

## **Patiënten en potentialen**

**Colofon**

*Omslagillustratie: ontwerp van de auteur*

*Basisontwerp en realisatie: Unigraphic, Universiteit Maastricht*

Toelichting bij de illustratie op voorzijde

Te beginnen uiterst links en vervolgens met de wijzers van de klok mee zijn weergegeven:

- vier kanalen van een EEG-fragment bij een patiënt met epilepsie
- een door lichtstimulatie opgewekte netvliespotentiaal afgeleid met een lenselektrode
- 3/sec. zenuwstimulatie veroorzaakt het inzakken van een spierpotentiaal (myasthenie)
- sensibele zenuwpotentiaal met ringelektroden afgeleid van een vinger
- ontlading van spiervezels waartussen een abnormaal rechtstreeks contact is ontstaan
- spontane potentialen van gedenerveerde spiervezels
- reflexmeting met oppervlakte-elektroden bij stimulatie van een beenzenuw
- een myotone ontlading
- gestimuleerd single-fiber EMG toont neuromusculaire transmissiestoornis
- fragment van Doppler-meting aan een grote halsslagader
- door geluidstimuli opgewekt potentialencomplex afkomstig van de hersenstam

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.*

# Patiënten en potentialen

## Afscheidsrede

In verkorte vorm uitgesproken op  
31 oktober 2003 te Maastricht

door

## **Prof. Dr. F. Spaans**

Hoogleraar Klinische Neurofysiologie  
in de Faculteit der Geneeskunde  
Universiteit Maastricht



Universiteit Maastricht



## Patiënten en potentialen

### Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders.

Voor degenen onder u die dat nog niet wisten: klinische neurofysiologie is een heel uitgebreid vakgebied. Het omvat een groot aantal technieken, bestudeert deels zeer complexe fysiologische processen en biedt diagnostische ondersteuning voor een scala van aandoeningen van zowel het centrale als het perifere zenuwstelsel en van daarmee verbonden structuren. Ook de leken onder u zullen weten dat met het elektro-encefalogram (EEG) informatie over de hersenactiviteit kan worden verkregen en wellicht ook dat met behulp van elektromyografie (EMG) aandoeningen van spieren en perifere zenuwen kunnen worden opgespoord. Alleen al deze twee typen onderzoek hebben zich dermate ontwikkeld dat sommige beoefenaars zich tot een van beide hebben beperkt. Ik wil beginnen met de verschillende vormen van klinisch neurofysiologisch (KNF) onderzoek in vogelvlucht de revue te laten passeren.

### De elektro-encefalografie

Dat hersenen elektrische activiteit produceren was al in 1875 bekend. De Engelsman Caton registreerde die toen rechtstreeks van de hersenschors bij konijnen en bij apen.<sup>1</sup> In de twintiger jaren van de vorige eeuw lukte het Berger als eerste om, door de intacte schedel heen, dergelijke activiteit te registreren bij de mens. De bevindingen van deze Duitse psychiater, die ook belangstelling had voor telepathie en sterrenwielarij, werden aanvankelijk gewantrouwd, maar nadat ze in 1934 door de Britse neurofysiologen Adrian en Matthews waren bevestigd, en vervolgens bleek dat er afwijkende patronen waren die een pathologische betekenis hadden, begon het EEG aan zijn opmars in de kliniek. Het was lange tijd de enige niet invasieve techniek waarmee informatie over hersenafwijkingen kon worden verkregen. Toen in de jaren zeventig geleidelijk aan de computer tomografie (CT-scan) beschikbaar kwam, medio jaren tachtig gevolgd door beeldvorming met behulp van magnetische resonantie (MRI), was het EEG niet meer nodig voor het opsporen van structurele lesies. Voor het aantonen van functiestoornissen is het echter tot op de dag van heden van groot belang gebleven. Dat was altijd al het geval voor de diagnostiek van epilepsie, maar in de loop van de tijd hebben zich talrijke andere toepassingsgebieden aangediend.

