeert zich niet of niet helemaal met de sekse bij geboorte en ongeveer een half procent vindt lichamelijke aanpassing noodzakelijk voor een betere kwaliteit van leven. Men spreekt van genderincongruentie indien de sekse bij geboorte en de ervaren genderidentiteit niet op een lijn liggen. Die genderidentiteit kan binair zijn en is dan tegenovergesteld aan de sekse bij de geboorte. De genderidentiteit kan ook een andere positie tussen deze gender-tweedeling innemen (non-binair). In de recent verschenen ICD-11 wordt in plaats van de DSM-5 term genderdysforie uit 2013, de term genderincongruentie gehanteerd, zodat er een verdere depathologisering plaatsvindt. Het gaat om gezonde mensen. Genderincongruentie gaat niet per se gepaard met psychisch lijden en er is ook niet noodzakelijkerwijs sprake van een wens tot een lichamelijke transitie. Er bestaat een duidelijke toename in het aantal

transmannen en -vrouwen, en in de zorgvraag, vooral van adolescenten met een bij de geboorte vrouwelijke sekse. Sinds 2017 is het aandeel van de zorgvraag wijzigingen van vrouw naar man groter dan andersom (vijfenvijftig procent versus vijfenveertig procent).

De oorzaak voor genderincongruentie is niet bekend. Mogelijk zijn zowel biologische als psychosociale factoren van invloed. De groep die genderincongruentie ervaart zonder onvrede met het lichaam en zonder behandelwens is in Nederland groter dan de groep die wel onvrede ervaart en een behandelwens uitspreekt. Deze laatste groep vertoont psychische klachten, zoals neerslachtigheid, suïcidegedachten en -pogingen, angst, verwarring en lusteloosheid. In een klein deel van de gevallen is tevens sprake van een autismespectrumstoornis. Gender-incongruente mensen hoeven geen behandelwens te hebben. Soms is erkenning van iemands identiteit voldoende en hoeft de standaard lineaire behandeling van diagnose, begeleiding, tot hormonen en vervolgens chirurgische procedures niet te volgen. Het is van groot belang dat hulpverleners de individueel unieke paden, die personen willen bewandelen, erkennen en die behandelwensen volgen. De behandelwensen kunnen sterk uiteenlopen. In onderzoek naar ervaringen en behoeften van transgenders die in zorg zijn heeft hormoonbehandeling en psychologische zorg prioriteit. De helft van de transvrouwen en ongeveer een kwart van de transmannen wil genitale chirurgie, niet altijd volgens de klassieke m/v secundaire genitale geslachtskenmerken. In Nederland worden sinds 1975 na verwijzing van de huisarts naar een

SUMMARY

Transgender individuals display incongruence between their assigned birth sex and their current gender identity, and may identify as male, female or elsewhere on the gender spectrum. Gender dysphoria (non-conformity) describes an individual whose gender identity, role, or expression are not typical for individuals in a given assigned sex category. In the last decades, the psychological risks and outcomes of transgender and nonconforming adolescents are being more widely recognized. There is increasing evidence that social and medical gender transition reduces gender dysphoria, defined as distress that accompanies the incongruence between one's birth sex and identified gender. Education about this issue during medical training is important to improve its diagnosis and management.

specialistisch centrum door de ziektekostenverzekeraar de kosten vergoed onder de voorwaarde dat de behandeling volgens de internationale richtlijn van de *World Professional Association of Transgender Health* wordt uitgevoerd. Deze behandeling bestaat uit een psychologisch/psychiatrisch voortraject, een hormonale behandeling gevolgd door geslachtsaanpassende chirurgie. Sommige hormoonbehandelingen, borstvergroting en ontharing leveren vergoedingsproblemen op, ook al verminderen vaak de psychische klachten en treedt een verbeterde kwaliteit van leven op. Sinds de wetswijziging in Nederland in 2014 is geen rechter meer nodig om een juridische geslachtsaanpassing van de geboortecte te verrichten. Een deskundigheidsverklaring van een speciaal daartoe opgeleide zorgverlener is voldoende.

Commentaar

Al in 1975 werd het Kennis- en Zorgcentrum Genderdysforie ('Genderpoli') aan het VU Medisch Centrum opgericht. Het heeft een duidelijke voortrekkersrol vervuld en een gezaghebbende positie opgebouwd. Zo was dit het eerste centrum waar transjongeren hormonale remmers toegediend kregen om de onomkeerbare gevolgen van de

puberteit uit te stellen tot duidelijk was of een overgang naar een ander geslacht moest plaatsvinden. De Amsterdamse hoogleraar Psychiatrie Peggy Cohen-Kettenis was voorzitter van de werkgroep van de *American Psychiatric Association over Sexual and Gender Identity Disorders* bij de voorbereiding van de DSM-5. Het centrum kreeg in de loop van de jaren te maken met oplopende wachtlijsten, waardoor de overheid zich in de afgelopen tien jaar genoodzaakt zag om het Genderteam in het UMC Groningen en daarna het Radboud Expertise Centrum Geslacht en Gender in te stellen. Het laatstgenoemde centrum staat onder leiding van de kinderendocrinoloog en in 2021 benoemde Nijmeegse hoogleraar geslacht en gender, Hedi Claahsen-van der Grinten. Behalve met de transgenderzorg houdt het centrum zich bezig met de zorg voor aangeboren variaties in de geslachtelijke ontwikkeling. Belangrijk is ook de rol die de drie centra spelen bij wetenschappelijk onderzoek en onderwijs aan medische studenten.

Historische aspecten

Uit de medische, historische en algemene literatuur blijkt dat variaties in de menselijke seksualiteit tot voor kort als ziekelijke afwijking (ziekte) werden beschouwd. Al in



De regenboogvlag als teken van de vrijheid bij genderidentificatie. Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution 2.0 Generic — CC BY 2.0.

The rainbow flag as a sign of freedom in gender identification. Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution 2.0 Generic — CC BY 2.0.

de Griekse mythologie bestond het verhaal over Hermaphroditus, een god die veranderde in een tweeslachtig wezen met borsten van een vrouw en een penis met scrotum van een man. In 1886 schreef de Duitse psychiater Richard von Krafft-Ebing (1840-1902) de verhandeling 'Psychopathia sexualis' waarin hij de menselijke seksuele afwijkingen indeelde zoals hermafroditisme. De Duitse arts-seksuoloog Magnus Hirschfeld (1868-1935) was voorvechter van de rechten van homoseksuelen en transgenders en hij richtte in 1919 een *Institut für Sexualwissenschaften* op. Later startte hij een *World League for Sexual Reform*. In het laatste kwart van de twintigste eeuw kreeg hij veel erkenning voor zijn werk, onder meer door de instelling van de *Magnus Hirschfeld Vereinigung* in Duitsland. De eerste transgender vrouw die grote bekendheid verwierf was de Amerikaanse Christine Jorgensen (1920-1989), die zich in 1952-1953 in Denemarken hormonaal en chirurgisch had laten behandelen. In 1967 publiceerde zij haar autobiografie die haar bekendheid nog verder vergrootte.

Literatuur

- Guss C, Shumer D, Katz-Wise SL. Transgender and gender nonconforming adolescent care: psychosocial and medical considerations. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 26: 421-6.
- Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BPC. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. *Int Rev Psychiatr*. 2016; 28: 5-12.
- Hommes MA, Man AO. Genderdysforie. Hoe te handelen bij een complexe presentatie? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018; 162: D2725.
- Kwaliteitsstandaard Transgenderzorg-Somatisch. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2018.
- Toekomstvisie Transgenderzorg, een advies van de Kwartiermaker Transgenderzorg aan Zorgverzekeraar Nederland en het ministerie van VWS, Utrecht mei 2020.
- Wiepjes e.a The Amsterdam cohort of gender dysphoria study (1972-2015): trends in prevalence, treatment, and regrets. *J Sex Med*. 2018; 15: 582-90.
- Ozer M. Genderincongruentie in Urogynaecologie. Red Toine Lagro-Janssen, Doreth Teunissen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2020. pp. 525-40.

Cloacale exstrofie

(Cloacal exstrophy)

Zeer zeldzame ziekten zijn moeilijk te herkennen en te behandelen, omdat individuele artsen er vrijwel geen ervaring mee kunnen opdoen. Om dit probleem te onder-
vangen riep de Europese Unie in maart 2017 de *European Reference Networks* (ERN) in het leven. Sindsdien is het mogelijk om online overleg te houden over zeldzame, vaak gecompliceerde aandoeningen en over de diagnose en de behandeling. Op deze wijze kan in bij het netwerk aangesloten ziekenhuizen zeer specialistische kennis en ervaring worden opgebouwd en vastgelegd in gemeenschappelijke databases, onderwijs en opleidingsprogramma's, richtlijnen en onderzoek. Er bestaan momenteel vierentwintig van deze Europese netwerken, waaronder ERN eUROGEN, dat is toegesneden op zeldzame aandoeningen van de urinewegen en de geslachtsorganen, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Meerdere Nederlandse medisch specialisten zijn actief betrokken.

Een zeer zeldzame en complexe aangeboren aandoening is de zogenaamde cloacale exstrofie, die wordt gekenmerkt door ernstige afwijkingen aan de urinewegen, darmen, het bekken en de geslachtsorganen (Figuur). Er is sprake van een complex buikwanddefect met een navelbreuk waarin darmlussen opgesloten liggen (*omphalocèle*), een open darmgedeelte en urineblaas (exstrofie) en open bekken en een gesloten anus. Deze anatomische situatie, waarbij zowel de darm als de urinewegen en de geslachtsorganen uitmonden in één holte (zoals bij vogels), wordt cloaca genoemd. Bij deze ziekte kunnen zich tevens afwijkingen aan de nieren en de wervelkolom voordoen.

De oorzaak is nog niet opgehelderd. Bij enkele gevallen zijn genetische afwijkingen vastgesteld. Aangenomen wordt dat de misvorming in een vroege fase van de embryonale ontwikkeling ontstaat door een groeistoornis in het mesoderm, de embryonale cellenlaag die tussen het ectoderm en het endoderm ligt. In Nijmegen wordt onderzoek naar de oorzaken van aangeboren aandoeningen gedaan in het kader van de Radboudumc AGORA data- en biobank (AGORA staat voor Aetiologisch Onderzoek naar Genetische en Omgevings Risicofactoren voor Aandoeningen bij kinderen).

In een reeks van twintig gevallen die in de periode 1974 tot 2014 in het Radboudumc werden behandeld, overleden zes patiëntjes gedurende het eerste levensjaar. Belangrijke medische aandachtspunten in de eerste levensmaanden zijn een tijdige chirurgische sluiting van de open darmgedeelten, de urineblaas, het bekken en de navelbreuk, met behoud van voldoende darm lengte. Daarnaast is het noodzakelijk een speciaal voedingsbeleid in te stellen. Bij de meeste patiëntjes moet een kunstmatige opening van de darm en de urinewegen in de buikwand (stoma) worden aangelegd. De onvolledig aangelegde urineblaas kan later door een vrij geprepareerde darmlis (de zogenaamde Bricker-procedure) worden vervangen. De patiëntjes blijven echter meestal incontinent voor urine en ontlasting. Tevens is een chirurgische reconstructie van de urinebuis (urethra) en van de uitwendige geslachtsorganen noodzakelijk. Vroeger werd ook bij jongens met cloacale exstrofie een vrouwelijk uitwendig geslachtsorgaan aangelegd, omdat het toen chirurgisch-

SUMMARY

Cloacal exstrophy is a rare and severe congenital malformation that presents as a complex abdominal wall defect thought to arise from a mesodermal abnormality. Anatomically, its main components are omphalocele, bowel, urine bladder and pelvis exstrophy and imperforate anus. Other associated malformations include renal abnormalities and spine defects. Survival rates now approach one hundred percent as a result of improved understanding of underlying abnormalities and advances in neonatal care, pediatric anesthesia, intensive care and surgical techniques. Important principles of initial management include early closure of exstrophy, preservation of intestinal length, and proper nutritional support. The achievement of urinary and fecal incontinence remains a challenge. Long-term outcome involves new insights of gender identity, function, and psychosocial development of these patients.

technisch niet goed mogelijk was om een mannelijk uitwendig geslachtsorgaan te construeren. Verbetering van deze technieken in de afgelopen jaren heeft meer mogelijkheden gecreëerd. Bovendien wordt tegenwoordig een groot belang gehecht aan de genderkwestie, waarbij een individu uiteindelijk zelf zijn of haar geslacht bepaalt en niet de arts. Een goede psychosociale begeleiding vanuit een multidisciplinair team is dan ook heel belangrijk voor de verdere ontwikkeling van het kind.

Commentaar

Ten behoeve van de chirurgische reconstructie van een anatomische misvorming waarbij sprake is van een weefseltekort, zoals een open plasbuis (urethra), darmen of urineblaas, wordt tegenwoordig onderzoek gedaan naar zogenaamde *tissue engineering*-technieken. Er wordt gebruik gemaakt van buiten het lichaam bereid weefselmateriaal, zoals collageen tussenstof in de passende anatomische vorm. Zo'n preparaat wordt vervolgens chirurgisch ingebracht, zodat de passende cellen van de patiënt hierin kunnen groeien en er een zo natuurlijk mogelijke anatomische situatie ontstaat.

De Nijmeegse hoogleraar kinderurologie Wout Feitz was enkele jaren voortrekker van een Europees consortium over regeneratieve geneeskunde en *tissue engineering* voor aangeboren aandoeningen. Hij verricht in dit kader ook dierexperimenteel wetenschappelijk onderzoek. Momenteel is hij de coördinator van ERN eUROGEN.

Historische aspecten

Begin jaren negentig maakte de journaliste Ria Bremer een aangrijpende televisiedocumentaire over een patiënte met cloacale exstrofie, van wie zij de levensgeschiedenis volgde tot jongvolwassen leeftijd. Het bleek dat de patiënt, die genetisch mannelijk was, bij het bereiken van de puberteit de duidelijke wens uitsprak om als man door het leven te gaan. Zijn uitwendige geslachtsorganen hadden echter in zijn vroege jeugd door een chirurgische behandeling een vrouwelijk aanzien gekregen.

De documentaire geeft een heel goed beeld van alle lichamelijke en psychosociale problemen die de patiënt moest doormaken alvorens een voor hem acceptabele situatie te bereiken. De documentaire kan in het Museum voor Anatomie en Pathologie van het Radboudumc worden bekeken.



Klinisch aspect van cloacale exstrofie met uitgebreide afwijkingen bij een pasgebore.
Bron: Wikimedia Commons. <https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>.
Clinical aspect of cloacal exstrophy showing extensive abnormalities in a neonate. Source: Wikimedia Commons. <https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>.

Literatuur

- Feldkamp ML, Botto LD, Amar E en 18 andere auteurs. Cloacal exstrophy: an epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Review. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011; 157C: 333-43.
- Vliet van R, Roelofs LAJ, Rassouli-Kirchmeier R, Gier de RPE, Claahsen-van der Grinten HL, Verhaak C, Hosman AJ, Beerendonk CCM, Lindert van EJ, Willemsen MAAP, Wijnen MHWA, Feitz WFJ, Blaauw de I. Clinical outcome of cloacal exstrophy, current status, and a change in surgical management. Eur J Pediatr Surg. 2015; 25: 87-93.
- Versteegden LRM, Jonge de PKJD, IntHout J, Kuppevelt van T, Oosterwijk E, Feitz W, Vries de R, Daamen W. Tissue engineering of the urethra: a systematic review and meta-analysis of pre-clinical and clinical studies. Eur Urol. 2017; 72: 594-606.
- Sloff M, Janke HP, Jonge de P, Tiemessen D, Kortmann D, Mihaila S, Geutjes P, Feitz W, Oosterwijk E. The impact of γ -irradiation and EtO degassing on tissue remodeling of collagen-based hybrid tubular templates. ACS Biomater Sci Eng. 2018; 4: 3282-90.
- Rooij van IALM, Zanden van der LFM, Bongers EMHF en 25 andere auteurs onder wie WFJ Feitz en N Roeleveld (the AGORA study group). AGORA, a data- and biobank for birth defects and childhood cancer. Birth Defects Res A Clin Mol Terat. 2016; 106: 675-84.
- Oomen L, Leijte E, Shilhan DE, Battye M, Members of ERN eUROGEN among whom Feitz WFJ. Rare and complex urology: clinical overview of ERN eUROGEN. Eur Urol. 2022; 81: 204-12.

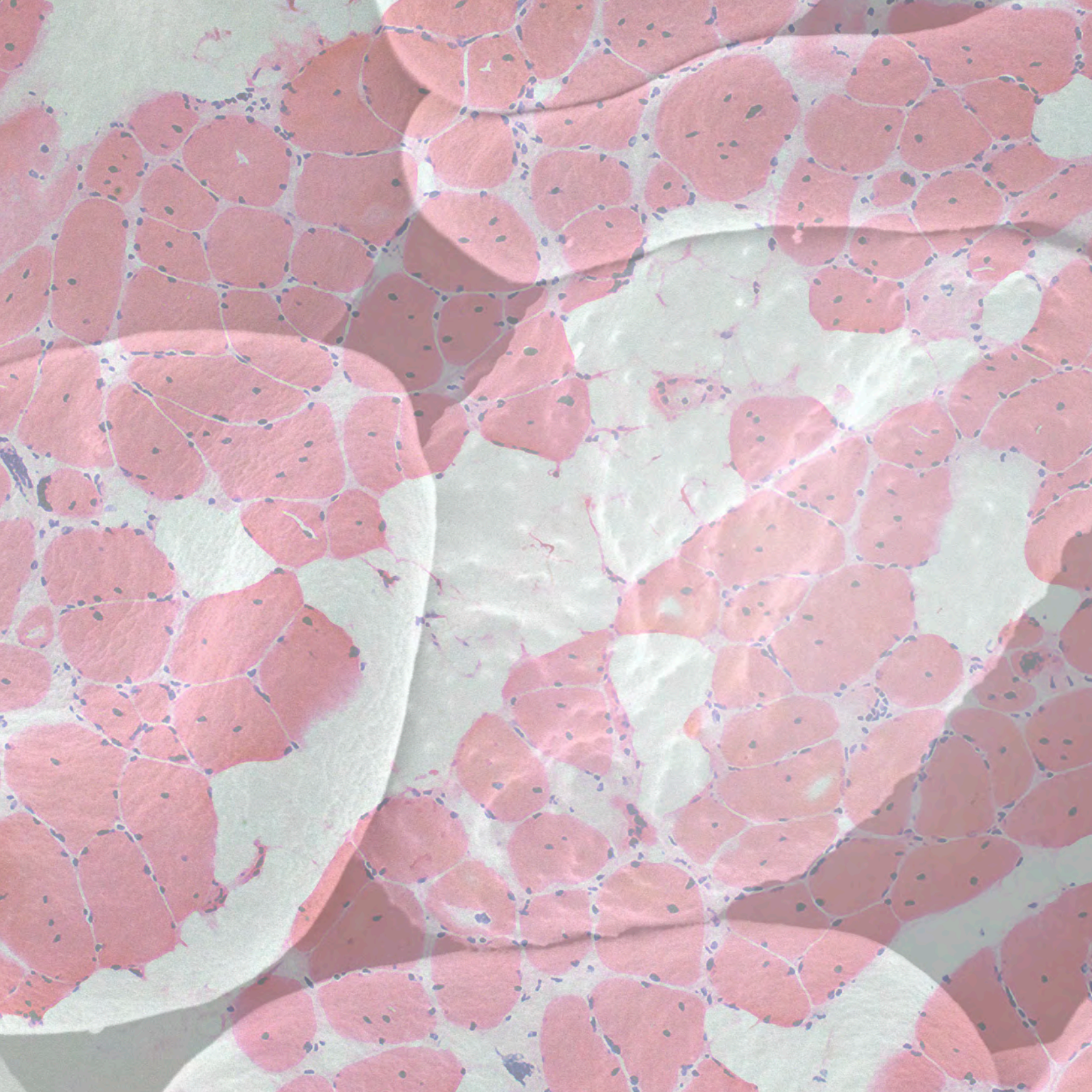


VEROUDERINGSZIEKTEN

**Ziekten ten gevolge van het ouder worden en
het optreden van allerlei celveranderingen.**

AGEING DISEASES

Ageing is accompanied by cellular changes that
may lead to a number of diseases.