Zo wordt het EEG tegenwoordig o.a. veel toegepast op couveuse-afdelingen, waar bij ernstig zieke pasgeborenen, die worden beademd en waar ook andere lichaamsfuncties kunstmatig worden ondersteund, het EEG vrijwel de enige meetbare parameter is om de functionele toestand van het patiëntje te beoordelen.

Bij operaties waarbij slagaders die de hersenen van bloed moeten voorzien tijdelijk worden afgesloten, wordt het EEG, vaak in combinatie met andere neurofysiologische technieken, gebruikt om problemen met de hersenfunctie tijdig te signaleren. Steeds meer wordt ook het belang van continue EEG-monitoring duidelijk bij bewusteloze patiënten op intensive care afdelingen. Hiermee kunnen subklinisch verlopende epileptische aanvallen worden onderkend, alsmede het optreden van doorbloedingsstoornissen en metabole ontregelingen van de hersenen. Het EEG speelt verder een cruciale rol wanneer in het kader van een donorprocedure moet worden vastgesteld of een patiënt hersendood is. Het laat dan, ook bij een zeer hoge signaalversterking, geen hersenactiviteit meer zien.

Registraties met rechtstreeks op de hersenschors geplaatste elektroden worden verricht om bij hersenoperaties gebieden met epileptische activiteit nauwkeurig te localiseren. We spreken daarbij van corticografie. Ook kan tijdens operaties de hersenschors rechtstreeks worden gestimuleerd om vast te stellen welke hersengebieden vitaal zijn voor belangrijke functies en derhalve niet mogen worden weggenomen. Verder is het mogelijk om met diepte-elektroden specifieke gebieden in de hersenen op te zoeken. Dit wordt b.v. gedaan tijdens operaties bij patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson en die onvoldoende baat vinden bij medicatie. Er moet daarbij een elektrode worden aangebracht in een kleine hersenkern, waarna via een pacemaker continu hoogfrequent wordt gestimuleerd om de eigen activiteit van die kern te onderdrukken. Het traject dat de elektrode moet volgen om de betreffende hersenkern te bereiken, wordt bepaald met behulp van een stereotaxie-frame en MRI opnamen. De elektrofysiologische registratie dient hierbij om vast te stellen of de elektrodepunt zich in de gewenste kern bevindt, dit op basis van de typische activiteit die deze kern produceert. Binnen mijn afdeling vormen intra-operatieve registraties van hersenactiviteit het aandachtsgebied van collega Vivianne van Kranen. Zij houdt zich ook bezig met de analyse van continue EEG-video registraties die vaak dagen achtereen plaatsvinden bij patiënten waarbij de epilepsiediagnostiek problemen oplevert of die in aanmerking komen om voor hun epilepsie geopereerd te worden.

De ontwikkelingen van de techniek hebben het niet alleen mogelijk gemaakt om EEG's met grote aantallen (tot 256) elektroden af te leiden, maar de overstap naar digitale technieken heeft ook de weg vrijgemaakt voor geavanceerde analysemethoden. Voor diagnostiek van slaapproblemen kan een patiënt tegenwoordig worden uitgerust met een kleine draagbare recorder waarmee via 16 kanalen informatie wordt binnen gehaald van EEG, oogbewegingen, ademhalingsexcursies, zuurstofsaturatie, spieractiviteit, lichaamshouding, etc., dit alles terwijl hij of zij de nacht in de eigen slaapkamer doorbrengt. Maar ook voor het standaard-EEG betekent de digitale techniek een enorme winst. Achteraf zijn allerlei aanpassingen mogelijk, zoals veranderingen in de schakelingen tussen elektroden, aanpassingen van de versterkingsfactor en van de mate waarin de signalen worden gefilterd, directe toepasbaarheid van een aantal analysetechnieken en, niet in de laatste plaats, elektronische opslag waardoor het ruimteprobleem dat altijd bestond bij het bewaren van op papier uitgeschreven registraties tot het verleden behoort.