Artrose van de heup

(Osteoarthritis of the hip)

Artrose is een aangeboren of verworven degeneratieve aandoening van het gewrichtskraakbeen die in de tijd in ernst toeneemt. Bij lijders aan artrose gaat meer kraakbeen verloren dan er wordt aangemaakt. De aandoening komt vooral voor in de gewrichten van de handen, knieën, heupen, nek en schouders en manifesteert zich bij zowel mannen als vrouwen en meestal op oudere leeftijd (boven de zestig jaar). Artrose is een ziekte met een lange geschiedenis, zoals blijkt uit afwijkingen aan opgegraven menselijke skeletten uit lang vervlogen tijden. Artrose komt ook voor bij honden en katten en is zelfs in het fossiel van een dinosauriër aangetroffen. Nederland telt naar schatting driehonderdduizend personen die lijden aan artrose van de heup, een cijfer dat almaar groeiende is. Al geruime tijd worden orthopedische ingrepen met succes uitgevoerd.

De belangrijkste orthopedische ingreep bij artrose van de heup is de zogenaamde totale heupartroplastiek (Figuur), waarbij zowel de heupkom als de dijbeenkop en -hals vervangen worden door een prothese. In 1962 kwam de Engelse orthopedisch chirurg Sir John Charnley (1911-1982) met drie verbeteringen van de operatietechniek: een methode om de wrijving tussen kunstkop en -kom te minimaliseren, het gebruik van acrylcement om de prothese aan het bot te fixeren en de toepassing van hogedichtheidpolyethyleen als ondersteunend materiaal. De resultaten van de heupartroplastiek volgens Charnley waren erg goed: negentig procent van de prothesen had een overleving van tien jaar of meer. Charnley, een uitermate kundige en inventieve chirurg, wordt met goede

reden beschouwd als de grondlegger van de moderne heupartroplastiek. De vooraanstaande Amerikaanse orthopedisch chirurg Mark B. Coventry stelde in 1991 dat *'total hip arthroplasty, indeed, might be the orthopaedic operation of the century'*. Wereldwijd en jaarlijks worden inmiddels ruim één miljoen heupimplantaten geplaatst, waarvan in Nederland dertigduizend. Uit na-onderzoek blijkt dat van alle geplaatste heupprothesen na tien jaar ruim 90% nog goed functioneert en na vijftientig jaar 85%.

De oorzaken van artrose zijn meestal niet duidelijk. Risicofactoren voor de zogenaamde primaire artrose zijn langdurige overbelasting van het gewricht, overgewicht en veroudering. Men spreekt van secundaire artrose wanneer deze het gevolg is van een bestaande gewrichtsaandoening, zoals een aangeboren dysplasie van de heupkop, afsterven van de kop door een gebrekkige bloedtoevoer, een doorgemaakt letsel of een ontsteking van het gewricht met aantasting van de kop, zoals bij reumatoïde artritis. De precieze ontstaanswijze van artrose is niet opgehelderd. In de volksmond heet artrose 'slijtage van het gewricht', maar eigenlijk zijn er geen aanwijzingen voor een echt slijtageproces.

Artrosepatiënten klagen over pijn bij het bewegen van het gewricht, stijfheid met bewegingsbeperking en mank lopen. De diagnose wordt bevestigd middels een röntgenfoto waarop een versmalling van de gewrichtsspleet en botwoekeringen aan de botranden te zien zijn. De ernst van de artrose kan worden geobjectiveerd met behulp

SUMMARY

In the sixties, total hip replacement revolutionized the treatment of elderly patients crippled with osteoarthritis, with very good long-term results. At the time, the British orthopedic surgeon Sir John Charnley played an important role by introducing a number of innovations of the operation procedure. Advances in bio-engineering technology have driven the further development of hip prostheses. Nowadays, both cemented and uncemented hips can provide durable fixation. Minimally invasive surgery limits soft-tissue damage and facilitates quicker discharge and rehabilitation. Computer-assisted surgery contributes to reproducible and accurate placement of implants. Further developments in total hip replacement will be primarily driven by the criterion of cost-effectiveness. Surgical revision of loosened hip prostheses is a special problem that requires highly specialized orthopedic procedures including bone transplantation.

van een gestandaardiseerde score, zoals die van Charnley. De behandeling van artrose van de heup is in eerste instantie behoudend, waarbij de pijn met geneesmiddelen wordt bestreden en functiebehoud van het gewricht door fysiotherapie wordt bevorderd. Bij aanhoudende en toenemende klachten komt de patiënt, zeker als deze op leeftijd is, in aanmerking voor een totale heupvervanging. De eerste totale heupvervanging in Nederland werd in 1967 in Nijmegen verricht door de eerste hoogleraar orthopedie aldaar, Goffredo San Giorgi (1910-1969).

Commentaar

Ook na de door Charnley gepropageerde vernieuwing van de operatietechniek stond de innovatie niet stil. In het Engelse Exeter ontwikkelde de orthopedisch chirurg Robin Ling samen met de bio-ingenieur Clive Lee een dubbeltap, gepolijste en kraagloze steelprothese. Een door anderen uitgevoerde modificatie was het weglaten van acrylcement. Ook werden de chirurgische toegangswegen geëxploreerd en onderling vergeleken. Inmiddels past men een minimaal invasieve benadering toe met ondersteuning van digitale hulpapparatuur. Belangrijk voor

een verantwoorde implementatie van een aangepaste techniek is de begeleiding door experimenteel preklinisch wetenschappelijk onderzoek, zoals gepropageerd door de Nijmeegse en later Eindhovense hoogleraar biomechanica Rik Huiskes en door diens opvolger Nico Verdonschot. Gezien het toenemende beslag op de financiële middelen door de gezondheidszorg staat de doelmatigheid van de ingreep steeds meer in de belangstelling.

Bij ongeveer tien procent van de heupvervangingen treedt na verloop van tijd loslating op en is een chirurgische revisie van de prothese noodzakelijk. De belangrijkste oorzaak van loslating is botresorptie (afbraak van het bot) als gevolg van een aseptische ontsteking in het nieuwe gewrichtskapsel. Deze ontsteking ontstaat door een reactie op vreemdlichaamdeeltjes afkomstig van de prothese en/of het cement. Het belangrijkste probleem bij de revisiechirurgie is het botverlies rond de prothesecomponenten. Vanuit de Nijmeegse Kliniek voor Orthopedie onder leiding van de hoogleraar Tom Slooff werd daarom bottransplantatie toegepast, bij voorkeur met behulp van kleine botfragmenten die stevig worden aangedrukt



Anatomisch preparaat van een kop-komprothese uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc. Anatomical specimen of a total hip prosthesis from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc.

volgens de impactietechniek, die samen met de collega's in Exeter was ontwikkeld. Inmiddels is in Nederland een gecentraliseerde botbank, *Bio Implant Services*, opgezet voor een veilige gebruik van menselijke botfragmenten.

Historische aspecten

In 1891 paste de Duitse chirurg Themistocles Glueck (1853-1942) voor het eerst cement toe bij het fixeren van de componenten bij een totale vervanging van het kniegewricht. De Britse chirurg Robert Jones (1857-1933) gebruikte in 1902 een goudbekleding op de ontbrekende delen van een dijbeenkop. Zijn landgenoot en collega Gathorne Girdlestone (1881-1950) voerde in 1923 het chirurgisch wegnemen van dijbeenkop, dijbeenhals en trochanter major (de knobbel aan de buitenkant van het dijbeen) in en vulde het defect in met bilspierweefsel. De patiënt was daarna pijnvrij, maar moest zich wel redden met een sterk verkort been. In latere jaren kwamen allerlei verschillende prothesematerialen in zwang, zoals een kop

en kom van vitallium (een metaallegering), acrylcement, een plastic kom en een cobalt-chroom-molybdeen kop. Een redelijk succesvolle metaal-op-metaalprothese werd medio jaren zestig ontwikkeld door de Engelse orthopedische chirurgen George Kenneth McKee (1906-1991) en John Watson-Farrar (1926-1999).

Literatuur

- Charnley J. Arthroplasty of the hip: a new operation. *Lancet*. 1961; 1: 1129-32.
- Slooff TJJH. De totale heuprevisie en het bottransplantaat. Afscheidsrede Katholieke Universiteit Nijmegen 1997.
- Meulen MCH van der, Huiskes R. Why mechanobiology? A survey article. *J Biomech*. 2002; 35: 401-14.
- Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*. 2007; 370: 1508-19.
- Markatos K, Savvidou OD, Foteinou A, et al. Hallmarks in the history and development of total hip arthroplasty. *Surg Innov*. 2020; 27: 691-4.

Tandenloosheid

(Edentulous patient)

Door het vaak voorkomen van tandbederf en de bewerkelijkheid van het gebitsonderhoud was het tot ver in de twintigste eeuw niet ongebruikelijk om op jongvolwassen leeftijd alle gebitselementen te laten trekken. De tandeloze persoon kon zich vervolgens meestal redelijk redde met een volledig uitneembare gebitsprothese. Vaak werd wel gebruik gemaakt van kleefmiddelen (pasta's of poeders) om de loszittende prothese op de plaats te houden. Na het trekken van tanden en kiezen slinken de kaken echter, waardoor op de lange termijn de ondersteuning en het houvast van de gebitsprothese steeds verder afneemt. Als gevolg hiervan valt de mond in en gaat de tandeloze patiënt problemen ervaren met eten en praten. Het slinken van het kaakbot vindt met name plaats in de onderkaak (Figuur). Aanvankelijk werd dit opgelost door een sterk geslonken onderkaak chirurgisch op te bouwen met behulp van eigen botweefsel afkomstig uit de bekkenkam van de patiënt. Daarnaast zijn er tandeloze patiënten die ernstige problemen met hun gebitsprothese ervaren, omdat zij een droge mond hebben (te weinig speekselvloed) of kokhalsneigingen krijgen zodra zij de gebitsprothese in de mond doen.

Als alternatieve behandeling introduceerde de Zweed Per-Ingvar Brånemark (1929-2014) in 1966 het gebruik van titanium schroeven, die als een kunstwortel (implantaat) in het kaakbot geplaatst kunnen en waarop een kroon, brug of zelfs gebitsprothese vastgemaakt kan worden. Voor tandeloze patiënten houdt de behandeling in dat twee implantaten in de onderkaak worden geplaatst. Tussen deze implantaten wordt dan een verbindingsstaf

bevestigd waarop het kunstgebit vastgeklikt kan worden. Deze constructie wordt ook wel overkappingsprothese (klikprothese) genoemd. Titanium is een biocompatibel (biologisch goed verdraagbaar) materiaal, waar het kaakbot zeer dicht tegenaan kan groeien. De resultaten van deze ingreep waren gunstig en Brånemark wordt dan ook als de grondlegger van de moderne implantologie beschouwd. Naderhand zijn veel meer tandheelkundige implantaten ontwikkeld en op de markt gebracht. In Groningen (de hoogleraren Boering, Bouma en Van Oort) en Nijmegen (de hoogleraren Freihofer, Kalk en Van Waas) is klinisch vergelijkend onderzoek gedaan tussen een groep patiënten met een overkappingsprothese op twee implantaten en een controlegroep van personen met een conventionele gebitsprothese. Dit onderzoek gaf de meerwaarde van implantaten aan, ook in termen van kosteneffectiviteit. Op grond hiervan besloot de Ziekenfondsraad (het latere College voor Zorgverzekeringen) deze implantaatbehandeling blijvend te vergoeden.

Commentaar

Men kan zich afvragen of een tandeloze persoon met een kunstgebit als patiënt moet worden beschouwd, met andere woorden: is hierbij sprake van ziekte? Het begrip 'ziekte' kan omschreven worden als een verstoring van de gezondheid, een schadelijke fysieke dan wel psychische afwijking of verstoring van de homeostase, ofwel het 'inwendig evenwicht' dat voor het normaal functioneren van lichaam en geest noodzakelijk is. In vergelijking hiermee wordt gezondheid tegenwoordig vaak breder gedefinieerd. Arts en onderzoeker Machteld Huber noemt

SUMMARY

Implant placement has become an important treatment option in dentistry for the rehabilitation of patients who have fully or partially lost their teeth. Nowadays, dental implants can serve as reliable long-life abutments in a wide range of indications. High survival and success rates are reported in optimal conditions. Still, clinical failures are considerable in compromised situations, such as insufficient width, height and bone density of the alveolar ridge. Surface modifications and coating procedures of the implant are promising approaches to these problems of the early process of peri-implant bone formation.

gezondheid het vermogen om zich aan te passen en een eigen regie te voeren in het licht van de fysieke, emotionele en sociale uitdagingen van het leven. Tegen deze achtergrond kan een tandeloze persoon alleen als patiënt worden beschouwd als hij/zij duidelijke klachten ondervindt van de tandenloosheid of de gebitsprothese.

De Nijmeegse hoogleraar in de biomaterialen en experimentele implantologie en parodontologie John Jansen heeft belangrijk wetenschappelijk onderzoek verricht naar de wondgenezing en hechting aan het kaakbot van tandheelkundige en medische implantaten, zowel klinisch als dierexperimenteel. Hij heeft daarbij naar de rol van onder meer de fysisch-chemische eigenschappen van het implantaatoppervlak, groeifactoren en volwassen stamcellen gekeken. Bij zijn onderzoek werkt hij nauw samen met veel internationale partners, ook in China. In 2008 werd Jansen lid van de KNAW.

Historische aspecten

Al in 1634 schreef de Dordtse geneesheer Johan van Beverwijck (1594-1647) in zijn boek *Schat der Gesontheit* dat de tandeloze mond lelijk is en de spraak ontsiert. Hij gaf aan dat het mogelijk was om ivoren tanden te plaatsen na het verlies van natuurlijke elementen. Gezien de

hoge kostprijs van een ivoren prothese konden alleen welgestelde mensen zich deze veroorloven. In de praktijk was zo'n kunstgebit echter vaak te klein of juist te groot, hetgeen met veel klachten gepaard ging. Pas toen Charles Goodyear (1800-1860) in 1851 een prothese wist te maken van ge vulkaniseerd rubber, werd deze door de veel lagere kostprijs voor meer mensen bereikbaar.

Literatuur

- Meijer H, Raghoobar G. Tandheelkundige implantologie. In: Canon van de Tandheelkunde. Onder redactie van AJM Plasschaert, MAJ Eijkman, W Kalk, R de Raat, P van der Stelt. Haarlem: Koninklijke Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde; 2014. pp. 108-9.
- Raat R de. De 'vroege' prothese. In: Canon van de Tandheelkunde. Onder redactie van AJM Plasschaert, MAJ Eijkman, W Kalk, R de Raat, P van der Stelt. Haarlem: Koninklijke Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde; 2014. pp. 16-7.
- Huber M, Knottnerus JA, Green L en 11 andere auteurs. How should we define health? BMJ. 2011; 343: 235-7.
- Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. Clin Oral Implants Res. 2009; 20: suppl 4: 185-206.



Schedel van een tandeloze in vergelijking met een schedel met een gaaf gebit uit het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboudumc. Opvallend is de sterke krimp van de kaken bij de tandeloze.

Skull with total loss of dental elements in comparison with a dentate skull from the Museum for Anatomy and Pathology at the Radboudumc. Note the marked shrinkage of the jaws in the edentate.

Ziekte van Parkinson

(Parkinson disease)

De ziekte van Parkinson is een degeneratieve hersenaandoening, waarbij specifieke groepen zenuwcellen geleidelijk afsterven. Dit resulteert in bepaalde bewegingsstoornissen, maar ook in een breed spectrum aan zogenaamde niet-motorische verschijnselen, zoals cognitieve achteruitgang, incontinentie, depressie of een gestoorde slaap. Parkinson ziet men vooral bij personen ouder dan zestig jaar, hoewel zo'n tien procent van de mensen jonger dan 50 is wanneer de diagnose wordt gesteld. De frequentie neemt duidelijk toe. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de ziekte van Parkinson momenteel de snelst groeiende hersenziekte ter wereld is. Na de ziekte van Alzheimer is de ziekte van Parkinson de vaakst voorkomende van de groep van degeneratieve hersenziekten. Tot het einde van de jaren zestig waren, naast ondersteuning, alleen neurochirurgische behandelingsmogelijkheden voorhanden, met als groot bezwaar dat zij risicovol waren voor de patiënt.

In 1957 toonde de Zweedse hersenonderzoeker Arvid Carlsson (1923-2018) aan dat dopamine een neurotransmitter (signaalstof) in de hersenen is die signalen overdraagt van de ene naar de andere zenuwcel. Hij ontdekte dat het dopaminegehalte in de basale kernen van de grote hersenen, die de bewegingen van het lichaam aansturen, erg hoog was. Door verder dierexperimenteel onderzoek vond hij dat een medicamenteus verlaagd gehalte van dopamine in de basale kernen leidde tot beperking van de controle over bewegingen, zoals bij de ziekte van Parkinson. Dit effect kon ongedaan worden gemaakt door toediening van levodopa (L-dopa), een voorloper van

dopamine. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium bleek L-dopa goed te werken. Nadat het gunstige effect van L-dopa door verdere klinische studies was bevestigd, werd het medicijn in 1969 als behandelingsmethode bij de ziekte van Parkinson geaccepteerd. Het bleek ook zeer kosteneffectief te zijn. Op grond van zijn grensverleggende werk ontving Carlsson in 2000, samen met de Amerikaanse hersenonderzoekers Eric Kandel en Paul Greengard, de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde.

De oorzaak van de ziekte is niet bekend. In sommige gevallen is sprake van een erfelijke factor of blootstelling aan een giftige stof zoals mangaan bij mijnwerkers in Chili. De laatste jaren is er toenemende aandacht voor de rol die giftige stoffen in de leefomgeving spelen. Er bestaan met name veel zorgen over de rol van bestrijdingsmiddelen die worden gebruikt in de landbouw. De ziekte ontstaat door het geleidelijk afsterven van melanine (bruinzwart pigment) bevattende zenuwcellen in twee basale hersenkernen, de zwarte stof (substantia nigra) en de blauwe plek (locus coeruleus). Hierdoor vermindert de aanmaak van met name dopamine.

Klinisch staan in het beginstadium van de ziekte de volgende bewegingsstoornissen op de voorgrond: trillen van hand of handen, arm of armen en/of been of benen in rust (rusttremor), stijfheid van de ledematen (rigiditeit), traagheid in beweging en een verstoorde lichaamshouding en loopgang. Later treden ook stoornissen van hogere hersenfuncties op als aandacht, geheugen en planning.

SUMMARY

Neurological disorders are now the leading cause of disability in the world. Among these disorders, the fastest growing is Parkinson disease (PD), whose growth is surpassing that of Alzheimer disease. It was described first by the English physician James Parkinson in 1817. PD affects mostly individuals in their seventh decade and older, although some 10% is under 50 years of age when the disease manifests itself. Its clinical presentation includes tremor of one or more extremities, body rigidity, gait impairment and postural instability. The cause of PD is unknown, in some cases a genetic factor or a toxic substance such as manganese can be found. There are growing concerns about the causal role played by a variety of environmental toxins, in particular pesticides. A deficiency of dopamine, a neurotransmitter, in the basal nuclei of the cerebrum is responsible for the occurrence of the clinical syndrome. This deficiency can be counteracted by the application of L-dopa, the drug of first choice in the symptomatic treatment of PD patients.

Another treatment mode is deep brain stimulation which is available since the nineties for a selected group of PD patients. Hereby electrodes are inserted by a stereotactic neurosurgical procedure into basal nuclei of the cerebrum and electrically stimulated through a subcutaneously implanted device. The advent of deep brain stimulation has led to improved quality of life for many patients. It is an established treatment, and techniques and devices for implementing this treatment are certain to increase in coming decades.

Verder bestaat er een duidelijk verhoogde kans (twee tot zes keer) op het ontstaan van neerslachtigheid (depressiviteit). De diagnose wordt door de neuroloog op grond van deze klinische verschijnselen gesteld en bevestigd door een gunstige reactie op het medicament L-dopa. Ondanks deze behandeling, die de klachten van de patiënt vaak een tijd lang doet verminderen, leidt de ziekte uiteindelijk tot een ernstige invaliditeit met verlies van zelfredzaamheid.

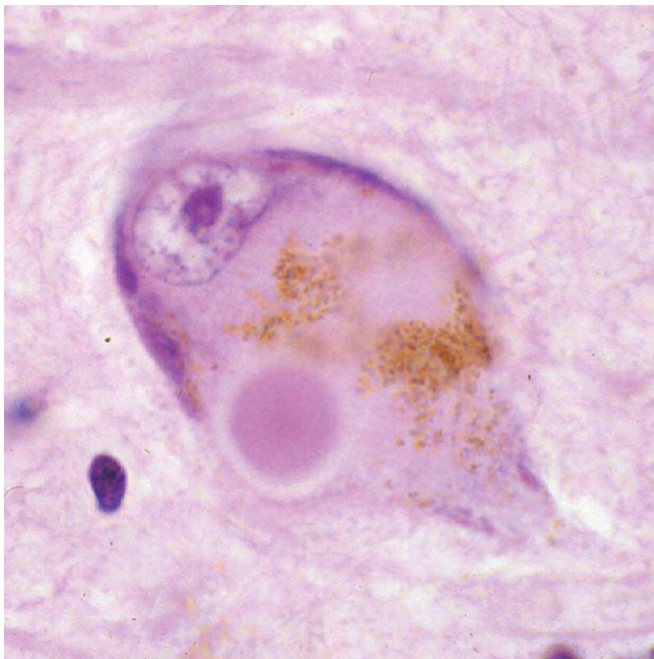
Er bestaan ook andere ziekten die klinisch op de ziekte van Parkinson lijken, zoals vasculair parkinsonisme en Lewy body dementie. Deze worden collectief aangeduid als atypisch parkinsonisme.

Bij obductie ziet men macroscopisch op doorsnede in de basale kernen een verlies van de bruinzwarte en blauwe

verkleuring. Dit correspondeert microscopisch met een duidelijke afname van melanine bevattende zenuwcellen en sterke verkleinde (gedegenereerde) zenuwcellen, waarin zo hier en daar zogenaamde Lewy-insluitlichaampjes voorkomen (Figuur). Lewy-lichaampjes bestaan uit een ophoping van het eiwit alfa-synucleïne dat als een conglomeraat van fijne filamenten is neergeslagen, waarschijnlijk als rest van te gronde gegane zenuwcellen.

Commentaar

Er is inmiddels nog een tweede behandelmethode beschikbaar, de zogenaamde diepe hersenstimulatie, die in 1997 door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* werd goedgekeurd. Dit betreft een neurochirurgische ingreep waarbij een electrode geplaatst wordt in ofwel de bolvormige kern (globus pallidus) ofwel een onder



Microscopisch beeld van een Lewy-lichaampje dat zich te midden van een pigmentophoping bevindt. Bron: Cees de Baat, Radboudumc.

Microscopic aspect of a Lewy-body localized amidst pigment deposition. Source: Cees de Baat, Radboudumc.

de thalamus gelegen kern (nucleus subthalamicus). Het geheel wordt via een draad aangesloten op een onderhuids aangebrachte elektrostimulator, die hoogfrequente elektrische impulsen naar de betreffende hersencellen stuurt. Het doel hiervan is het trillen, de stijfheid en de bewegingsarmoede bij de patiënt te verminderen, hetgeen doorgaans goed lukt. Voortrekkers van deze behandeling waren de Amerikaanse neurochirurgen Mahlon DeLong en Alim Benabid. Helaas biedt ook deze behandeling geen definitieve oplossing, omdat het onderliggende ziekteproces nog altijd voortschrijdt. Om deze reden wordt naarstig gezocht naar nieuwe behandelingen, zoals stamcel- en gentherapie.

De Nijmeegse neuroloog Bas Bloem richtte in 2002 het huidige Expertisecentrum voor Parkinson & Bewegingsstoornissen op en in 2004, samen met collega Marten Munneke, het ParkinsonNet. Dit is een landelijk netwerk voor gestructureerde samenwerking tussen circa 3.500 zorgverleners die gespecialiseerd zijn in het begeleiden en behandelen van parkinsonpatiënten. Bloem werd in 2008 benoemd tot hoogleraar neurologie, in het bijzonder van de bewegingsstoornissen. Zijn onderzoek richt zich vooral op loop- en balansstoornissen en op zorginnovatie, met als doel het ontwikkelen en evalueren van zorg waarbij de patiënt centraal staat. Het innovatieve zorgconcept rond ParkinsonNet wordt wereldwijd gezien als model voor de behandeling van patiënten met een chronische ziekte. Het is inmiddels ook in andere landen geïmplementeerd, zoals

de Verenigde Staten. Bloem werd in 2020 benoemd tot lid van de KNAW. In 2022 verwierf hij de NWO Stevinpremie.

Historische aspecten

In 1817 beschreef de Engelse arts James Parkinson (1755-1824) als eerste vrij uitvoerig de verschijnselen van de ziekte. Hij repte over '*shaking palsy*', waarbij het gevoel van zwakte en het last hebben van trillingen van een of beide handen bij de patiënten opviel. Hij memoreerde dat de ziekte sluipend begon en dat de verschijnselen zich langzaam progressief ontwikkelden. De Franse arts Jean Martin Charcot (1825-1893), die beschouwd wordt als een van de grondleggers van de neurologie, gaf in 1861 Parkinson de erkenning die hij verdiende door de ziekte naar hem te noemen.

Literatuur

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London, Sherwood, 1817.

LeWitt PA, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease:

A look backward and forward. *Neurology*. 2016; 86: S3-S12.

Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, Beer H de, Poot E, Buskens

E, Aarden W, Munneke, namens de Centrale Werkgroep

Multidisciplinaire Richtlijn Parkinson 2006-2010.

Multidisciplinaire Richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010.

Kogan M, McGuire M, Riley J. Deep brain stimulation for

Parkinson disease. *Neurosurg Clin N Am*. 2019; 30: 137-46.

De ziekte van Alzheimer

(Alzheimer disease)

In de jaren tachtig van de vorige eeuw nam de belangstelling voor de ziekte van Alzheimer opvallend toe. De ziekte kwam steeds vaker voor en trof ook bekende personen, die er openlijk voor uitkwamen. Vaak werden zij eerst niet geloofd, zoals de voormalige president van de Verenigde Staten Ronald Reagan overkwam. Van de weeromstuit riep hij daarna het Amerikaanse volk op om financiële middelen in te zetten ter bestrijding van deze verwoestende ziekte en Alzheimer niet langer verborgen te houden voor de buitenwereld. Tezelfdertijd verscheen in de VS een landelijk rapport met richtlijnen over het stellen van de diagnose van Alzheimer. Ten slotte werden wetenschappelijke vorderingen gemaakt. De chemische samenstelling van de neerslagen in de hersenen (bèta amyloïd- en tau-eiwitten), die de ziekte lijken te veroorzaken, werd beschreven en mutaties op de betrokken genen werden in kaart gebracht. Dit alles leidde ertoe dat de ziekte van Alzheimer zowel maatschappelijk, medisch als wetenschappelijk tot prioriteit werd verheven.

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende degeneratieve hersenaandoening. Ze gaat gepaard met toenemend geheugenverlies en met geestelijke en lichamelijke aftakeling. De ziekte komt vooral voor na het vijfenzestigste levensjaar; in twee derde van de gevallen betreft het vrouwen. De oorzaak van de ziekte is niet duidelijk. Wel bestaan er bepaalde genetische risicofactoren, zoals het eiwit apolipoproteïne E (apoE), dat betrokken is bij het transport en de verwerking van cholesterol. In zeldzame gevallen is zelfs sprake van een autosomaal dominant erfelijke vorm van de ziekte van Alzheimer,

waarbij genen betrokken zijn die een rol spelen bij de aanmaak of verwerking van het bèta amyloïd-eiwit. Een hypothese over het ontstaan van de ziekte is de zogenaamde *amyloid-cascade hypothesis*, die in 2004 door de Amerikaanse neuroloog David Selkoe werd geformuleerd. Deze hypothese is jarenlang zeer invloedrijk geweest. Ze legt de nadruk op de ziekelijke ophoping van bèta amyloïd in zogenaamde *plaques* in het hersenweefsel, veroorzaakt door een overproductie en een verminderde afbraak van dit eiwit. Uiteindelijk zou dat leiden tot het uitvallen van zenuwcellen met een verlies aan signaalstoffen. Ook de ophoping van het tau-eiwit in de zenuwcellen in de vorm van kluwens (*tangles*) zou hieraan bijdragen. Er wordt echter om verschillende redenen in toenemende mate getwijfeld aan de amyloïd-cascade als enige oorzaak. De gedachten gaan steeds meer uit naar een combinatie van de amyloïd-cascade met hart- en vaatziekten en vooral hoge bloeddruk, waardoor de doorbloeding in de hersenen wordt aangetast en degeneratie van de hersenen wordt veroorzaakt. Dit laatste wordt wel de vasculaire hypothese genoemd.

De ziekte begint sluimerend met een geleidelijk verlies van het episodische geheugen (het geheugen voor persoonlijke gebeurtenissen, hetgeen als preklinische fase (*mild cognitive impairment*) wordt aangeduid. Er is sprake van dementie wanneer er tevens verlies van oriëntatie in plaats en tijd ontstaat (waarbij de patiënt kan verdwalen) en er moeilijkheden worden ondervonden met taal en begrip. Angst, neerslachtigheid en slaapstoornissen komen eveneens vaak voor. De diagnose ziekte van

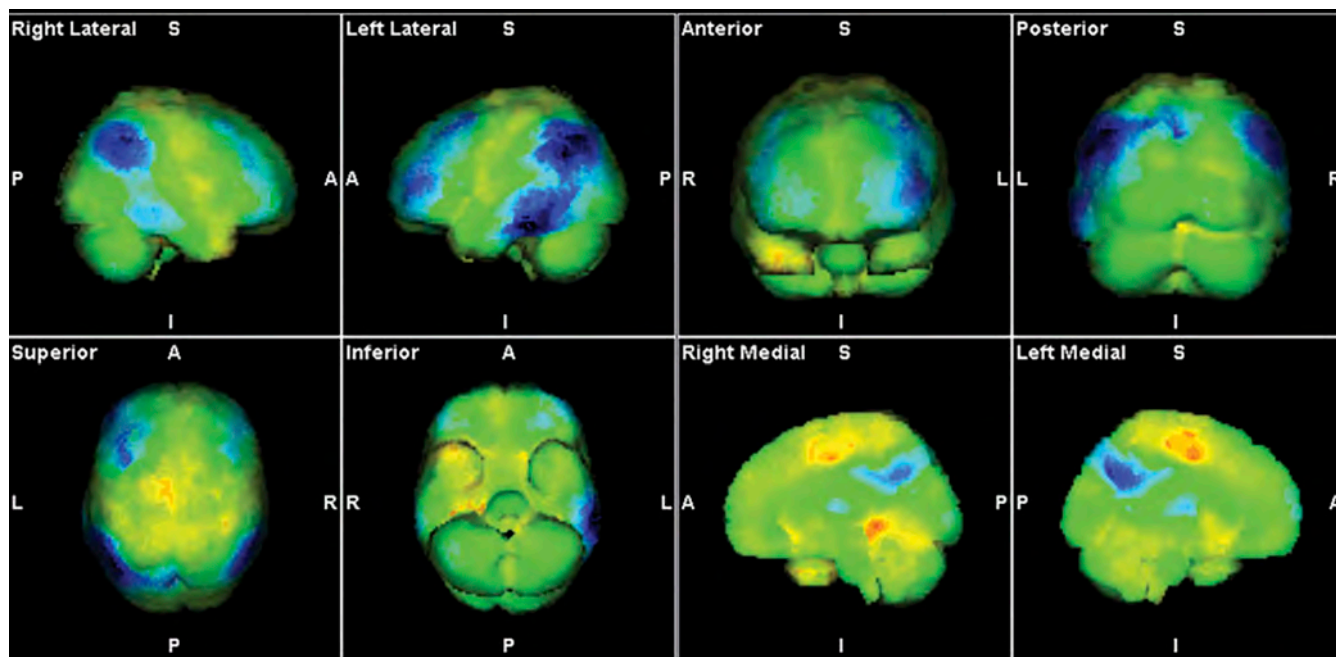
SUMMARY

Alzheimer's disease dementia refers to a particular onset and course of cognitive and functional decline associated with age together with a particular neuropathology. Clinical diagnostic criteria have been developed, and criteria have also been proposed to recognize preclinical stages of the disease. The neuropathological changes were first described by Alois Alzheimer in 1906. In the mid-1980s, social and scientific interest in Alzheimer's disease rapidly increased and a more specific neuropathological definition and classification was developed. Alzheimer's disease is now the most common form of neurodegenerative dementia worldwide. The initial stage of the disease is characterized by a growing inability to store and retrieve memories. Later stages are accompanied by progressive changes in cognition and behavior. Changes in amyloid precursor protein (APP) cleavage and production of the APP fragment beta amyloid along with hyperphosphorylated tau protein aggregation coalesce to cause reduction in synaptic strength, synaptic loss, and neurodegeneration. Currently, metabolic, (cerebro)vascular, and inflammatory changes are considered to be key components of the disease. Symptomatic treatment offers a modest, clinically measurable effect in cognition, but disease-modifying therapies are desperately needed.

Alzheimer wordt gesteld op basis van de klinische verschijnselen, de uitkomst van neuropsychologische tests en de bevindingen op een MRI-scan (tekenen van atrofie van de hippocampus beiderzijds, van de hersenschors en van de witte stof met verlies van verbindingen). Met een PET-scan kunnen bèta-amyloïd-neerslagen worden aangetoond, evenals het glucoseverbruik van de hersenen en hun doorbloeding. Tevens worden gebieden met verminderd metabolisme zichtbaar (Figuur). Het is belangrijk om eerst andere hersenziekten uit te sluiten alvorens de diagnose te stellen. Hierbij kan ook de toepassing van biomarkers (meetbare indicatoren) in het hersenvocht van belang zijn. Na verloop van tijd worden patiënten met de ziekte van Alzheimer minder zelfredzaam en wordt hun verzorging steeds veeleisender. Daardoor moeten zij meestal in een verpleegtehuis worden opgenomen. Tot dusver is alleen een ondersteunende behandeling mogelijk. De belangstelling voor preventie van de ziekte

groeit, bijvoorbeeld met behulp van bepaalde leefregels (beweging, dieet).

Bij obductie van een patiënt in de eindfase van de ziekte zijn de grote hersenen opvallend klein. Dit uit zich in een sterk verlaagd gewicht (800 gram in plaats van 1200 tot 1300 gram) en een duidelijke versmalling van de hersenwindingen met verbreding van de groeven door het verlies van de hersencellen/zenuwcellen en de verbindingen/zenuwbanen. De hippocampi zijn opvallend klein. Microscopisch ziet men neerslagen van bèta amyloïd (*plaques*) tussen de hersencellen en kluwens van het tau-eiwit (*tangles*) in de hersencellen. Deze ophopingen, zij het minder uitgebreid, komen echter ook bij gezonde oude personen voor. Om deze reden is een neuropathologisch systeem ingevoerd om de verspreiding van deze weefselveranderingen bij de ziekte van Alzheimer te objectiveren.



PET-scan van een brein waarin gebieden voorkomen met een verminderd metabolisme (blauw), passend bij de ziekte van Alzheimer. Bron: Dylan Henssen. Afdeling Beeldvorming, sectie Radiologie. Radboudumc.

PET-scan of a brain showing areas with decreased metabolism (blue) compatible with Alzheimer disease. Source: Dylan Henssen. Department of Imaging, section Radiology. Radboudumc.

Commentaar

Aangezien de diagnostiek, de behandeling en het wetenschappelijk onderzoek bij de ziekte van Alzheimer ingewikkeld zijn, is een multidisciplinaire aanpak vereist. In verschillende universitaire medische centra in Nederland zijn expertisecentra opgericht: Amsterdam, Rotterdam, Nijmegen, Maastricht en vrij recent (2019) ook Groningen. Het Radboud Alzheimer Centrum in Nijmegen richt zich speciaal op de ontwikkeling van complexe interventies voor de diagnostiek, op het verkrijgen van inzicht in de ontstaanswijze en op de ontwikkeling van biomarkers.

Huidige onderzoeksleders zijn de hoogleraren Marcel Olde Rikkert (geriatrie), Roy Kessels (neuropsychologie), Amanda Kiliaan (anatomie/translationele beeldvorming), Raymond Koopmans (ouderenzorg) en Marcel Verbeek (translationeel onderzoek).

De ziekte van Alzheimer wordt soms ook diabetes type 3 genoemd, omdat de hersenen bij deze aandoening ophouden met het aanmaken van herseninsuline. Deze vorm van diabetes heeft geen invloed op de bloedsuikerspiegel in het lichaam, maar wel op de werking van de her-

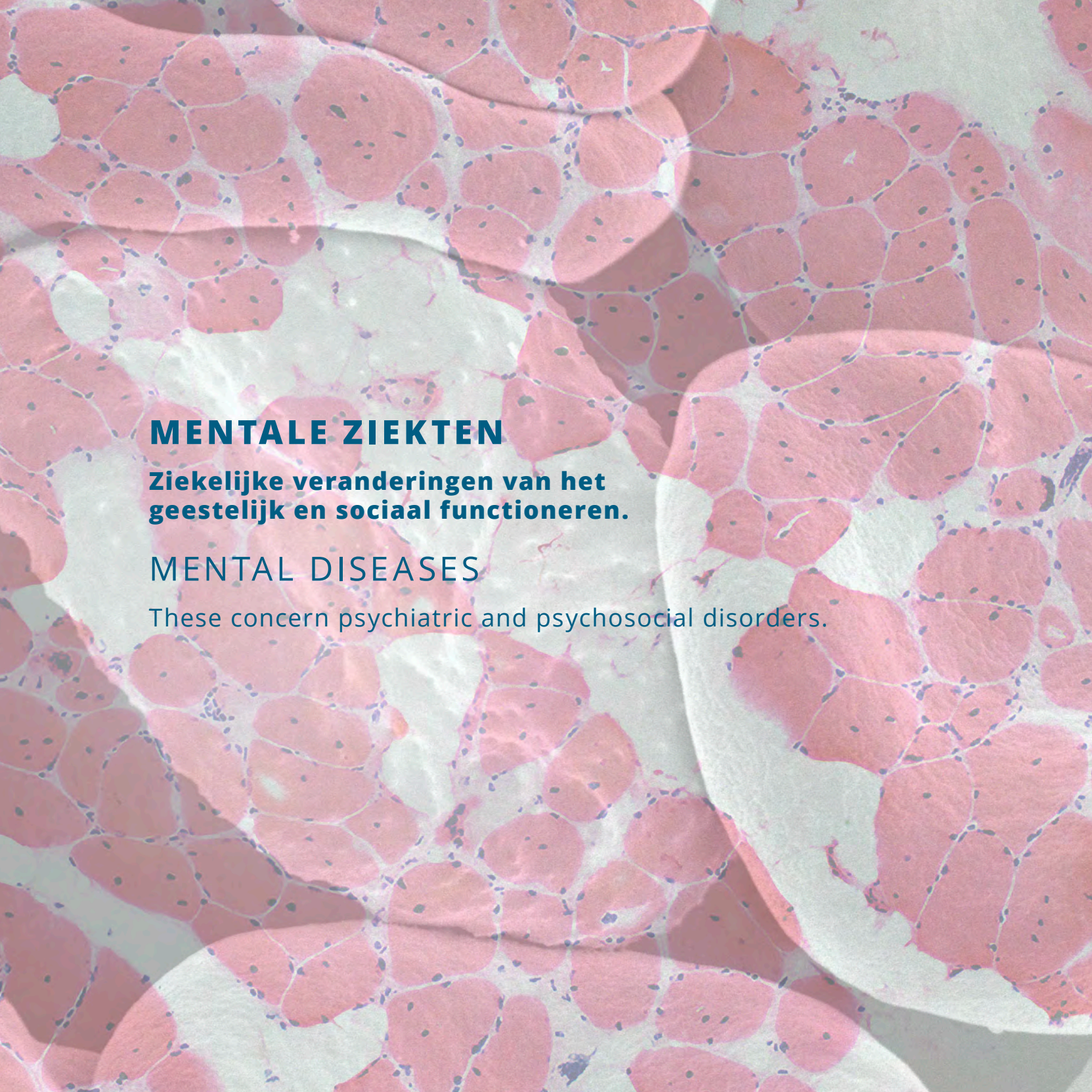
senen. Op basis van de amyloïd-cascade hypothese zijn verscheidene medicamenten ontwikkeld die de afzetting van bèta amyloïd zouden moeten afremmen of stoppen. De resultaten van klinisch-vergelijkend onderzoek bij de niet-genetische vorm van de ziekte zijn tot nu toe echter teleurstellend. Dit is ook een belangrijke reden waarom er steeds meer twijfel bestaat over de amyloïd-cascade als enige oorzaak en waarom hart- en vaatziekten steeds meer in beeld komen als belangrijke medeoorzaak. Het is dan ook verbazingwekkend dat de *Food and Drug Administration* in de Verenigde Staten het tegen bèta-amyloïd gerichte monoclonale antilichaam Aducanumab, waarvan de klinische werkzaamheid niet overtuigend is aangetoond, medio 2021 toch als geneesmiddel goedgekeurde.