Het feit dat met het EEG activiteit wordt geregistreerd van het orgaan waarin onze geestelijke capaciteiten op een of andere manier zijn opgeslagen heeft herhaaidelijk geleid tot serieuze pogingen om die verbanden duidelijk te maken. Maar ook oplichters hebben in deze materie brood gezien. Zo zijn wij een aantal jaren geleden gestuit op een pseudo-professor die bedrijven geld uit de zak wist te kloppen door ze wijs te maken dat hij het IQ van hun medewerkers met 10 à 30% zou kunnen verbeteren en hun geheugencapaciteit zou kunnen verdrievoudigen door via feedback training de frequentie van hun EEG-ritmes te verhogen.

## **Elektromyografie**

Dat het functioneren van spieren en zenuwen iets met elektriciteit te maken had, werd in de tweede helft van de 18<sup>de</sup> eeuw al duidelijk uit dierproeven van Volta, Galvani en de minder bekende Caldani.<sup>1</sup> In 1849 rapporteerde de Duitse wetenschapper Emil Du Bois Reymond voor het eerst een EMG registratie van een menselijke armspier bij willekeurig aanspannen, maar een diagnostische toepassing zou nog een eeuw op zich laten wachten. Daarvoor was o.a. eerst de introductie van de concentrische naaldelektrode nodig (Adrian en Bronk, 1929). Dit type elektrode bleek selectief genoeg om potentialen van afzonderlijke motorische eenheden te kunnen registreren. Een geperfectioneerde

uitvoering van deze naald is nog steeds de meest gangbare EMG-elektrode.

Inmiddels waren er enkele publicaties verschenen over zenuwgeleidingsonderzoek (Hoffmann, 1910; Adrian en Lucas, 1912).<sup>1</sup> Vanaf omstreeks 1948 deden naald-EMG en zenuwgeleidingsonderzoek (doorgaans samen aangeduid als 'EMG') hun intree in de kliniek. Dit onderdeel van het vak heeft zich geleidelijk dusdanig ontwikkeld, dat in diverse KNF-afdelingen, waaronder de onze, EMG het meest verrichte onderzoek is geworden.

Binnen de klinische neurofysiologie is, zoals de meesten onder u weten, de elektromyografie steeds mijn speciale aandachtsgebied geweest. Waar het EEG erop is gericht om aan de hand van potentiaal-schommelingen die over de intacte schedel worden gemeten uitspraken te doen over het functioneren van hersengebieden, waar tussen miljoenen zenuwcellen complexe interacties plaatsvinden, is er bij het EMG een vrijwel direct contact met zenuwen en spiervezels, waarbij de onderlinge interacties bovendien eenduidiger zijn. Zo kan door zenuwen elektrisch te stimuleren en op een ander punt de daardoor opgewekte zenuw- of spierpotentialen te registreren o.a. worden bepaald of de geleidingsnelheid in die zenuw al dan niet normaal is. Met de standaard naaldelektrode worden potentialen geregistreerd van groepen spiervezels die aan een enkele zenuwcel vastzitten. Deze worden meestal aangeduid met de Engelse term 'motor unit potentialen'. Heel belangrijk voor de diagnostiek is dat gedenerveerde spiervezels spontane potentiaaltjes produceren waardoor de aanwezigheid van zenuw-schade en vaak ook de localisatie daarvan kan worden vastgesteld.

Een speciale variant van het EMG heeft mij door alle jaren heen bijzonder geboeid. Het betreft hier het zogenaamde single-fiber EMG waarmee, binnen de intacte motor unit, activiteit van afzonderlijke spiervezels kan worden bestudeerd. Het is vooral de Zweedse klinisch neurofysioloog Erik Stålberg die deze techniek tot ontwikkeling heeft gebracht.

Ik leerde hem in 1973 kennen toen hij de eerste internationale cursus over single-fiber EMG gaf in het academisch ziekenhuis van de eeuwenoude universiteitsstad Uppsala. Met deze techniek, die wordt uitgevoerd met een naaldelektrode waarvan het afleidoppervlak een doorsnede heeft van slechts 25 micron, kan o.a. de impulsoverdracht van zenuwuiteinden naar individuele spiervezels worden bestudeerd. Het is de meest sensitieve elektrofysiologische techniek voor het vaststellen van ziekteprocessen aan de neuromusculaire overgang. Het single-fiber



EMG vergt ervaring en manuele vaardigheid, maar wordt ten onrechte vaak als moeilijk en zeer tijdrovend afgeschilderd. Ik heb er veel onderzoek mee verricht, zowel in het kader van de patiëntenzorg als bij wetenschappelijke studies.

### **Evoked potentials**

In 1875 leidde de eerder genoemde Caton bij het konijn en bij de aap niet alleen spontane activiteit van de hersenschors af, maar ook nam hij waar dat bij perifere stimulatie een afzonderlijke hersenpotentiaal kon worden gemeten.<sup>1</sup> Dit soort metingen kunnen we nu met verschillende typen stimuli (elektrisch, visueel, auditief) op niet invasieve wijze doen. Ze maken het mogelijk om de relatie tussen perifere sensibele zenuwen en de zintuigorganen enerzijds en het centrale zenuwstelsel anderzijds te onderzoeken. Om de door stimulatie opgewekte hersenpotentialen te kunnen herkennen tussen de spontane hersenactiviteit moet herhaaldelijk worden gestimuleerd, zodat de stimulusgebonden activiteit kan worden uitgemiddeld.

We spreken hierbij van "evoked potentials" en gebruiken eigenlijk nooit de Nederlandse vertaling "opgewekte potentialen", dit vanwege de tweeledige betekenis van opgewekt. De Vlamingen, in hun soms wat tweeslachtige hang naar taalpurisme, hebben het over "geëvokeerde potentialen". Met dit soort technieken kunnen stoornissen in de betreffende afferente baansystemen worden geconstateerd en deels ook gelocaliseerd. Een van de vele toepassingen heeft betrekking op patiënten die 3 dagen na een reanimatie nog bewusteloos zijn. Het is gebleken dat wanneer bij elektrische stimulatie van een armzenuw, links zowel als rechts, geen corticale potentiaal wordt verkregen, terwijl van lagere niveaus nog wel signalen worden opgevangen, er geen herstel meer zal optreden, zodat verdere behandeling zinloos is.

### **Diagnostiek met behulp van ultrageluid**

Dit onderzoek heeft een ander karakter dan de bovengenoemde technieken omdat er geen potentialen worden gemeten en ook niet wordt gestimuleerd. Binnen afdelingen klinische neurofysiologie gaat het hier vooral om het vaststellen van vernauwingen in slagaders die de hersenen van bloed voorzien, dit met behulp van geluid van een voor mensen onhoorbaar hoge frequentie, dat via een transducer wordt ingestraald. Ter plaatse van een vernauwing treedt een toename van de

bloedstroomsnelheid op. Het ingestraalde ultrageluid wordt weerkaatst door de rode bloedlichaampjes, waarbij het frequentieverschil tussen het ingestraalde en het teruggekaatste geluid een maat is voor zowel de snelheid als de richting van de bloedstroom. Dit fenomeen is genoemd naar Christian Doppler, die in 1842 de hypothese publiceerde dat wanneer een licht- of geluidsbron en een waarnemer elkaar naderen, de waargenomen trillingsfrequentie toeneemt en dat deze afneemt wanneer zij zich van elkaar verwijderen. Op basis daarvan verklaarde hij het verschil in kleur bij dubbelsterren.<sup>2</sup> Dat laatste bleek later niet te kloppen, maar de hypothese op zich wel. U kunt dat regelmatig vaststellen aan de toonverandering van de sirene van een passerende ambulance, maar voertuigen die zich zo snel verplaatsen kreeg men pas bij de komst van de stoomtrein. Onze landgenoot Buys Ballot, die sterk twijfelde aan de hypothese van Doppler, heeft in 1845 een hoornist op zo'n stoomtrein gezet en een aantal waarnemers met een absoluut gehoor langs de spoorbaan. Zij stelden vast dat de toon van een aangehouden noot bij nadering van de trein ongeveer een halve noot te hoog was en na passage evenveel te laag.<sup>2</sup> Na dit fraaie, zorgvuldig gedocumenteerde experiment, waarmee de juistheid van Doppler's hypothese onbedoeld was bewezen, duurde het nog een eeuw voordat men zich van de talrijke praktische toepassingsmogelijkheden van dit principe bewust werd.