Historische aspecten

Alois Alzheimer (1864-1915), een Duitse psychiater en neuropatholoog, beschreef de ziekte in 1906 op basis van klinische en neuropathologische bevindingen bij een vijfenvijftigjarige vrouw, Auguste Deter, die sinds 1901 in een psychiatrische inrichting in Frankfurt am Main was opgenomen. Alzheimer wees al op de eiwitophopingen (amyloïde *plaques*) tussen de zenuwcellen en de neurofibrillaire kluwens (*tangles*) in de cellen. Een vriend en collega van Alzheimer, de vooraanstaande psychiater Emil Kraepelin (1856-1926), benoemde de ziekte in de achtste uitgave van zijn leerboek psychiatrie uit 1910 als 'de ziekte van Alois Alzheimer'.

Literatuur

- Selkoe DJ. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 627.
- Soria Lopez JA, Gonzalez HM, Léger GC. Alzheimer's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology, Geriatric Neurology.* Onder redactie van ST DeKosky en S. Asthana. Elsevier B.V., volume 167, 2019, pp. 231-55.
- Kelly JW. Amyloid diseases. Does protein aggregation drive postmitotic tissue degeneration? *Sci Transl Med.* 2021;13: 0914.

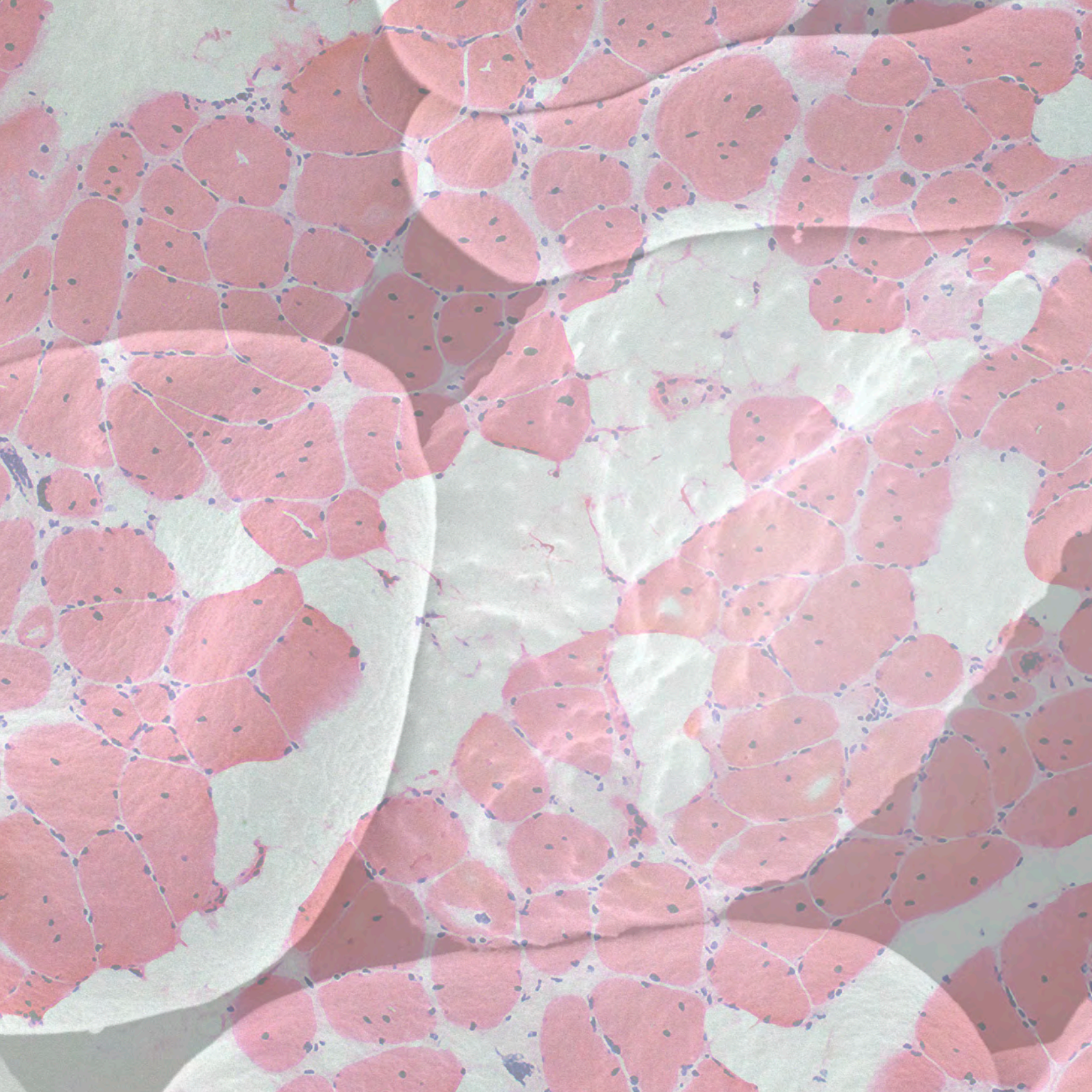


MENTALE ZIEKTEN

**Ziekelijke veranderingen van het
geestelijk en sociaal functioneren.**

MENTAL DISEASES

These concern psychiatric and psychosocial disorders.



Hysterie

(Hysteria)

De beroemde Weense zenuwarts Sigmund Freud (1856-1939) wordt beschouwd als grondlegger van de zogenaamde psychoanalyse, een op basis van zijn theorieën ontwikkelde psychotherapeutische methodiek. In de jaren tien tot begin dertig van de vorige eeuw verscheen een reeks van invloedrijke publicaties van zijn hand over zijn bevindingen bij psychiatrische patiënten die hij had behandeld. Deze publicaties werden in de jaren vijftig in het Engels vertaald. Met name in de Verenigde Staten van Amerika ontstond grote belangstelling voor zijn gedachtegoed; er was zelfs sprake van een hype. Een ziektebeeld dat Freuds belangstelling al vroeg trok was de hysterie, die hij beschreef bij een tiental overwegend vrouwelijke patiënten (*hystera* betekent baarmoeder in het Grieks). Deze patiënten vertoonden symptomen die door Freud geduid werden als conversie (omkering) van een psychisch proces in een lichamelijk verschijnsel. Het gaat hierbij om een omvorming van niet te verdragen, uit het bewustzijn verdrongen voorstellingen in lichamelijke symptomen als verlamming en gevoelsuitval. Hysterie wordt binnen de psychiatrie ingedeeld bij de neurosen, een verzamelbegrip voor ziekelijke reacties of voor een ziekelijke levenshouding.

Binnen de onderliggende theorie van de psychoanalyse onderscheidt Freud verschillende niveaus van het bewustzijn, een bepaalde hiërarchische structuur van de psyche en de driften die het menselijk handelen drijven. Volgens hem bestaan er drie bewustzijnsniveaus: het bewuste, het voorbewuste en het onderbewuste. De psy-

che is zijns inziens opgebouwd uit drie componenten: het *Es* (id), ook wel oerinstinct genoemd, het *Ich* (ego) en het *Über-Ich* (superego) of het geweten. Ten aanzien van de driften noemt hij de levensdrift of *libido* en de doodsdrift of *thanatos*, die overigens niet zo ervaren wordt, maar zich als agressie openbaart. Als driften te sterk botsen met de eisen van het superego kan de psyche ter ontlasting van de opgebouwde spanning gebruik maken van een aantal onbewuste afweermechanismen, zoals sublimering, verdringing en ontkenning van de werkelijkheid. Psychische energie die door verdringing buiten het bewustzijn wordt gehouden, blijft bestaan en zoekt via het onbewuste een uitweg, zoals bij een hysterische aanval. Deze wordt onder meer gekenmerkt door een geëxalteerde toestand (Figuur).

De door Freud en zijn mentor Josef Breuer behandelde patiënte Anna O. vertoonde de volgende 'hysterische' verschijnselen: verlamming van ledematen en nek, anorexie (ziekelijk gebrek aan eetlust) en het verlies van het vermogen om de eigen taal te spreken. Breuer dacht de oorzaak hiervan te vinden in een droom die Anna O. had toen zij haar zieke vader verpleegde. In deze droom probeerde een slang haar vader te bijten. Toen zij probeerde de slang weg te slaan waren haar armen als verlamd en haar vingers veranderden in slangen. Zij poogde te bidden, maar kon dit alleen met Engelse versjes die ze als kind had gehoord. De verschijnselen traden telkens op als zij aan slangen werd herinnerd. Voor deze en andere door Freud behandelde patiënten gold dat het onderliggende

SUMMARY

Freud's creation of psychoanalysis is the starting point for a great many forms of contemporary psychotherapies, despite the fact that his work is very much a mixture of brilliant insights and misconceptions. A most important insight was his realization that human thought is usually unconscious. On the other hand, several of his theoretical dead ends might have been avoided if Freud had kept a more open mind to the findings and opinions of his contemporaries. The current generation of psychodynamic professionals has rejected the rigid doctrinaire stance of their Freudian predecessors. Instead, they have incorporated psychoanalytic ideas in modern psychodynamic treatment.

psychotrauma gering te noemen was en pas op volwassen leeftijd plaatsvond. Opmerkelijk is dat Freud nergens de behandelingsresultaten vermeldt.

Commentaar

Het belang van het onbewuste wordt in de huidige psychologie nog steeds erkend, onder meer door Ap Dijksterhuis, de invloedrijke Nijmeegse hoogleraar psychologie van het onbewuste. Ook in de moderne psychodynamische behandeling die zich met het bespreken van fantasieën en dromen bezighoudt, speelt het onbewuste een rol. Toch worden de theoretische modellen van Freud tegenwoordig vaak als niet-wetenschappelijk afgedaan. Fundamentele kritiek op de psychoanalyse kwam van de bekende wetenschapsfilosoof Karl Popper, die stelde dat de psychoanalyse niet voldoet aan de kenmerken van een wetenschappelijke theorie, omdat zij niet falsificeerbaar is. Popper stelde zelfs: *'These theories describe some facts, but in the manner of myths'*. Anderen spreken zelfs over pseudowetenschap. Een van de belangrijkste bezwaren tegen Freuds werk is dat hij nooit de resultaten van zijn behandelingen heeft gepubliceerd, ook al drongen zijn tijdgenoten hierop aan. Voorts negeerde hij de gevolgen van een reëel psychotrauma. Ten slotte is het kwalijk te noemen

dat hij bevindingen en opvattingen van tijdgenoten zonder bronvermelding incorporeerde in zijn eigen werk.

Door latere waarnemingen en inzichten is de wetenschappelijke waarde van de psychoanalyse verder verzwakt. Dit betreft onder meer de effectieve werking van psychofarmaca (geneesmiddelen tegen psychische stoornissen), de ontdekking van signaalstoffen in de hersenen die effect hebben op psychische verschijnselen, de ontdekking van een genetische component bij psychiatrische ziekten en de betere resultaten van nieuwe vormen van psychotherapie.

Historische aspecten

In 1885 bezocht de jonge Freud de bekende Parijse zenuwarts Jean-Martin Charcot (1825-1893), die onderzoek deed naar hysteric in het *Hôpital de la Salpêtrière*. Charcot maakte gebruik van hypnose en suggestie bij het onderzoek en de behandeling van zijn patiënten. Hij kon hysterische aanvallen opwekken, hetgeen Freud inspireerde tot zijn psychoanalytische gedachtegoed. Aanvankelijk werden zijn denkbeelden hierover binnen de medische wereld met scepsis ontvangen. Freud stopte daarop met het gebruik van hypnose als behandelingsmethode en liet

zijn patiënten in plaats daarvan vrij associëren om inzicht te kunnen krijgen in hun zielenroerselen. Na een aantal jaren van overtuigingsarbeid lukte het Freud wel om positieve belangstelling voor zijn werk te krijgen.

Literatuur

Kupfersmid J. Freud's clinical theories then and now.

Psychodynamic. 2019; 47: 81-97.

Dijksterhuis A. Het Slimme Onbewuste. Denken met gevoel.

Prometheus/Bert Bakker, 2015.

Jonge vrouw in geëxalteerde toestand, passend bij histerie. Bron: Wikimedia Commons.
Young woman with signs of exaltation compatible with hysteria. Source: Wikimedia Commons.



Autismespectrumstoornis

(Autism spectrum disorder)

In 1943 beschreef de Oostenrijks-Amerikaanse kinderpsychiater Leo Kanner (1894-1981) in een internationaal tijdschrift het vroegkinderlijke (infantiele) autisme. Hij onderzocht elf kinderen met opvallende gedragsovereenkomsten. De term 'autisme' is afgeleid van het Grieks (*autos* is 'zelf') en werd in 1911 bedacht door de Zwitserse psychiater Eugen Bleuler (1857-1939), toen hij de symptomen van schizofrenie omschreef. De Weense psychiater Hans Asperger (1906-1980) gebruikte de term in 1938 en in 1944 bij de beschrijving van een ziektebeeld dat nu als het syndroom van Asperger bekend staat. Kanner was hiervan niet op de hoogte aangezien hij geen Duitstalige publicaties las. Zowel Asperger als Kanner waren op hun beurt onbekend met het werk van de Nijmeegse orthopedagoge Ida Frye (1909-2003), die al in 1936 een kind had gediagnosticeerd met 'autisme' (Figuur). Zij maakte daarvan gewag in de *Jaarverslagen van Paedologisch Instituut*, een aan de Katholieke Universiteit Nijmegen verbonden instelling voor de behandeling van kinderen met complexe problemen. Erkenning voor het pionierswerk van Frye (een religieuze met als kloosternaam zuster Gaudia) bleef uit. Wel heeft de Radboud Universiteit van 1990 tot 2015 de Ida Frye-prijs ingesteld om jonge vrouwelijke onderzoeksters te stimuleren.

In 1981 betoogde de Britse psychiater Lorna Wing (1928-2014) dat autisme moet worden gezien als een ontwikkelingsstoornis tijdens de vroege jeugd die doorwerkt in de volwassenheid. Het ziektebeeld bij volwassenen kreeg in 1989 algemene bekendheid door de speelfilm *Rain Man* met Dustin Hoffman in de hoofdrol. Tegen-

woordig worden de verschillende vormen van autisme ondergebracht binnen het autismespectrum en spreekt men van autismespectrumstoornis (ASS). Dit is ook zo vastgelegd in de recente Amerikaanse *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5 criteria). ASS komt bij ongeveer één procent van de algemene bevolking voor en drie keer zo vaak bij jongens als bij meisjes. Het spectrum loopt uiteen van de klassieke autistische vorm (in zichzelf gekeerd gedrag), het syndroom van Asperger (contactgestoord, eenzijdig gericht, goede taalontwikkeling, soms fabelachtig geheugen zoals de *Rain Man*) tot een niet nader omschreven pervasieve (diep doordringende) ontwikkelingsstoornis. Bij alle vormen is sprake van stoornissen in de sociale wederkerige interactie en in de verbale en non-verbale communicatie en verbeelding. Kenmerken zijn verder een beperkt patroon van interesses en activiteiten met een repetitief en stereotiep karakter, en afwijkingen in de verwerking van en reactie op zintuiglijke prikkels. De ernst van de stoornissen en afwijkingen kan per vorm en per patiënt sterk wisselen. Even werd gedacht dat autisme kon optreden als complicatie van een vaccinatie, maar deze veronderstelling kon al snel naar het rijk der fabelen worden verwezen.

De oorzaak van ASS is multifactorieel en heel complex, waarbij zowel genetische als omgevingsfactoren betrokken zijn. Meerdere recente onderzoeken, onder meer door de Nijmeegse hoogleraar kinder- en jeugdpsychiatrie Wouter Staal, hebben aangetoond dat een tekort aan vitamine D bij zwangere vrouwen een verhoogde kans op autisme bij het kind geeft. De genetische veranderingen

SUMMARY

Autism spectrum disorder is a term used to describe a constellation of early appearing social communication deficits and repetitive sensory-motor behaviors associated with a strong genetic component as well as other causes. Although the outlook for individuals with an autism spectrum disorder is brighter today than it was fifty years ago, most affected individuals will not be able to work full-time or to live independently. Considerable work is still needed to understand how and when behavioral and medical treatments can be effective, and how to adapt treatment to the needs of the individual. It is also important to improve our insight in the way children, adolescents and adult patients with autism spectrum disorder experience the world.

kunnen wisselen en zijn daardoor niet ondubbelzinnig. Men neemt aan dat de rijping van verschillende systemen in de hersenen verstoord is. Met name de efficiëntie van de signaaloverdracht in de synapsen (aanrakingsplaats van uitlopers van zenuwcellen met andere zenuwcellen) zou zijn aangedaan. Volgens de Zuid-Afrikaanse neurowetenschapper Henry Markram berust autisme op het voorkomen van hyperreactieve hersencircuits die zorgen voor bovenmatige zintuiglijke waarneming, voor buitensporige aandacht, voor versterkt leren en voor bovenmatige emoties. Markram en zijn echtgenote en mede-onderzoeker Kamila Markram spreken van een *'intense world theory'*: autisten zouden de wereld als pijnlijk intens ervaren, waardoor zij zich sociaal terugtrekken.

Vaak zijn het de ouders die het eerst vermoeden dat hun kind afwijkend gedrag vertoont. De diagnose wordt gesteld door een psychiater na gestructureerde observatie en professionele bevraging van de patiënt en zijn of haar naasten. Ook worden psychologische en neuropsychologische tests gebruikt om kenmerkende cognitieve stijlkenmerken van ASS, zoals het (on)vermogen om gevoelens van anderen aan te voelen en te begrijpen, te objectiveren. De resultaten vormen de basis voor een

individueel behandel- en begeleidingsplan. Vaak treden door therapie verbeteringen op in de communicatie, maar desondanks blijkt slechts tien tot vijftientig procent van de volwassenen met ASS in staat te zijn tot het zelfstandig of begeleid zelfstandig wonen, het volgen van een opleiding, het verrichten van regulier werk of het opbouwen van een sociaal netwerk. Dit maakt ASS een omvangrijk en ernstig maatschappelijk probleem.