Toen mijn voorganger, professor Jan Mol, onze afdeling nog leidde konden we de grote arteriën binnen de schedel nog niet met ultrageluid onderzoeken en werden de halsarteriën 'blind' geïnsoneerd. Hoewel ook op die manier belangrijke diagnostische resultaten werden bereikt, vormen de nadien ontwikkelde transcraniale Doppler (TCD) en het z.g. duplex- onderzoek een grote aanwinst. Bij dit laatste type onderzoek wordt tevens beeldvorming verricht, hetgeen mogelijk is doordat ultrageluid op grensvlakken tussen verschillende weefsels sterker wordt weerkaatst. Daardoor kan de plaats binnen het bloedvat waar de stroomsnelheid wordt gemeten nauwkeurig worden gekozen. Binnen onze afdeling heeft collega Werner Mess deze metingen uitgebouwd, hetgeen heeft geresulteerd in een verviervoudiging van het aantal ultrageluidsonderzoeken in de laatste 5 jaar is. Bij operaties waarbij een halsslagader tijdelijk moet worden afgeklemd om verwijdering van een arteriosclerotische vernauwing mogelijk te maken (carotis-desobstructie), bewaken wij met TCD en EEG de doorbloeding en de functie van de hersenen. Ook wordt daarbij en erna met TCD vastgesteld of er al dan niet bloedpropjes de hersenen inschieten. Op een onderzoek naar deze

micro-embolieën promoveerde collega Mess eerder dit jaar.

### **Transcraniële magnetische hersenstimulatie**

Ik wil niet alle typen onderzoek die door onze afdeling worden gedaan met u doornemen, maar toch nog een techniek de revue laten passeren die vooral in het achterliggende decennium is uitgegroeid tot een aparte tak van wetenschap.<sup>3</sup> Hierbij wordt gebruik gemaakt van magnetisme. Natuurlijk voorkomend magnetisme was al voor onze jaartelling bekend, maar pas omstreeks 1600 verscheen een publicatie over experimenten met magnetisme in ijzer en werd ook het idee van de aarde als magneet naar voren gebracht (Gilbert). Omstreeks 1820 werd het principe van de elektromagneet ontwikkeld (Ampère, Faraday).<sup>1</sup> In de techniek kent de magneet tegenwoordig talrijke toepassingen. Dat geldt ook binnen de geneeskunde. Een heel belangrijke toepassing is beeldvorming door middel van magnetische resonantie, bekend onder de afkorting MRI. Hierbij worden op ingenieuze wijze gedetailleerde beelden van het inwendige van ons lichaam, waaronder de hersenen, verkregen door onze van huis uit magnetische waterstofkernen te onderwerpen aan kunstmatig opgewekte magneetvelden.

Veel minder complexe apparatuur wordt op KNF-afdelingen gebruikt om de motorische hersenschors via een boven het hoofd geplaatste magneetspoel kortstondig te stimuleren, dusdanig dat er spiercontracties in armen of benen optreden, waarvan de elektrische potentialen gemeten kunnen worden. Dat klinkt sommigen van u misschien wat griezelig in de oren, maar transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is een ongevaarlijke en pijnloze methode waarmee aandoeningen van motorische baansystemen in het centrale zenuwstelsel kunnen worden opgespoord. Het is natuurlijk ook mogelijk om door elektrische stimulatie van buitenaf de hersenen te stimuleren, maar dat is nogal pijnlijk en wordt in de kliniek alleen gebruikt in situaties waarbij de patiënt onder narcose is. Door onze afdeling wordt op die manier de functie van het ruggenmerg bewaakt bij langdurige operaties aan de grote lichaamsslagader.