Commentaar

In 2009 trok een speciale commissie van de Gezondheidsraad in het rapport *Autismespectrumstoornissen – een leven lang anders* de conclusie dat de weg van het vermoeden van ASS naar diagnose en behandeling te lang en te ingewikkeld was. Een van de opstellers was de Nijmeegse hoogleraar kinder- en jeugdpsychiatrie Rutger Jan van der Gaag. In een recent (2020) interview in het KRO-NCRV-programma *Pointer* gaf hij aan dat veel ten goede is gekeerd, maar dat er nog zeker verdere verbetering nodig is. Volgens hem is een groot probleem dat de diagnose ASS tegenwoordig steeds vaker wordt gesteld maar dat er nog te weinig zorg op maat wordt geleverd. 'Elk mens met ASS is anders', aldus Van der Gaag. Sinds 2012 zijn het Radboudumc en het Donders Instituut in de

persoon van hoogleraar psychiatrie en kinder- en jeugdpsychiatrie Jan Buitelaar een leidinggevende partner in de grootste onderzoeksprojecten op het gebied van autisme die wereldwijd hebben plaatsgevonden. Deze projecten (EU-AIMS en AIMS-2-TRIALS) richten zich op het ontrafelen van de genetica en neurobiologie van autisme en de validering van biomarkers in dit veld.

Historische aspecten

Het vroegste goed gedocumenteerde geval van ASS is dat van Hugh Blair of Borgue uit Schotland, dat beschreven is in een rechtszaak uit 1747. De zaak was aangespannen door zijn jongere broer John, zijn wettelijke voogd, ten einde het pas gesloten huwelijk van Hugh nietig te verklaren. Hugh placht iedereen die hem een huwelijksaanzoek deed het 'ja-woord' te geven, inclusief de onderzoeksrechter tijdens de rechtszaak. Een tweede geval dateert uit 1798 en betreft een verwilderd Frans kind, Victor van Aveyron, dat door de geneeskundestudent Jean Itard gedurende vijf jaar werd onderzocht en behandeld met behulp van een gedragsprogramma.



Literatuur

- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2: 217-50.
- Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med*. 1981; 11: 115-29.
- Kan CC, Buitelaar JK, Gaag RJ van der. Autismespectrumstoornissen bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008; 152: 1365-9.
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018; 392: 508-20.
- Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6: 5.
- Staal WG. Autism, vitamin D and early brain development. *Human Genet Embryol*. 2016; 6: e114.

Ida Frye (links op de achtergrond) met een autistisch jongetje en begeleidster tijdens een psychologische test. Bron: Derks & Wolf (2000) *Wetenschap in Dienstbaarheid*, p. 44. Afbeelding gebruikt met toestemming van de Congregatie DMJ, 's-Hertogenbosch.

Ida Frye (background left) with autistic boy and a nurse during a psychological test. Source: Derks & Wolf (2000) *Wetenschap in Dienstbaarheid*, p. 44. Image used with permission from the Congregation DMJ, 's-Hertogenbosch.

Schizofrenie

(Schizophrenia)

Schizofrenie is een ernstige chronische psychiatrische aandoening, die wordt gekenmerkt door psychotische periodes met 'positieve' symptomen, zoals wanen en hallucinaties, en begeleidend verschijnselen als angst en depressiviteit. Tevens komen 'negatieve' symptomen voor, zoals spraakarmoede en vervlakking van het gevoelsleven. De term is afgeleid van het Griekse *schizein* ('splijten') en *phren* ('geest'). De ziekte komt voor bij bijna één procent van de wereldbevolking en is een van de meest invaliderende psychiatrische stoornissen. Tot de jaren vijftig waren er weinig behandelingsmogelijkheden. Vaak bood alleen langdurige opname in een psychiatrische inrichting enige soelaas. Er werden weliswaar psycho-neurochirurgische ingrepen en elektroshocks uitgevoerd, maar die gingen gepaard met ernstige bijwerkingen. Begin jaren vijftig vond een revolutie in de behandeling plaats, toen het medicament chloorpromazine zijn intrede deed. Dit middel was afgeleid van antihistaminica, een categorie geneesmiddelen tegen allergie. De Franse chirurg Henri Laborit (1914-1995) had ontdekt dat deze medicijnen een rustgevend effect hadden. Het middel blokkeert de D2-dopaminereceptoren in het corpus striatum, een grote kern in de grote hersenen. In 1953 werd het in Frankrijk op de markt gebracht als middel tegen psychose (antipsychoticum). Het bleek echter ernstige bijwerkingen te hebben, zoals onvrijwillige, zich herhalende lichaamsbewegingen als bij de ziekte van Parkinson, innerlijke rusteloosheid, slaperigheid, lage bloeddruk bij het opstaan en in zeldzame gevallen beenmergremming met kans op een ernstige infectie. Niettemin werd chloorpromazine in de jaren zestig wereldwijd door miljoenen mensen ingenomen.

De oorzaak van schizofrenie is complex, het betreft een multifactoriële ziekte met een belangrijke genetische component (Figuur) en bijkomende omgevingsfactoren. Een aparte genetische risicofactor is het zogenaamde 22q11-deletiesyndroom (ook wel: het syndroom van DiGeorge), waarbij de kans op schizofrenie ongeveer vijftientwintig procent bedraagt. Schizofrenie komt bij mannen bijna anderhalf keer zo vaak voor als bij vrouwen en treedt bij mannen vooral op tijdens de adolescentie en de jongvolwassen leeftijd; bij vrouwen veelal later. Andere factoren zijn onder meer een laag IQ, opgroeien in een stedelijke omgeving en een voorgeschiedenis van migratie. Het begin van de ziekte is soms sluipend, soms acuut.

De diagnose wordt door een psychiater gesteld op basis van internationaal geaccepteerde criteria. In Nederland wordt daarvoor de *International Statistical Classification of Diseases and Health Problems* (ICD-10) gebruikt. Voor de diagnose zijn anamnese, heteroanamnese (informatie van derden die de patiënt kennen), psychiatrisch en lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek onmisbaar. Om te voldoen aan de ICD-10 criteria voor schizofrenie hoeven de kenmerkende symptomen maar één maand aanwezig te zijn geweest. Dit zijn de boven genoemde 'positieve' en 'negatieve' symptomen, alsook symptomen van desorganisatie, zoals formele denkstoornissen en chaotisch gedrag. Schizofrenie wordt in eerste instantie behandeld met antipsychotica, vaak in combinatie met psychosociale ondersteuning. Tijdens ernstige episodes kan een patiënt, al dan niet gedwongen, worden opgenomen in een ziekenhuis. Door de medicatie kunnen de psychotische symptomen binnen één tot twee weken afnemen. In bepaalde

SUMMARY

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder with an estimated prevalence of 0.3-0.7 percent of the adult population. The disease has a higher incidence among family members of affected people. Schizophrenia has an important genetic component, but many genes seem to be involved in a complex way. In addition, factors such as a low IQ and specific social backgrounds play a role. Therefore, schizophrenia is a multifactorial disease. The main treatment consists of antipsychotic drugs that inhibit the dopaminergic system, such as chlorpromazine, in combination with psychosocial support. Unfortunately, the available antipsychotics have significant limitations and side-effects. Therefore, a continued search for new antipsychotics is warranted. There is growing evidence to support the use of electroconvulsive therapy to help combat psychotic episodes in patients with schizophrenia.

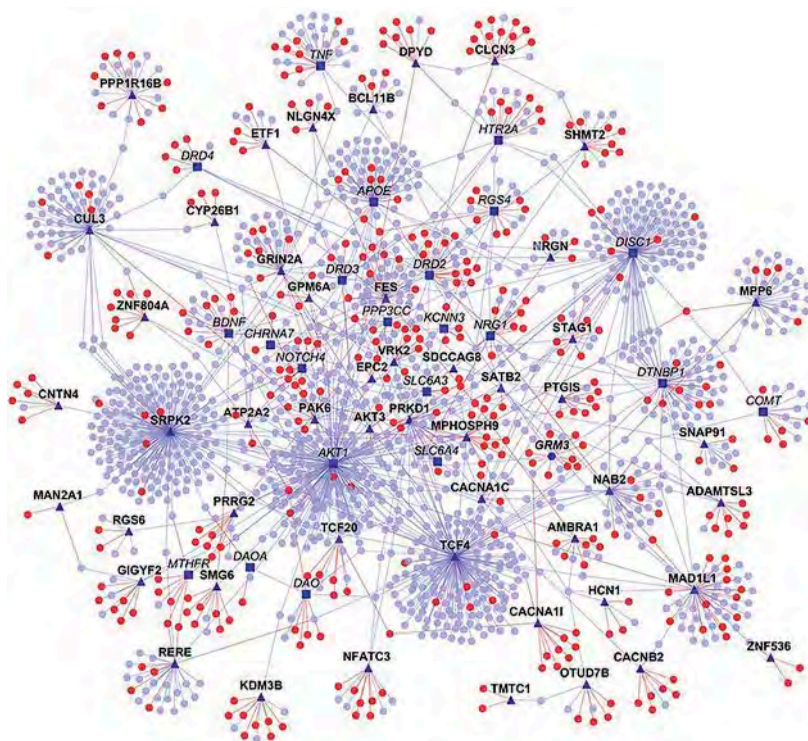
gevallen wordt een moderne vorm van elektroshock toegepast. De meeste patiënten met schizofrenie wonen zelfstandig, bij familie of in een gezinsverband, een minderheid vertoef in een psychiatrisch ziekenhuis in een beschermde woonvorm. Slechts een kleine minderheid heeft een betaalde baan. De levensverwachting van patiënten is twintig tot vijftientwintig jaar lager dan gemiddeld, hetgeen kan worden verklaard door een verhoogd risico op hart- en vaatziekten door een ongezonde leefstijl (zwaar roken, bewegingsarmoede, ongezond voedsel). Ongeveer vijf procent van de schizofrene patiënten pleegt zelfmoord.

Commentaar

Er bestaan twee groepen van antipsychotica, de typische (klassieke of oude) en de atypische (nieuwe) geneesmiddelen. Typische antipsychotica zoals chloorpromazine bezitten parkinsonistische bijwerkingen die typisch zijn voor deze groep geneesmiddelen. De atypische antipsychotica zoals olanzapine daarentegen hebben deze bijwerkingen niet of in mindere mate en zijn veelal van recentere datum. Wel kan gewichtstoename optreden. Het verschilt per patiënt welke van de twee groepen antipsychotica

werkt. Van de patiënten reageert veertig tot vijftig procent goed, dertig tot veertig procent matig of gedeeltelijk op de geneesmiddelen en twintig procent niet. Als een dagelijkse toediening niet goed mogelijk is kan een depotinjectie met verlengde werkingsduur worden gegeven.

Hoewel door uitgebreid genetisch onderzoek sinds 2000 genen gevonden zijn die duidelijk met schizofrenie samenhangen, verklaren deze maar een heel klein deel het genetische risico op de ziekte. Het is mogelijk dat duizenden DNA-variaties ermee geassocieerd zijn. De gevonden genen maken deel uit van complexe biologische systemen waarover nog weinig bekend is. Recent vond een omvangrijke genoombrede associatiestudie plaats door het *Brainstorm Consortium*, een internationaal samenwerkingsverband van onderzoekscentra op het gebied van psychiatrische en neurologische aandoeningen. Het doel van een dergelijk onderzoek is om verbanden te leggen tussen genetische variaties en ziekten. Ook de Nijmeegse hoogleraren psychiatrie Jan Buitelaar en neurogenetica Barbara Franke speelden een rol in dit onderzoek. Het bracht aan het licht dat veel psychiatrische aandoeningen een gemeenschappelijke genetische achtergrond hebben.



Complexe weergave van geassocieerde genetische componenten bij schizofrenie.
Bron: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 4.0 International — CC BY-SA 4.0.
Complex representation of associated genetic components in schizophrenia.
Source: Wikimedia Commons. Creative Commons — Attribution-ShareAlike 4.0 International — CC BY-SA 4.0.

Klinische toepassing van deze genetische kennis in termen van diagnose of behandeling lijkt dus nog ver weg te zijn.

patiënten verbeteren. Daarom koos hij een andere, beter passende term, die sindsdien algemeen aanvaard is.

Historische aspecten

De term 'schizofrenie' werd in 1908 door de Zwitserse psychiater Eugen Bleuler (1857-1939) voorgesteld om de scheiding aan te geven die door de ziekte wordt veroorzaakt tussen verschillende persoonlijkheidsfuncties: denken, geheugen en waarneming. De aandoening was al in 1853 door de Franse psychiater Bénédict Morel (1809-1873) beschreven als '*démence précoce*' (vroeg dementie), een term die in 1891 als *dementia praecox* door de Duitse neuroloog en psychiater Arnold Pick (1851-1924) werd overgenomen. Bleuler beseftte echter dat de aandoening geen vorm van dementie kon zijn, aangezien sommige van zijn

Literatuur

Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie.

Herziene Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie. Onder hoofdaannameerschap van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Utrecht: De Tijdstroom; 2012.

Bakker SC, Kahn RS, Ophoff RA. Genetische variaties met verhoogd risico op schizofrenie. Ned Tijdschr Geneesk. 2010; 154: A1909.

The Brainstorm Consortium. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. Science. 2018; 360: 6395.

Kahn RS. Atypische antipsychotica. Ned Tijdschr Geneesk. 2000; 144: 1627-30.

De glas- en ijzerslikker

(Foreign body ingestion)

In 1975 werkte de eerste auteur van dit boek, Dirk Ruiter, gedurende zes maanden als waarnemend patholoog-anatoom in het Academisch Ziekenhuis en het Medisch Wetenschappelijk Instituut van de medische faculteit van de Universiteit van Suriname in Paramaribo. Suriname was toen nog onderdeel van het Koninkrijk der Nederlanden; later dat jaar, op 25 november, zou het land onafhankelijk worden. Ruiter was in zijn vierde en laatste jaar van de opleiding tot patholoog-anatoom in Leiden. Zijn taken in Paramaribo bestonden uit cel- en weefseldiagnostiek ten behoeve van de patiëntenzorg, onderwijs aan studenten geneeskunde en gerechtelijke geneeskunde in de vorm van obducties bij slachtoffers van verkeersongevallen en misdrijven. Hij kwam hierbij heel bijzondere ziektebeelden tegen die hem nog helder voor de geest staan.

Zo was er het geval van een ongeveer vijftigjarige Creoolse man die wegens een ernstige psychiatrische stoornis langdurig opgenomen was in 's-Lands Psychiatrische Inrichting. Als dagbesteding werkte hij af en toe in de werkplaats van een fietsenmaker. Hij gedroeg zich rustig en liep vrij rond in de inrichting. Kort voor zijn dood werd hij hevig brakend opgenomen in het Academisch Ziekenhuis, waar hij stikte in zijn eigen braaksel alvorens een behandeling kon worden ingesteld. Aangezien de achterliggende oorzaak van het ziektebeeld niet duidelijk was, werd obductie aangevraagd.

Bij obductie vond de waarnemend patholoog veel braaksel in de luchtwegen en longen, hetgeen de verstikkingsdood kon verklaren. In de slokdarm bevond zich behalve

braaksel een plastic balpen en in de overgang naar de maag een forse ijzeren bout, waarop het mes van de patholoog afketste. De wand van de slokdarm was opvallend stug door bindweefselvorming. De inhoud van de fors vergrote en opvallend compacte maag was een grote verrassing: ruim één kilo (1.048 gram) aan glasscherven, ijzeren bouten en moeren, metalen munten en injectienaalden met omgebogen punt (kennelijk met de bedoeling om inwendige verwonding te voorkomen) (Figuur). Er was dus sprake van het opeten van oneetbare zaken dat ook wel het pica-syndroom (ekstersyndroom) wordt genoemd. Het maagslijmvlies was dun, nog wel redelijk gaaf en de onderliggende wand was fors verdikt door littekenweefsel. In de darmen werd verder niets vreemds gevonden.

Commentaar

Het inslikken van een lichaamsvreemd voorwerp (of *corpus alienum*, 'vreemd lichaam') komt wel voor bij jonge kinderen, die dat doen uit nieuwsgierigheid. Bij normale volwassenen gebeurt het soms per ongeluk en bij psychiatrische patiënten, verstandelijk gehandicapten en gevangenen moedwillig of uit onbegrip. Het vreemd lichaam-materiaal wordt volgens de literatuur ingedeeld in stompe voorwerpen en munten, scherpe voorwerpen, batterijen en magneten. Het inslikken van een vreemd lichaam kan ernstige gevolgen hebben, zoals weefselverval door druk, fistelvorming, darmwandversterf en -perforatie, en zelfs de dood. Teneinde een consistente diagnostiek en behandeling te kunnen uitvoeren heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde de richtlijn 'Ingestie van Corpora Aliena bij Kinderen van 0-18 jaar' ontwikkeld.

SUMMARY

A foreign body (corpus alienum) is any object outside the body. Of all specialties, otolaryngology (ear-, nose and throat surgery) covers the greatest number of natural body orifices, making foreign body ingestion a common diagnosis for ENT surgeons. Most foreign bodies can be easily removed. For esophageal and tracheobronchial foreign bodies a number of rigid and flexible endoscopic techniques are highly effective for foreign body removal. In psychiatric patients highly unusual foreign bodies can be encountered. A case of chronic foreign body ingestion is reported with massive gastric accumulation of glass and steel objects and a fatal course following ingestion of a ballpoint.

Hoe vaak het inslikken van vreemde voorwerpen op de kinderleeftijd voorkomt is overigens onbekend. Vaak zijn ook keel-, neus- en oorartsen bij de diagnostiek en behandeling betrokken, omdat zij de ervaring en deskundigheid hebben met het opsporen en verwijderen van vreemd lichaam-materiaal uit lichaamsopeningen. Er staan hun daarvoor verschillende endoscopische technieken en instrumenten ter beschikking.

Bij psychiatrische patiënten kan men de vreemdste gevallen aantreffen. Op een college heelkunde in het Academisch Ziekenhuis Leiden vertelde de hoogleraar een dergelijke patiënt verlost te hebben van een darmafsluiting door een ingeslikte pyjamabroek uit zijn dunne darm te verwijderen. Bij een obductie in de Psychiatrische Inrichting Endegeest in Oegstgeest bleek dat een patiënt zich moedwillig had verslikt in een portie sperziebonen. Hij was tijdens het eten weggezakt en had niet gekokhalsd, zodat aangenomen moet worden dat zijn reflexen onderdrukt waren.