Wat de meeste mensen meer aanspreekt dan onze exacte metingen is dat met TMS ook psychische functies als spraakproductie, waarneming en geheugen beïnvloed kunnen worden. Daarvoor is apparatuur ontwikkeld waarmee magnetische stimuli in een ritmische opeenvolging kunnen worden toegediend. Daarmee kan o.a. een bepaalde

hersenschorse kortdurend worden geblokkeerd, zodat delen van de hersenschors die die functie controleren gelocaliseerd kunnen worden. Veel onderzoek is gedaan naar de mogelijkheid om bij de behandeling van ernstige depressies de elektroshock therapie te vervangen door de nauwelijks belastende magneetstimulatie. Het is daarbij gebleken dat de frontale hersenschors een rol speelt bij de stemmingsregulatie. Ook zijn er aanwijzingen dat bepaalde vormen van magneetstimulatie de plasticiteit van de hersenen kunnen bevorderen en daardoor bij sommige aandoeningen een therapeutisch effect zouden kunnen hebben. Dit is opzienbarend, want tot nog maar 10 jaar geleden werd als vaststaand aangenomen dat volwassen hersenweefsel geen herstelcapaciteit heeft. Zoekt u op internet onder 'transcranial magnetic stimulation', dan krijgt u vele duizenden vermeldingen. Naast waardevolle informatie zijn er helaas ook dubieuze bijdragen. Past u vooral op voor lieden die tegen betaling functies van uw centrale zenuwstelsel willen opkrikken. Charletannerie in de geneeskunde is van alle tijden. Zo hebben in de 19<sup>de</sup> eeuw auteurs, sommigen met academische titels, boeken gepubliceerd met gedetailleerde afbeeldingen waarop te zien is waar in de hersenen alle denkbare hogere functies zijn gelocaliseerd. Deze schema's werden als absolute waarheid aan het publiek gepresenteerd, maar in werkelijkheid ging het bij deze z.g. 'frenologie' om pure fantasie. Daar waar wij nu weten dat wij de corticale representatie van onze spieren stimuleren, localiseerden zij kwaliteiten als besluitvaardigheid, hoop, spiritualiteit en zelfs onsterfelijkheid.

Overal in ons lichaam gaat activiteit van het zenuw- en spierstelsel gepaard met elektrische potentiaalschommelingen. Door de nauwe relatie tussen elektrische en magnetische verschijnselen betekent dit dat ons lichaam ook magnetische energie vertoont. De term hiervoor is 'biomagnetisme'. In een tijd waarin het nog volslagen onmogelijk was om dat te meten heeft men het bestaan hiervan kennelijk al voorvoeld. Of de techniek van de klassieke magnetiseur iets met magnetisme van doen heeft valt echter te betwijfelen. Met uiterst gevoelige en kostbare toestellen is het tegenwoordig mogelijk om metingen te doen aan magneetvelden die door onze hersenactiviteit worden veroorzaakt. Daarmee kan informatie worden verkregen die in het EEG niet of onvoldoende aanwezig is. In Nederland zijn er van dergelijke apparaten slechts twee operationeel. Het magneto-encefalogram, waarbij gelijktijdig met zo'n honderdvijftig opnemers kan worden geregistreerd, is klinisch o.a. van belang voor het preoperatief localiseren van epileptische haarden,

maar wordt voornamelijk gebruikt voor wetenschappelijke studies.

Dames en heren, in het kader van deze afscheidsrede kan ik niet ingaan op de andere technieken uit het neurofysiologisch repertoire. Voor zover ze op onze afdeling plaatsvinden zal ik ze kort memoreren: *Functie-onderzoek van het autonome zenuwstelsel*. Hiervoor dient een batterij onderzoeken gericht op het cardiovasculaire systeem. *Elektroretinografie*. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een lenselektrode die op de oogbol wordt geplaatst en waarmee de potentiaalveranderingen van het netvlies worden gemeten die ontstaan bij het toedienen van lichtprikkels onder fotopische en scotopische condities. *Elektro-oculografie*. Met naast de ogen geplaatste elektroden worden de potentiaalschommelingen gemeten die optreden wanneer de ogen volgens een vast protocol heen en weer worden bewogen. De rust-potentiaal van de retina leidt er namelijk toe dat de oogbol in elektrisch opzicht een dipool is.