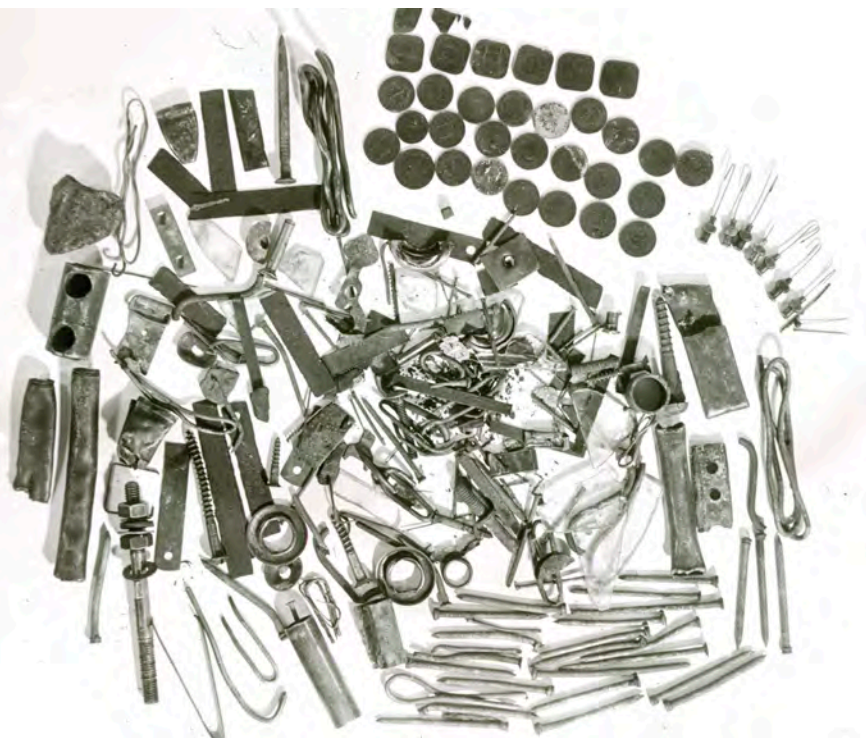
Het is heel opmerkelijk dat de patiënt uit Paramaribo, die jarenlang voorwerpen uit de fietsenmakerij (bouten en moeren) en andere plaatsen in de psychiatrische inrichting moet hebben ingeslikt, geen klachten vertoonde, of

althans deze niet kenbaar maakte. Pas toen hij een plastic balpen, die qua vorm en samenstelling niet paste in zijn repertoire van vreemde voorwerpen, probeerde in te slikken kwam het tot een sterke braakreactie met verstikking in het braaksel tot gevolg.

Historische aspecten

Een ingeslikt en in de maag of soms in het maagdarmkanaal opgehoopt onverteerbaar vreemd lichaam-materiaal wordt 'bezoar' genoemd. Deze term is afgeleid van het Arabische *bedsehr*, dat 'tegengif' betekent. Bezoars worden regelmatig aangetroffen in het maagdarmkanaal van herkauwers, vooral bij geiten en schapen. Vroeger werden ze gebruikt als tegengif en remedie bij verschillende ziekten. Uilen braken onverteerde voedselresten in de vorm van een 'uilenbal' regelmatig uit.

Het type bezoar berust op de bestanddelen ervan: trichobezoar (haren), fytobezoar (plantenvezels, schillen, zaden), diospyrobezoar (dadelpruimresten), iniobezoar (kokosnootvezels) en silicobezoar (zand en andere mineralen). Daarenboven zijn er zeldzame vormen bestaande uit pruimtabak, katoenvezels, houtvezels, teer, melkpoeder, meubelpolitoer en zaken als steentjes, veiligheidsspelden



Gesorteerde maaginhoud van de besproken patiënt. Bron: Dirk Ruiter, destijds Afdeling Pathologie academisch ziekenhuis Paramaribo.

Assorted foreign body material from the stomach of the discussed patient. Source: Dirk Ruiter, at the time Department of Pathology, academic hospital Paramaribo.

plus stukjes doek. De eerste publicatie over een trichobezoar stamt van W.W. Baudamont in een Frans chirurgisch tijdschrift uit 1779. Men treft in het algemeen een trichobezoar aan bij mensen met een emotionele, nerveuze persoonlijkheidsstructuur of bij psychiatrische patiënten. Het inslikken van haar wordt ook wel het Rapunsel-syndroom genoemd, naar de langharige prinses in een sprookje van de gebroeders Grimm. Dit syndroom is zeldzaam, er zijn slechts 64 gevallen in de recente literatuur beschreven. Een bezoar kan jarenlang zonder klachten aanwezig zijn. Uiteindelijk ontstaan klachten zoals een voortdurend vol gevoel en zeurende, diffuse pijn boven in de buik. Na het stellen van de diagnose, doorgaans door middel van endoscopisch onderzoek, volgt chirurgische verwijdering van de bezoar, die een maximale afmeting van wel twintig centimeter kan bereiken.

Literatuur

- Ruiter DJ. Bijzondere casus. In: Honderd Jaar Nederlandse Pathologie. Onder redactie van JG van den Tweel, DJ Ruiter, GJ Fleuren en Ph Kluin. Hilversum: Nederlandse Vereniging voor Pathologie; 2020, p 73.
- Krom H, Elshout G, Hellingman CA, Kindermann A, Schuppen J van, Tabbers MM. Ingestie van corpora aliena bij kinderen. Ned Tijdschr Geneesk. 2019; 163: D4281.
- Schmidt H. Fremdkörper in der HNO-Heilkunde. HNO. 2012; 60: 771-80.
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Ingestie van Corpora Aliena bij Kinderen van 0-18 jaar. Maart 2019.
- Kramer WLM, Gevers Leuven JA. Een trichobezoar bij een 10-jarig meisje. Ned Tijdschr Geneesk. 1975; 119: 1711-5.

Posttraumatische stressstoornis

(Post-traumatic stress disorder)

Posttraumatische stressstoornis (PTSS) is een psychische aandoening die kan optreden na een heftige gebeurtenis als blootstelling aan een feitelijke of dreigende dood, een ernstige verwonding of seksueel geweld (Figuur). De stoornis gaat gepaard met plotseling en herhaald opkomende, ongewilde (intrusieve) dwanggedachten en negatieve veranderingen in cognitie, stemming en gedrag. Veel voorkomende psychotraumata betreffen oorlogsgeweld of verkrachting. Ook het getuige zijn van een dergelijke gebeurtenis kan PTSS oproepen. De stoornis komt naar schatting bij vijf tot tien procent van de bevolking voor, maar twee keer vaker bij vrouwen dan bij mannen. Van vrouwen die het slachtoffer zijn geworden van seksueel geweld ontwikkelt twintig procent in de loop van hun leven PTSS. De stoornis beïnvloedt naast specifieke hersenfuncties ook cellulaire, immunologische, endocriene en metabole systemen. PTSS werd in 1980 formeel als diagnose erkend door de *American Psychiatric Association*, die de aandoening een plaats gaf in de derde versie van het *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-3), het standaardwerk voor psychische aandoeningen. Dit bracht erkenning voor het leed van veteranen van de Vietnamoorlog en van de vele slachtoffers van seksueel geweld en incest. Wat deze laatste categorie betreft merkte Bessel van der Kolk, de Nederlands-Amerikaanse psychiater en hoogleraar aan de *Boston University School of Medicine*, op: 'Voor iedere soldaat, uitgezonden naar oorlogsgebied, lopen tien kinderen gevaar in hun eigen huis'. In de recente DSM-5 is de PTSS ondergebracht binnen de groep van trauma- en stressor-gerelateerde aandoeningen.

De diagnose PTSS wordt gesteld wanneer iemand ten minste vier van de in DSM-5 genoemde symptomen vertoont: onvrijwillige pijnlijke en levendige herbelevingen (zoals flashbacks of nachtmerries), vermijding van prikkels die herinneren aan de gebeurtenis (gedachten, gevoelens, mensen, plaatsen), negatieve gedachten (over zichzelf en anderen) of stemmingen (zoals zelfverwijt, gevoelens van onthechting), en prikkelbaarheid en hyperactivatie (zoals overdreven schrikreacties). Deze verschijnselen dienen minimaal een maand te duren. Zij kunnen zich vele jaren na het trauma voordoen. De stoornis veroorzaakt behalve veel persoonlijk leed ook beperkingen in het dagelijks leven. Ruim de helft van de PTSS-patiënten drinkt te veel alcohol en/of gebruikt verdovende middelen. Hierdoor neemt hun levensverwachting af. Ook komt vaker zelfmoord voor. Blootstelling aan een trauma vormt de directe aanleiding voor PTSS, maar bijkomende risicofactoren zijn evengoed van belang, zoals geweld in de vroege jeugd, stressvolle gezinssituaties en ongunstige sociaaleconomische omstandigheden. Voor de behandeling van PTSS wordt traumagerichte cognitieve gedragstherapie (CGT) aanbevolen op basis van wetenschappelijke evidentie en sterke voorkeur van patiënten. Het gaat daarbij om imaginaire of narratieve *exposure* (herbeleving van de traumatische gebeurtenissen), aangevuld met *exposure in vivo*, of *eye movement desensitisation and reprocessing* (EMDR). Tijdens EMDR wordt de patiënt geïnstrueerd aan de gebeurtenis terug te denken in combinatie met een afleidende stimulus. Niet-traumagerichte interventies, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), zijn in het algemeen minder effectief, maar kunnen nuttig zijn bij sterk onwelbevinden of nachtmerries.

SUMMARY

Post-traumatic stress disorder (PTSD) occurs in five to ten percent of the general population and is twice as common in women as in men. Although trauma exposure is the precipitating event for PTSD to develop, biological and psychosocial risk factors are increasingly seen as predictors of symptom onset, severity and chronicity. PTSD affects multiple biological systems, such as brain circuitry and neurochemistry, as well as cellular, immune, endocrine and metabolic functions. Treatment approaches involve a combination of trauma-directed psychotherapy and medications, with cognitive psychotherapy overall showing greatest efficacy. Increasing emphasis is being placed on identifying factors that explain individual differences in responses to trauma and in personal resilience.

Commentaar

De Nijmeegse hoogleraar cognitieve neurowetenschappen Guillen Fernández en medewerkers van het Donders Instituut onderzochten rond 2010 mannelijke soldaten voor en kort na hun uitzending naar Afghanistan. Zij deden dat met behulp van beelden met heftige (biologisch saillante) prikkels tijdens een functionele MRI van de hersenen. Zij vonden bij de soldaten na de uitzending een verhoogde activiteit van de amandelkern (amygdala) en het eilandgebied (insula) op prikkels als boze of angstige gezichten. Dit is niet onverwacht aangezien deze hersengebieden deel uitmaken van een groter saillantienetwerk, dat wil zeggen een hersennetwerk dat het opvallende van een gebeurtenis verwerkt. Er waren duidelijke verschillen tussen de soldaten in de verwerking van een bedreigende situatie, hetgeen individuele verschillen in de weerbaarheid tegen stress suggereert. In Nederland maakt twintig procent van de vrouwen en zes procent procent van de heteroseksuele mannen (tegenover achttien procent van de homoseksuele mannen) een verkrachting mee. De helft ontwikkelt PTSS. In ons land vindt acute opvang plaats bij zestien Centra voor Seksueel Geweld (CSG), waar medische, psychosociale en juridische zorg

op een multidisciplinaire wijze wordt geboden. In 2012 is het CSG Gelderland-Zuid en -Midden, samen met de acute opvang, gelokaliseerd op de Spoedeisende Hulp van het Radboudumc, opgericht door Toine Lagro-Janssen, hoogleraar vrouwenstudies medische wetenschappen. Haar onderzoek wees uit dat erkenning geven en veiligheid bieden door hulpverleners direct na de verkrachting voor het slachtoffer van cruciaal belang zijn. Op de lange termijn blijkt een langdurige en vertrouwensvolle relatie van de huisarts met het slachtoffer een belangrijke factor om het persoonlijke herstel te bevorderen.

Historische aspecten

Met het ontluiken van de psychiatrie en de neurologie als wetenschappelijke disciplines in de tweede helft van de negentiende eeuw kwam het vermoeden dat traumatische gebeurtenissen zoals oorlogsgeweld, ongelukken of verkrachting tot een psychiatrische aandoening konden leiden. Al in de vijfde eeuw voor Christus schreef Herodotus, 'de vader van de geschiedschrijving', in zijn relaas over de Slag bij Marathon (490 voor Christus) over soldaten met verschijnselen die aan oorlogsneurose doen denken. Gedurende de Eerste Wereldoorlog, de eerste



Ets van Francisco Goya waarin een vrouw door een soldaat wordt aangerand. Bron: Wikimedia Commons. *Los Desastres de la Guerra, 1810-1815.*
Engraving by Fransico Goya in which a woman is assaulted by a soldier. Source: Wikimedia Commons. *Los Desastres de la Guerra, 1810-1815.*

industrieel-mechanische oorlog in de geschiedenis, gingen duizenden soldaten uit de loopgraven ten onder aan psychische trauma's. Uiterlijk bleven zij ongedeerd, maar innerlijk leden zij aan wat in Angelsaksische landen 'shell shock' ging heten, een term gelanceerd door de Britse arts en psycholoog Charles M. Myers (1873-1946). Soldaten die langdurige artilleriebombardementen hadden overleefd vertoonden onder meer verlammingen, spasmen, waanbeelden, angsten en geheugenverlies. In Frankrijk en elders sprak men wel van oorlogshysterie. Erkenning kregen de mentaal getroffen soldaten lang niet overal. In enkele landen werden zij opgesloten in psychiatrische inrichtingen. Van velen werd gedacht dat zij laf waren: zij kregen bevel terug te keren naar het front of werden zelfs veroordeeld wegens desertie of verraad en geëxecuteerd.

Literatuur

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd Edition. Washington DC: American Psychiatric Press; 1980.
- American Psychiatric Association. Handboek voor de Classificatie van Psychische Stoornissen – DSM-5 (Nederlandse vertaling van Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition). Amsterdam: Boom; 2014
- Hovens JE, Ploeg van der GJ. Hoe het trauma het gewone leven binnendrong. De geschiedenis van de PTSS sinds de negentiende eeuw. Tijdschr Psychiatrie. 2002; 44: 803-11.
- Wingen van GA, Geuze E, Vermetten E, Fernandez G. Perceived threat predicts the neural sequela of combat stress. Mol Psychiatry. 2011; 16: 664-71.
- Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-traumatic stress disorder. N Engl J Med. 2017; 376: 2459-69.
- Hutschemaekers G, Zijlstra E, De Bree C, LoFoWong S, Lagro-Janssen A. Similar yet unique: the victim's journey after acute sexual assault and the importance of continuity of care. Scand J Caring Sci. 2019; 1-10.
- Zijlstra Elza. Evaluation of a Centre for Sexual and Family Violence. Perspectives of victims and professionals. PhD thesis 2018, Radboud Universiteit Nijmegen.
- Scott KM, Koenen KC, King A, et al. Post-traumatic stress disorder associated with sexual assault among women in the WHO World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2018; 48: 155-67.
- Bessel van der Kolk. The Body Keeps the Score: mind, brain and body in the transformation of trauma. UK London: Penguin Books; 2015.

ADHD

(Attention-deficit/hyperactivity disorder)

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD, in het Nederlands: 'aandachtsdeficiëntie/hyperactiviteitsstoornis'), is een neurobiologische ontwikkelingsstoornis die meestal zichtbaar wordt in de kindertijd. Het ziektebeeld is al geruime tijd bekend, maar steeds onder een andere naam. De term ADHD viel voor het eerst in 1987, in de derde gereviseerde versie van het *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III), het gezaghebbende Amerikaanse classificatiesysteem binnen de psychiatrie. ADHD is een van de meest voorkomende psychische aandoeningen en de op een na meest voorkomende chronische aandoening bij kinderen. Naar schatting is drie procent van de kinderen onder de zestien jaar aangedaan en twee procent van de jongvolwassenen. Bij jongens wordt de diagnose drie keer vaker gesteld dan bij meisjes. Door de aanzienlijke prevalentie en de arbeidsintensieve medisch-sociale problematiek van de aandoening vormt ze een omvangrijk maatschappelijk probleem en legt ze een groot beslag op de gezondheidszorg.

ADHD wordt beschouwd als een aandoening met een sterke genetische en familiale dispositie. Bepaalde omgevingsfactoren, zoals vroeggeboorte of lage sociaal-economische status, dragen bij. Recent genetisch onderzoek van grote aantallen ADHD-patiënten en controlepersonen bracht een aantal genen, zoals *FOXP2*, met een verhoogd risico op de ziekte aan het licht. Deze genen zijn betrokken bij de ontwikkeling van de hersenen. Bevestigingen bij beeldvormend onderzoek suggereren verschillen in de bouw en in het functioneren van de frontale

en temporale hersenschors en de hiermee verbonden onderliggende gebieden.

De diagnostische criteria van ADHD zijn gebaseerd op het in 2013 vastgestelde DSM-5. Voor de vaststelling van een voortdurend patroon van onoplettendheid en hyperactiviteit moeten minimaal zes van negen genoemde kenmerken gedurende minstens zes maanden aanwezig zijn geweest. En dat in een mate die niet in overeenstemming is met het ontwikkelingsniveau van het kind en een negatieve invloed heeft op sociale, schoolse of beroepsmatige activiteiten. Kenmerken van onoplettendheid zijn onder meer het vaak onvoldoende aandacht geven aan details, het achteloos fouten maken en het moeite hebben om de aandacht bij het spel of de taak te houden. Kenmerken van hyperactiviteit en impulsiviteit zijn onder meer het vaak onrustig bewegen van handen en voeten alsook het vaak opstaan in situaties waar verwacht wordt dat men op zijn plaats blijft zitten. Voor de diagnostiek is verder van belang dat verscheidene van deze kenmerken voor het twaalfde levensjaar aanwezig waren of zijn en dat de kenmerken zich op twee of meer levensterreinen (thuis, school) manifesteren. Tevens is relevant dat de kenmerken interfereren met de kwaliteit van het sociaal functioneren en dat er geen sprake is van een andere psychiatrische aandoening zoals schizofrenie. Overigens komt zogenaamde co-morbiditeit (het tevens aanwezig zijn van een andere psychiatrische afwijking, zoals depressie) bij ADHD vaak voor.

SUMMARY

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most common behavioral condition and the second most common chronic affliction in children. It affects two-and-a-half percent of adults worldwide. In most cases ADHD arises from several genetic and environmental risk factors that each have a small individual effect but act together to increase susceptibility. Diagnostic assessment of ADHD relies primarily on the clinical interview, including the medical and social history, along with the aid of objective measures. Many of the patients with ADHD have comorbid disorders such as depression. The diagnostic criteria for ADHD are based on the DSM-5 classification. Treatment of ADHD consists of behavioral interventions and medication using the psychostimulant methylphenidate (Ritalin), which produce response rates up to eighty percent.

Naar schatting zeventig procent van de kinderen met ADHD houdt hiervan kenmerken in de volwassenheid. Dit betekent dat ADHD ook op volwassen leeftijd passende zorg verdient. Lichte vormen van ADHD kunnen door de huisarts worden behandeld. ADHD met co-morbiditeit vereist specialistische zorg door de (kinder)psychiater. De behandeling, die alleen symptomatisch is, bestaat in eerste instantie uit voorlichting en begeleiding van betrokkenen en in tweede instantie uit medicatie met psychostimulerende middelen, zoals methylfenidaat (Ritalin), dat in een ruime meerderheid van de gevallen een gunstig effect heeft.

Commentaar

De laatste jaren is door internationale consortia bij grote groepen ADHD-patiënten uitgebreid wetenschappelijk onderzoek verricht naar anatomische hersenafwijkingen. Dat gebeurt met behulp van functionele MRI en met genoom-brede technieken. Deze onderzoeken onderstrepen dat ADHD een ingewikkelde neurobiologische stoornis is. De Nijmeegse hoogleraren Jan Buitelaar (psychiatrie en kinder- en jeugdpsychiatrie) en Barbara Franke (moleculaire psychiatrie) verrichten belangrijk onderzoek

in deze omvangrijke projecten. Buitelaar startte in 2002 in het Radboudumc de eerste academische polikliniek voor ADHD bij volwassenen in Nederland.

In Nederland hebben verschillende gremia richtlijnen opgesteld voor de diagnostiek en de behandeling van ADHD, zowel bij kinderen als bij volwassenen: de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, het Nederlands Centrum Jeugdgezondheid en het Nederlandse Huisartsen Genootschap. De meest recente bijgestelde richtlijn uit de Verenigde Staten is die van de *American Academy of Pediatrics* uit 2019.

Historische aspecten

De Duitse arts en schrijver Heinrich Hoffmann (1809-1894) publiceerde in 1845 een geïllustreerd kinderboek, *Der Struwwelpeter*, met korte verhalen waarin enkele ondeugende hoofdrolspelers voldoen aan de kenmerken van wat we nu ADHD noemen (Figuur). Het boek was humoristisch en geniet tot op de dag van vandaag grote populariteit. De Engelse arts George Still (1868-1941) beschouwde de ziekte in 1902 als een defect in het morele karakter van de aangedane kinderen en hij vermoedde dat dit

was ontstaan door een hersenbeschadiging. Nadat er geen aanwijzingen voor hersenschade kon worden aangetoond kreeg de ziekte de naam *'minimal brain damage/dysfunction'* toebedeeld. Later ging men over op een meer



Der Struwwelpeter. Bron: Wikimedia Commons.
Der Struwwelpeter. Source: Wikimedia Commons.

beschrijvende term die de gedragsaandoening aangaf: *'hyperkinetic reaction of childhood disorder'*. Deze aanduiding werd in de DSM-II classificatie uit 1967 vastgelegd. Daarna verschoof de aandacht van hyperactiviteit naar onoplettendheid. Dit leidde tot de term *'attention-deficit disorder'* in de DSM-III classificatie uit 1980 en uiteindelijk *'attention deficit/hyperactivity disorder'* (ADHD) in de gereviseerde DSM-III classificatie uit 1987. In de DSM-IV classificatie uit 1994 werden drie subtypes onderscheiden, die in de DSM-5 classificatie als 'presentaties' (beelden) terugkomen, aangezien deze in de loop van de ziekte kunnen veranderen.

Literatuur

- Stijntjes F, Hassink-Francke L, Kruishoop A en 12 andere auteurs. NHG-Standaard ADHD bij Kinderen (M104). Nederlands Huisartsen Genootschap, 2014.
- Austerman J. ADHD and behavioral disorders: assessment, management, and an update from DSM-5. *Cleveland Clinic J Med.* 2015; 82: S2-S7.
- Wolraich ML, Chan E, Froehlich T, et al. ADHD diagnosis and treatment guidelines: a historical perspective. *Pediatrics.* 2019; 144: e20191682.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Antoni Ramos-Quiroga J, Augusto Rohde L, Sonuga-Barke EJS, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15020.
- Faraone SV en 60 andere auteurs waaronder Buitelaar JK en Franke B. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 128: 789-818.
- Demontis D, Walters RK, Martin J en 81 andere auteurs waaronder Franke B. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2019; 51: 63-75.

Hypochondrie

(Hypochondriasis)

Als je denkt dat je ziek bent, maar niets aantoonbaar onder de leden hebt, ben je dan ziek? Mensen kunnen gebukt gaan onder een ziekelijk overdreven bezorgdheid voor de eigen gezondheid. Die voortdurende bezorgdheid kan zelfs tot neerslachtigheid kan leiden. Dit wordt ook wel hypochondrie of ziektevrees genoemd. De term hypochondrie is ontleend aan het Grieks en betekent letterlijk 'onder het kraakbeen', waarmee bedoeld wordt 'onder de ribbenboog', dus de ingewanden. In de Griekse Oudheid dacht men dat de ingewanden de bron waren van de zwarte gal, die somberheid veroorzaakte ('melancholie', van *melas*: 'zwart' en *cholè*: 'gal'). De mate van hypochondrie bepaalt of iemand die hiermee behept is, daadwerkelijk ook ziek kan worden genoemd. Dit is het geval als een persoon langdurig ervan overtuigd is een ernstige ziekte te hebben (Figuur). De Amerikaanse *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* versie 5 (DSM-5) noemt hypochondrie 'ziekte-angststoornis', die valt onder de sectie 'somatische symptoomstoornis en verwante aandoeningen'. Een moderne variant is de hypochonder die uitgebreid en dwangmatig op het internet gaat zoeken naar de vermeende ziekte en het eigen lichaam daarop checkt. Dit noemt men 'cyberchondrie'. Hypochondrie komt voor bij ongeveer vijf procent van de personen die, hoewel zij geen onderliggend lijden hebben, medische hulp zoeken. Dat leidt vaak tot onnodige kosten voor de gezondheidszorg. Het lijden van de hypochondriepatiënt en het onnodige kostenbeslag maken de ziekte tot een aanzienlijk maatschappelijk probleem.

De oorzaak van hypochondrie is niet bekend. Gedacht wordt aan een ernstige verstoring van het narcisme, de overmatige ingenomenheid met de eigen persoon, die bij alle mensen in zekere mate aanwezig is. De diagnose hypochondrie kan worden gesteld als wordt voldaan aan de in de DSM-5 gestelde criteria: preoccupatie met het hebben of het krijgen van een ernstige ziekte gedurende minstens zes maanden, het afwezig zijn van lichamelijke klachten, een hoge mate van angst over de eigen gezondheid, een excessief gezondheid-gerelateerd gedrag, en het ontbreken van een andere verklarende psychische stoornis. Het dagelijks leven is duidelijk verstoord. Naast het 'zorgzoekende' type, dat veel gebruik maakt van somatische zorg in de vorm van artsenbezoeken en/of het ondergaan van allerlei tests en onderzoeken, bestaat ook het 'zorgmijdende' type, dat zelden een beroep doet op de somatische zorg. Het hulp zoeken bij de arts heeft iets paradoxaals, omdat de arts voor de hypochondrische patiënt eigenlijk niets goeds kan doen, dus geen adequate hulp kan verlenen. Dit komt omdat de patiënt a priori het oordeel van de arts wantrouwt en zich in feite dus niet serieus laat behandelen. Er ontstaat een structurele blokkade in de arts-patiëntrelatie. Deze kan slechts met veel geduld en empathie worden doorbroken, waarna een zogenaamde cognitieve gedragstherapie kan worden ingezet, die erop gericht is om de patiënt ziekte-inzicht te verschaffen en daarmee te bevrijden uit zijn of haar hypochondriecomples. Ook medicatie met antidepressiva kan behulpzaam zijn.

SUMMARY

Hypochondriasis is characterized by conviction of serious illness. Health anxiety is similar to hypochondriasis, but based on fear. Health anxiety has become an increasing clinical and public health issue. Lifetime prevalence rates are about five percent in the general population and even twenty percent in hospital-out-patients, leading to considerable costs to health services through unnecessary medical contacts. Its prevalence may be increasing because of excessive internet browsing (cyberchondria). Psychoanalysis can conceptualize hypochondria as a disruption of narcissistic transference during mental development, leading to an apparent deadlock. Efficacious treatment options, both in the short and longer term, include cognitive behavior therapy, stress management, mindfulness training, and acceptance and commitment therapy.

Commentaar

Narcisme ontwikkelt zich onder normale omstandigheden vanuit de vroege jeugd van een onrijpe psychische behoefte tot een uitgerijpte en evenwichtige karaktereigenschap die de bron kan zijn van creativiteit, empathie, humor en wijsheid. In de psychiatrische, met name psychoanalytische literatuur wijst men erop dat deze ontwikkeling in de vroege jeugd ontwricht kan worden door negatieve ervaringen zoals een tekortschietende moeder-kindhechting en/of het doormaken van een seksueel trauma. Hierdoor zouden extreme angst en onzekerheid ontstaan, die vooral tot uiting komen in het opbouwen van relaties. Het lijkt erop alsof de hypochondrische patiënt de arts plaatst in de rol van een getuige die zijn of haar lijden alleen maar gadeslaat en voortdurend mislukte pogingen doet om zich als een volwaardige gesprekspartner te positioneren – ziehier een voor alle betrokkenen schier onontwarbare situatie.

Historische/museale aspecten

In de Griekse geneeskunde kon zwarte gal allerlei ziekten van lichaam en geest veroorzaken, zoals hypochondrie. Deze gedachte heeft nog lang een rol gespeeld in

de westerse geneeskunde. Zo associeerde de Engelse auteur Robert Burton (1577-1640) in zijn boek *Anatomy of Melancholia* (1621) 'windy, hypochondrial melancholia' met 'sharp belchings, fulsome crudities, wind and rumbling in the guts' bij een patiënt die zich 'fearful, sad, and discontent' voelde. Later probeerde men vooral een organische verklaring voor hypochondrie te vinden. De Schotse arts Robert Whytt (1714-1766) suggereerde in 1765 in zijn boek *Observations on the Nature, Causes, and Cure of those Disorders which have been commonly called Nervous, Hypochondriac, or Hysterical*, dat hypochondrie een gevolg was van 'too great delicacy of the nervous system together with some morbid matter in the blood'. De Amerikaanse neuroloog George Beard (1839-1883) betrok de term hypochondrie op die gevallen waarbij zelfbedrog bestond over somatische ziekte, als teken van uitputting van de hersenen, maag en geslachtsorganen. De beroemde Oostenrijkse psychiater Sigmund Freud (1856-1939) noemde hypochondrie een 'actuele' neurose in zijn boek *Die Sexualität in der Ätiologie der Neurosen* (1898).

Met de hypochonder wordt de draak gestoken in twee toneelstukken uit de zeventiende en achttiende eeuw.



Een hypochonder met iets in zijn oog. Bron: Wikipedia Commons. Wellcome Library, London, United kingdom. Wellcome Images. Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0.

A hypochondric with something in his eyes. Source: Wikipedia Commons. Wellcome Library, London, United kingdom. Wellcome Images. Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0.

In Molières *Le Malade Imaginaire* beeldt de hoofdpersoon Argan zich in zelf een dokter te zijn. In de hoofdpersoon van de komedie *Der Hypochondrist* van Balthasar von Ammann (gepubliceerd onder het pseudoniem Dr. Willibald) uit 1824, plaatst de auteur sociale, seksuele en politieke implicaties van hypochondrie op de voorgrond. De hoofdpersoon trekt zich op een dwangmatige wijze terug uit de maatschappij, is een verstokte vrijgezel en zoekt steeds naar een uitzonderingspositie. De oplossing van de situatie wordt gezocht in komische overdrijving.

Literatuur

- Albarracin D. Narcissism and object relations in hypochondria. *Psychoanal Rev.* 2015; 102: 483-502.
- Bound F. Historical keyword. Hypochondria. *Lancet.* 2006; 367: 105.
- Tyrer P. Recent advances in the understanding and treatment of health anxiety. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20: 49.

Nabeschouwing

De gekozen honderd ziekten in dit boek hebben enigszins het karakter van zogenaamde *key cases*, die door hun representativiteit, rijkdom aan informatie, aanschouwelijkheid en wetenschappelijke en/of maatschappelijke lading een sleutel kunnen vormen tot het leren en begrijpen van ziekten. Welke indruk hebben de besproken honderd ziekten achtergelaten? Wat hebben ze als het ware 'gezegd'? Hebben ze de geïnteresseerde lezer schrik aangejaagd, gekwetst, geboeid of zelfs geamuseerd? Het beeld dat ons blijft is dat ziekten onderling zeer verschillend zijn. Dit geldt zeker voor hun vaak meervoudige oorzaken, ontstaanswijzen en gevolgen. De ernst van een ziekte kan uiteenlopen van een onbeduidend kwaaltje tot een lijdensweg die kan eindigen met het overlijden van de patiënt. Ondanks hun grote verschillen laten ziekten onderling ook overeenkomsten zien. Dit blijkt uit de rubricering in ziektegroepen die in de *Verantwoording* van dit boek zijn genoemd. De ziektegroepen 'Celadaptatie en celschade', 'Infectieziekten', 'Nieuwvormingen' en 'Ontwikkelingsstoornissen en genetische aandoeningen' zijn met elk ongeveer twintig ziekten het sterkst vertegenwoordigd. Dit heeft ongetwijfeld te maken met hun grote wetenschappelijke en/of maatschappelijke impact.

Impact, naam en ouderdom van een ziekte

Waarom heeft de ene ziekte meer invloed in de ruime zin van het woord dan de andere? Dit hangt samen met een aantal factoren. Een ziekte kan door een hoge ziektelast en aanzienlijke sterfte een duidelijke impact hebben op de volksgezondheid en daarmee op de gehele maat-

schappij. Daarnaast kan een ziekte geleid hebben tot hoogontwikkeld wetenschappelijk onderzoek en tot de totstandkoming van een internationale classificatie of een (inter)nationale richtlijn voor diagnostiek en behandeling. Soms is het betreffende onderzoek, dat doorgaans plaatsvindt in universiteiten en universitaire medische centra, onderscheiden met prestigieuze prijzen. Dat geeft extra bekendheid aan de betreffende ziekte. Bij dit alles mag niet vergeten worden dat een ziekte, hoe onbeduidend deze ook mag lijken, altijd impact heeft op de patiënt en diens gezondheid en welbevinden verstoort in fysiek, mentaal of sociaal opzicht. Ten slotte moet ook opgemerkt worden dat alle ziekten tezamen een aanzienlijke maatschappelijke bedrijvigheid oproepen in termen van wetenschappelijke activiteit, werkgelegenheid en economische groei. Ook dat is een vorm van impact. We hebben dat recent gezien bij de ontwikkeling van vaccins tegen COVID-19. Overigens hangt werkelijk herstel van een ziekte volgens moderne inzichten samen met het hebben van een perspectief: de patiënt moet zichzelf opnieuw uitvinden om de ziekte – en alles wat daarmee samenhangt – te integreren in zijn of haar bestaan.

Waarom heeft een ziekte een bepaalde naam? Is die willekeurig of is er sprake van een zekere systematiek? Dit laatste lijkt het geval. Vroeger noemde men een ziekte naar het meest opvallende symptoom of naar de plaats of streek waar de ziekte voor het eerst optrad. Voorbeelden zijn autisme ('eenzelveigheid') of leukemie ('wit bloed'), respectievelijk Ebola (een rivier in Congo) of de ziekte van Lyme (een plaatsje in de VS). Later werden

sommige ziekten vernoemd naar de arts of onderzoeker die de ziekte voor het eerst beschreef. Nederlandse voorbeelden zijn de ziekte van Pompe (een Nederlandse patholoog anatoom) of het Kleefstra-syndroom (een Nij-meegse klinisch genetica). Deze gewoonte is nog steeds in zwang op het terrein van de klinische genetica. De naam van een ziekte kan ook in de loop van de tijd door nieuwe inzichten veranderen. Zo werd tuberculose eeuwenlang ‘tering’ genoemd vanwege het wegwijnen van de patiënten, maar toen er meer duidelijkheid kwam over de aard van de ziekte koos men voor tuberculose. De *World Health Organisation* streeft er tegenwoordig om allerlei redenen naar om een ziekte zoveel mogelijk een neutrale, wetenschappelijk gefundeerde naam te geven, zoals COVID-19 (*Corona Virus Disease* uit 2019).

Hoe ‘oud’ is een ziekte eigenlijk? Het is duidelijk dat sommige ziekten al vele eeuwen onder ons zijn. Voor zover men heeft kunnen nagaan kwamen sommige ziekten, zoals (virale) leverontsteking, al voor in de Chinese Oudheid. Ze zijn dus minstens vijfduizend jaar oud. Mummies uit de Egyptische Oudheid, van circa drieduizend jaar geleden, bevatten soms bepaalde afwijkingen aan de wervelkolom, die typisch zijn voor tuberculose. Soms ook bevatten ze, blijkens moleculair onderzoek, het genetisch materiaal van de malariaparasiet. De beschrijvingen van bepaalde ziekteverschijnselen door de Griekse arts Hippocrates lijken te wijzen op aandoeningen als de bof en malaria. Pas veel later, in de Renaissance, letten goed geschoolde geneesheren meer systematisch op de verschijnselen van bepaalde aandoeningen, zoals suikerziekte en nierfalen. Deze meer wetenschappelijke benadering werd ondersteund door de nauwkeurige beschrijving van de menselijke anatomie door de Zuid-Nederlandse arts-anatoom Andreas Vesalius (1514-1564) en door de systematische vergelijking van klinische gegevens en pathologisch-

anatomische bevindingen van de Italiaanse anatoom Giovanni Morgagni (1682-1771), die obductie verrichtte op bijna zevenhonderd overledenen. De introductie van de celpathologie op basis van microscopisch onderzoek van lichaamsmateriaal door de Duitse arts-patholoog Rudolf Virchow (1821-1902), vanaf het midden van de negentiende eeuw, leidde tot het definiëren van ziekten als leukemie, trombose en embolie.

Door de professionalisering en verwetenschappelijking van de geneeskunde aan het eind van de negentiende en in de loop van de twintigste eeuw ontstonden steeds meer (deel)specialismen en kwam het tot een beschrijving van talloze nieuwe ziekten in wetenschappelijke artikelen. In de huidige tijd ziet men dat er door het verder blootleggen van moleculaire afwijkingen en mechanismen, van zowel genetische als niet-genetische aandoeningen, steeds meer nieuwe ziekten worden afgesplitst van bestaande ziekte-eenheden. Gepaard daaraan gaan steeds meer doelgerichte diagnostiek en geïndividualiseerde behandeling met een toenemende effectiviteit.

Diagnostiek, therapie en meer

Door de voortdurend uitdijende geneeskunde is echter wel de doelmatigheid van de gezondheidszorg in het geding gekomen. De vraag is namelijk of alles wat technologisch kan ook wel moet in termen van diagnostiek en therapie. Aan die vraag kleven medisch-ethische, maatschappelijk en economische aspecten. Het probleem is hoe we goede, betaalbare én toegankelijke zorg kunnen blijven bieden. Gestreefd wordt inmiddels naar zogenaamd ‘passende zorg’, die een nieuwe vorm van professionaliteit vergt, waarbij zorgverleners open moeten staan voor maatschappelijke waarden en over de grenzen van het medisch domein moeten kijken. Een ongebreidelde en onbetaalbare uitdijning van de gezondheidszorg kan ook

voorkomen worden door meer aandacht te geven aan zorgpreventie.

In de diagnostiek en behandeling van ziekten is in de afgelopen eeuw een grote vooruitgang geboekt. Die is voor het grootste deel terug te voeren op indrukwekkende ontwikkelingen in beeldvormende, moleculair-genetische en digitale technieken. Ziekten kunnen daardoor in een vroeger stadium worden opgespoord, nauwkeuriger worden vastgesteld en doelgerichter behandeld. Dergelijk modern onderzoek is alleen mogelijk indien men beschikt over een omvangrijke infrastructuur om gegevens en patiëntmateriaal op te slaan en over de gespecialiseerde kennis en ervaring om dit materiaal te bewerken en te analyseren. Deze infrastructuur is bij uitstek voorhanden in de universitaire medische centra.

We mogen echter niet vergeten dat sommige doorbraken in de geneeskunde op een toevallige vondst berusten, zoals de ontdekking van de antibiotische werking van penicilline door Alexander Fleming. We noemen dit serendipiteit. Maar natuurlijk komen ook toevallige vondsten niet uit de lucht vallen. Ze vereisen gunstige omstandigheden, een scherp opmerkingsvermogen, een open geest en wetenschappelijke deskundigheid waardoor het toeval op het juiste moment en op de juiste wijze kan worden geduid.

Ontwikkelingen

Er hebben zich in de loop van de tijd verschuivingen voorgedaan in het relatieve belang van ziekten. Voor de Tweede Wereldoorlog overheersten in westerse landen infectieziekten zoals tuberculose. Na de ontdekking van antibiotica vanaf de jaren veertig konden veel infectieziekten succesvol behandeld worden. Vanaf die tijd kwam longkanker, eerst in de Verenigde Staten en daarna in

Europa, bij mannen sterk op. Kort daarna maakten harten vaatziekten, met name het hartinfarct, ook bij mannen, hun opmars. Bij beide ziekten was het roken van sigaretten, dat inmiddels in zwang was geraakt, een belangrijke oorzaak. Naarmate in westerse landen de welvaart vanaf de jaren vijftig groeide deden zich in toenemende mate welvaartsziekten voor als vetzucht en suikerziekte. Deze treden de laatste tijd ook in minder ontwikkelde landen steeds meer op de voorgrond. Inmiddels traden ook andere vormen van kanker vaker op de voorgrond, zoals borstkanker bij vrouwen en prostaatkanker bij mannen. Door de verbeterde preventie, diagnostiek en behandeling van kanker zijn de ziektelast en de sterfte inmiddels enigszins gestabiliseerd. Het hartinfarct is, met name door de doeltreffende interventietechnieken, sterk in frequentie afgenomen. In de laatste tientallen jaren zijn degeneratieve hersenziekten duidelijk in opmars, met name de ziekten van Alzheimer en van Parkinson, die vooral ouderen treffen. Ze vormen een zware last voor de gezondheidszorg. Sedert enkele jaren komen ook ziekten door de inwerking van fijnstof in beeld, zoals longaandoeningen. Ook is duidelijk geworden dat de klimaatveranderingen een effect op de volksgezondheid hebben. Niet voor niets wil het Radboudumc voorop lopen bij de vormgeving van een duurzame, innovatieve en betaalbare gezondheidszorg van de toekomst.

Nijmeegse academische geneeskunde

De ambitie om voorop te lopen heeft het Radboudumc (en de componenten waaruit zij is ontstaan: de in 1951 opgerichte medische faculteit van de Katholieke Universiteit Nijmegen en het in 1956 geopende Sint Radboud-ziekenhuis), al gedurende zijn hele geschiedenis gehad. Bij de opening van het ziekenhuis en in de eerste jaren daarna kende het slechts een beperkt aantal klinische afdelingen, zoals de Interne geneeskunde, Chirurgie, Gynaecologie/

verloskunde en Neurologie, en een klein aantal ondersteunende afdelingen zoals de Radiologie, Pathologische anatomie en Medische Microbiologie. In de preklinische afdelingen was een prominente rol weggelegd voor de Anatomie, met name de Neuroanatomie, en de Farmacologie. Bij de Tandheelkunde vielen vooral de Orthodontie en de Preventieve en sociale tandheelkunde op.

In dit boek hebben we zo veel mogelijk gebruik gemaakt van afbeeldingen van pathologisch-anatomische preparaten om een ziekte te illustreren. Deze zijn voor het grootste deel afkomstig uit het eigen Museum voor Anatomie en Pathologie, en soms uit een overeenkomstig museum elders. Het Museum voor Anatomie en Pathologie werd in 1967 opgericht. Het beschikt over een unieke en onvervangbare collectie van menselijke anatomische en embryologische preparaten. De kracht van de pathologiecollectie is dat deze uitgebreide ziekelijke veranderingen – ‘grande pathologie’ – toont die wij tegenwoordig vrijwel niet meer tegenkomen. Dat geldt met name ook voor de teratologische collectie. De collecties van het museum spelen een belangrijke rol bij de opleiding van artsen, tandartsen, biomedische wetenschappers en paramedische beroepen. Ook voor de rondleidingen aan jaarlijks ruim 25.000 scholieren en andere belangstellenden, zoals bezoekers van patiënten in het ziekenhuis, zijn de aanschouwelijke collecties onmisbaar.

Literatuur

- Tweel J van den, Ruiter D. De Voorgeschiedenis. In: Honderd Jaar Nederlandse Pathologie. Nederlandse Vereniging Voor Pathologie 1920-2020. J van den Tweel, D Ruiter, GJ Fleuren en Ph Kluin, editors. Hilversum: Uitgeverij Verloren; 2020. p. 15-41.
- Vugt J van. Gezondheid voor Allen. De Radboud Universiteit en haar medisch ontwikkelingswerk 1965-2015. Nijmegen: Valkhof Pers; 2019.
- Bentley R. The development of penicillin: genesis of a famous antibiotic. *Perspect Biol Med*. 2005; 48: 444-52.
- Quarsie J, Pas R van de, Fanoy E, Hazel P van den. De impact van klimaatverandering op gezondheid in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2021; 165: D6245.
- Huber M, Knottnerus JA, Green L, Horst H van der, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, Meer JWM van der, Schnabel P, Smith R, Weel C van, Smid H. How should we define health? *BMJ*. 2011; 343: d4163.
- Os J van, Plum N. Behandel de mens, niet de patiënt. *Medisch Contact*. 2022; 77: 42-4.
- Brabers J. Hippocrates op Heyendaal. Ontstaan en ontplooiing van de Faculteit der Medische Wetenschappen van de Radboud Universiteit Nijmegen 1951-2001. Nijmegen: Valkhof Pers; 2009.
- Verhagen R, Wittlin A, Hilbers CW, Kempen H van, Kentgens APM. Spatially resolved spectroscopy and structurally encoded imaging by magnetic resonance force microscopy of quadrupolar spin systems. *J Am Chem Soc*. 2002; 124: 1588-9.
- Brunner HG, Smeets B, Smeets D, Nelen M, Cremers CWRJ, Ropers H-H. Molecular genetics of X-linked hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 630: 176-90.
- Penn W, Hendriks JH. The significance of mass screening on the prognosis of breast cancer. (Article in German). *Chirurg*. 1984; 55: 211-7.
- Ariëns EJ. Receptors: the materialization of a concept. *Pharm Weekbl Sci*. 1983; 5: 121-8.

Nieuwenhuys R. Comparative neuroanatomy: place, principles, practice and programme. *Eur J Morphol.* 1994; 32: 142-55.

Nieuwenhuys R, Broere CA, Cerliani L. A new myeloarchitectonic map of the human neocortex based on the data from the Vogt-Vogt school. *Brain Struct Funct.* 2015; 220: 2551-73.

Huygen FJA. Family Medicine. The medical life history of families. Nijmegen: Dekker en Van de Vegt; 1978.

Linden FPGM van der. Sheldon Friel memorial lecture 2007: myths and legends in orthodontics. *Eur J Orthod.* 2008; 30: 449-8.

König KG. Clinical manifestations and treatment of caries from 1953 to global changes in the 20th century. *Caries Res.* 2004;3 8: 168-72.

Straaten J van der, Boer L, Ruiter D. Ontleed in Verwondering. Nijmegen: Stichting Vrienden van het Museum voor Anatomie en Pathologie; 2017.

Héman R. Het is tijd voor een Preventiecommissaris. Voorzitterscolumn. *Medisch Contact.* 14 maart 2022.

Kremer JAM. De zorg van morgen. Hoe zetten we de stap naar samen leren en verbeteren? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2021; 165: 46-50.

Santi R, Ballestriero R, Canzonieri V, Gulczynsky J, Henriques de Gouveia R, Ariza A, Carvalho L, Nesi G. Voices from the past: results of the ESP history of pathology working group survey on pathology museums. *Virchows Arch.* 2022; 480: 1231-8.

Maassen H. Gedragscode benadrukt maatschappelijke rol van artsen. *Medisch Contact.* 2022; 77: 10-1.

General discussion

The 100 diseases featured in this book have the characteristics of key cases thanks to their representative nature, their informative and illustrative value, and their scientific and social import, which serve to further our understanding of diseases. What impact did these 100 diseases have? What did they teach us? Did they frighten, hurt, fascinate or perhaps amuse the reader? One takeaway is that diseases differ considerably from one another, from their causes and origins to their consequences and effects. The severity of a disease can range from slight discomfort to agony and death. And yet despite these differences, there are also similarities, as evidenced by the disease classifications included in the Foreword. The categories ‘Cellular adaptation and cell injury’, ‘Infectious diseases’, ‘Neoplasms’ and ‘Developmental and genetic disorders’ are the most represented, with approximately twenty diseases each. This is undoubtedly related to their considerable scientific and/or social impact.

Impact, name and age of a disease

Why do some diseases have more impact than others? This is due to several factors. Some diseases have a high mortality rate or a high disease burden, which can have a significant impact on public health and society as a whole. Other diseases lead to high-quality scientific research, international classification, and national or international guidelines for diagnosis and treatment. Sometimes disease research – often conducted at universities and university medical centres – is recognised with a prestigious award, which increases public awareness of the disease. In the end, however, we must never forget that an illness

– no matter how trivial it may seem – always has a human impact and affects the physical, mental or social health and well-being of the patient. It should also be noted that all diseases together generate considerable societal activity in terms of the scientific research, employment opportunities and economic growth they inspire. This, too, is a form of impact, the most recent example of which we saw in the development of COVID-19 vaccines. According to modern insights, true recovery also depends on whether patients can see a future for themselves: patients need to reinvent themselves in order to incorporate their illness into their lives.

How does a disease get its name? Is it chosen at random or is there a system in place to determine its nomenclature? The latter, of course, is true. Diseases used to be named after their symptoms or the place where they first appeared. Examples include autism (‘a pathological self-absorption and preoccupation with the self’), leukaemia (‘white blood’), Ebola (a river in Congo) and Lyme disease (a town in the United States). Some diseases were named after the doctor or researcher who first characterised them. Dutch examples include Pompe disease (named after a Dutch pathologist) and Kleeftstra syndrome (named after a Nijmegen clinical geneticist). This custom is still practiced in the field of clinical genetics. The name of a disease can also change over time, as new insights are gained. For centuries, tuberculosis was popularly referred to as ‘consumption’ because the disease appeared to literally consume its victims. Once we discovered more about the nature of the disease, the name was changed

to tuberculosis. The World Health Organisation strives to give all diseases a neutral, scientifically based name, such as COVID-19 (coronavirus disease 2019).

How old is a disease? Some diseases have been around for centuries, such as viral inflammation of the liver, which dates back 5,000 years, to Chinese antiquity. Some Egyptian mummies, dating back 3,000 years ago, have spinal abnormalities typical of tuberculosis. According to molecular research, some also carry genetic material from the malaria parasite. The descriptions of certain symptoms by the Greek physician Hippocrates seem to suggest conditions such as mumps and malaria. It was not until much later, in the Renaissance, that well-trained physicians began to systematically categorise certain disorders, such as diabetes and kidney failure. This more scientific approach was supported by the accurate description of human anatomy by Dutch physician Andreas Vesalius (1514-1564) and by the systematic comparison of clinical data and pathological-anatomical findings of Italian anatomist Giovanni Morgagni (1682-1771), who performed nearly 700 autopsies in his lifetime. The introduction of cell pathology in the mid-nineteenth century, based on the microscopic examination of bodily samples by German physician and pathologist Rudolf Virchow (1821-1902), led to the description and naming of diseases such as leukaemia, thrombosis and embolism. The professionalisation and scientification of medicine in the late nineteenth and early twentieth centuries led to the emergence of new sub-specialisations and the description of countless new diseases in scientific articles. Today, new diseases are increasingly being identified based on existing ones due to our growing understanding of molecular abnormalities and mechanisms of both genetic and non-genetic disorders. This allows for more targeted diagnostics and more individualised treatment, with increasing effectiveness.

Diagnostics, treatment and more

The ever-expanding medical field has put the efficiency of healthcare at risk. We should ask ourselves whether everything that is possible technologically should also be applied to diagnostics and treatment. This question is laden with ethical, social and economic considerations. It is imperative that we find a way to offer good, affordable and accessible care. This 'appropriate care' calls for a new form of professionalism in which healthcare providers recognise and embrace social values and are willing to look beyond the boundaries of the medical world. The rampant and unaffordable expansion of healthcare can also be avoided by focusing more on preventive care.

Over the past century, we have made tremendous progress in the diagnosis and treatment of diseases. This can largely be attributed to developments in imaging, molecular-genetic techniques and digital advancements. Diseases can now be detected at an earlier stage, diagnosed more accurately, and treated more effectively. These modern interventions are only possible with an extensive infrastructure for storing patient data and medical samples and the knowledge and experience to process and analyse this material. University medical centres are ideally equipped for such infrastructures.

However, we should not forget that some medical breakthroughs were entirely accidental, such as the discovery of penicillin by Alexander Fleming. We call this serendipity, when in fact there are no coincidences. Discoveries like these require favourable conditions, a keen sense of observation, an open mind and scientific expertise to interpret the fortuitous event in the right way.

Developments

Disease significance has shifted over time. Before the Second World War, for example, infectious diseases such as tuberculosis predominated in Western countries. With the discovery of antibiotics in the 1940s, many infectious diseases could be successfully treated. From that point on, the incidences of lung cancer began to rise sharply in men – first in the United States, then in Europe. Shortly thereafter, there was an increase in cardiovascular disease, particularly heart attacks and predominantly among men. Both diseases were attributed to cigarette smoking, which had become extremely popular. The increase in prosperity in Western countries from the 1950s was coupled with an increase in diseases of affluence, such as obesity and diabetes. These have also become increasingly prominent in less developed countries in recent years. There has also been an increase in other forms of cancer, such as breast cancer in women and prostate cancer in men. The burden of diseases and the mortality rate have begun to stabilise somewhat thanks to improved prevention, diagnosis and treatment methods. Heart attacks have decreased significantly, mainly due to effective intervention measures. In recent decades, degenerative brain diseases have increased in frequency, particularly Alzheimer's disease and Parkinson's disease, which mainly affect the elderly. They are a heavy burden on the healthcare system. For several years now, diseases caused by the effects of particulate matter, such as lung conditions, have also been on the rise. The effect of climate change on public health is also becoming increasingly clear. Radboud university medical center therefore aims to be a leader in the development of innovative, sustainable and affordable healthcare.

Academic medicine in Nijmegen

Radboud university medical center (and the medical faculty and hospital from which it originated) has aspired to be a frontrunner throughout its history. In the years following its establishment in 1956, Sint Radboud hospital had only a few clinical departments (e.g. Internal Medicine, Surgery, Gynaecology/Obstetrics and Neurology) and para-clinical departments (Radiology, Pathological Anatomy and Medical Microbiology). Anatomy, particularly neuroanatomy and pharmacology, played a prominent role in the preclinical departments. In Dentistry, orthodontics and preventive and social dentistry played a key part.

The Museum of Anatomy and Pathology was founded in 1967 and boasted a unique and irreplaceable collection of human anatomical and embryological specimens. The strength of this pathology collection was the extensive pathology, or morbid changes, it revealed – unrivalled to this day. The same is true of the teratological collection. In this book we have used images of pathological-anatomical specimens as much as possible to illustrate a disease. The majority of these images are from the Museum of Anatomy and Pathology, but some are from other museums. These museum collections play an important role in educating doctors, dentists, biomedical researchers and paramedics. They are also indispensable for the guided tours attended annually by more than 25,000 students and other interested parties, such as hospital visitors.

Dankwoord

Allereerst willen wij onze grote erkentelijkheid betuigen aan André Verbeek en Joos van Vugt, die de subfinale teksten zorgvuldig hebben doorgenomen en gecorrigeerd. Dankzij hun inbreng is de leesbaarheid van de tekst duidelijk toegenomen. Tim Rijnhout verzorgde een aantal fraaie museale afbeeldingen. Enige andere museale afbeeldingen werden ter beschikking gesteld door Thomas Schnalke (Berlijn) werkzaam in het Berliner Medizinhistorisches Museum der Charité.

Verder willen wij onze hartelijke dank uitspreken aan de volgende personen, die ons hele goede suggesties hebben gegeven over de te selecteren ziektebeelden, en/of ons hebben voorzien van waardevolle opmerkingen bij de conceptteksten hiervan. Het boek heeft hierdoor duidelijk aan kwaliteit gewonnen. Dit betreft in alfabetische volgorde:

Cees de Baat, Jo Berden, Leo Berrevoets, Chantal Bleeker, Bas Bloem, Leo Booij, Didi Braat, Paul van den Broek, Han Brunner, Jan Buitelaar, Cor Cremers, Henry Dijkman, Baziël van Engelen, Wout Feitz, Jo Frencken, Rutger Jan van der Gaag, Joep Galama, Katrien Grünberg, Urbain van Haelst, Ben Hamel, Paul Hodiament, John Jansen, Bart Kiemeney, Amanda Kiliaan, Tjitske Kleefstra, Philip Kluin, Roy Kohnen, Floor Kraaimaat, Kees Kramers, Han van Krieken, Annemarie Kuipers-Jagtman, Bart-Jan Kullberg, Toine Lagro-Janssen, Henny Lantman, Jan Lavrijsen, Frank-Erik de Leeuw, Evert van Leeuwen, Jacques Lenders, Jos van der Meer, Chris Meijer, Koen Mertens, Leo Monnens, Anke Oerlemans, Carel van Os, George Padberg,

Fons Plasschaert, Leo van de Putte, Cindy Puijk, Sjef Ruijs, Frans Rust, Robert Sauerwein, Jack Schalken, Joost Schalkwijk, Tom Slooff, Piet Slootweg, Jan Smeitink, Paul Spauwen, H. van der Speck, Paul Stoelinga, Dorine Swinkels, Alma Tostmann, Koos van der Velden, André Verbeek, Pieter de Vries Robbé, Chris van Weel, Pieter Wesseling, Bé Wieringa, Hans Willems, Michèl Willemsen en Theo de Witte.

Verder zijn wij zeer erkentelijk aan Elisabeth Elbers, Hanan Noij en Romy Uijen van Radboud University Press en Nick van Silfhout van Textcetera voor hun vakkundige en plezierige ondersteuning.

De stichting Vrienden van het Museum voor Anatomie en Pathologie leverde een belangrijke financiële bijdrage aan de kosten voor deze uitgave, en de sectie Anatomie van de Afdeling Beeldvorming van het Radboudumc verleende medewerking aan de totstandkoming van dit boek.

Over de auteurs

Dirk Ruiter is emeritus hoogleraar en -afdelingshoofd Pathologische Anatomie bij de Radboud Universiteit en het Radboudumc en voormalig decaan en vicevoorzitter van de Raad van Bestuur van het Radboudumc. Hij is voorzitter van de Stichting Vrienden van het Museum voor Anatomie en Pathologie.

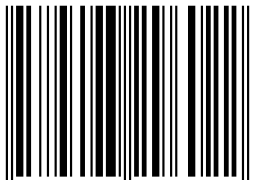
Lucas Boer is conservator van het Museum voor Anatomie en Pathologie en draagt bij aan het anatomie- en embryologieonderwijs voor de (bio)medische curricula van het Radboudumc. Daarnaast houdt hij zich bezig met het onderzoeken en in kaart brengen van teratologische collecties in Europa.

Jan Brabers is de universiteitshistoricus van de Radboud Universiteit. Hij is auteur van onder meer *Hippocrates op Heyendaal, ontstaan en ontplooiing van de Faculteit der Medische Wetenschappen van de Radboud Universiteit, 1951-2001*.

Dit boek biedt spannende en vaak verrassende inzichten in honderd verschillende ziekten die zich in de voorbije honderd jaar hebben voorgedaan. De tijdsspanne waarop de auteurs zich richten loopt van 1923, toen de Katholieke Universiteit te Nijmegen, thans Radboud Universiteit, werd gesticht tot 2023, het jaar waarin de universiteit haar eeuwfeest viert. Elke beschreven ziekte heeft een eigen plaats binnen deze eeuw, die om wetenschappelijke en/of maatschappelijke en historische redenen is toebedeeld. Zo laat dit boek zich lezen als een reeks beschrijvingen van in de tijd geplaatste degeneratieve afwijkingen, ontstekingen, infecties, kwaadaardige gezwellen, immunologische ziekten, ontwikkelingsstoornissen, genetische ziekten en psychiatrische aandoeningen. De ziektebeschrijvingen zijn stuk voor stuk voorzien van aanschouwelijke afbeeldingen, die voor het merendeel afkomstig zijn uit de collectie van het Museum voor Anatomie en Pathologie bij het Radboud Universitair Medisch Centrum. Elke ziektebeschrijving bevat tevens een kritisch commentaar en een korte historische kaderschets. Indien relevant worden wetenschappelijke bevindingen van Nederlandse, en in het bijzonder Nijmeegse onderzoekers in het licht gesteld. Tot slot bevat elke ziektebeschrijving een Engelse samenvatting.

Over Honderd Ziekten is toegankelijk voor een breed, in ziektekunde geïnteresseerd publiek, variërend van medewerkers en studenten van de Radboud Universiteit en het Radboudumc tot betrokkenen bij alle denkbare facetten van de gezondheidszorg – inclusief, uiteraard, patiënten.

ISBN 978-94-932-9602-2



9 789493 296022 >

Radboud University



Radboudumc
university medical center