*Temperatuurdrempel metingen*. Volgens twee verschillende protocollen worden met behulp van een Peltier-element nauwkeurig in te stellen temperatuurstimuli toegediend, waarbij de onderzochte aangeeft welke stimuli wel en welke niet worden waargenomen. Op deze wijze worden aan handen en voeten drempels voor de waarneming van warmte en koude vastgesteld. Met deze techniek heeft onze afdeling voor het eerst afwijkingen gevonden die wijzen op het bestaan van een dunne-vezel neuropathie bij een subgroep van patiënten met de ziekte sarcoidose.

### **Wetenschappelijk onderzoek.**

Ik ben ooit gepromoveerd op een proefschrift over effecten van foliumzuur toediening bij patiënten met epilepsie. Daarbij is naar allerlei parameters gekeken, maar reeds in dat kader kwam mijn belangstelling voor elektromyografisch onderzoek duidelijk naar voren. Ik heb daar o.a. een bijzondere vorm van zenuwgeleidingsonderzoek toegepast, een zogenaamde 'collision' techniek waarmee een beeld werd verkregen van het spectrum van geleidingsnelheden van motorische axonen binnen een zenuw. Nadien is elektromyografie mijn specifieke aandachtsgebied gebleven, zowel in het kader van de patiëntenzorg als in wetenschappelijk opzicht. Daarbij heeft het eerder genoemde single-fiber EMG een belangrijke rol gespeeld, o.a. in studies met dr. Marc De Baets, die heden-

morgen ook behoorde tot de sprekers op het symposium. Het bijzondere van single-fiber EMG is dat er op minimaal invasieve wijze informatie mee kan worden verkregen over de microfysiologie van de motor unit. In diverse wetenschappelijke studies, zowel bij patiënten met primaire neuromusculaire transmissiestoornissen als bij proefdieren<sup>4</sup> waarbij een dergelijke stoornis was opgewekt, hebben we van die mogelijkheid gebruik gemaakt.

Maar ook bij andere neurologische aandoeningen hebben we onze inzichten met behulp van single-fiber EMG kunnen verdiepen. Onlangs nog hebben wij ermee kunnen aantonen dat bij de acute idiopathische polyneuropathie, bekend als de ziekte van Guillain-Barré, de verlamningsverschijnselen niet alleen wordt bepaald door geleidingsblokkades als gevolg van demyelinisatie en door verloren gaan van zenuwvezels, maar dat functiestoornissen van de neuromusculaire overgang en van de axonmembraan aan die verlamningsverschijnselen bijdragen. Het niet structurele karakter van deze stoornissen vormt een verklaring voor die ziektegevallen waarbij een indrukwekkende spierzwakte zich opmerkelijk snel herstelt.<sup>5</sup>

Overigens kunnen ook met standaard KNF-technieken waardevolle studies worden verricht. Een van die standaard technieken is het spieronderzoek met behulp van de klassieke concentrische naaldelektrode. Wanneer deze in een ontspannen spier is geplaatst wordt er normaliter geen activiteit geregistreerd. Er zijn echter met name genetisch bepaalde aandoeningen waarbij er uitbarstingen van spontane activiteit optreden. Het betreft hier massale ontladingen van spiervezels met een genetisch bepaalde afwijking van hun membraan waardoor ze vooral bij lichte mechanische prikkeling, zoals tikken op de spier of kleine naaldverplaatsingen, buiten de wil van de betrokkene om geactiveerd worden. Het klinische effect van deze overprikkelbaarheid is dat de patiënt een eenmaal aangespannen spier maar moeilijk kan ontspannen hetgeen niet alleen lastig is, maar ook tot gevaarlijke situaties kan leiden. Deze vorm van spierverkramping heet myotonie.

Er bestaat een dominant overerfende ziekte waarbij myotonie gepaard gaat met het dunner en zwakker worden van de spieren. Al voor mijn benoeming in Maastricht had ik bij een familie met deze myotone dystrofie vastgesteld dat alle patiënten die myotone verschijnselen vertoonden ook een fors gestoorde zenuwgeleiding hadden. Bij sommige jongere familieleden was de zenuwgeleiding vertraagd zonder dat er myotone ontladingen werden gevonden. Erfelijkheidsonderzoek, ver-

richt voordat de DNA afwijking was ontdekt, wees er al op dat het hier geen toevallige combinatie van twee verschillende erfelijke ziekten betrof, maar dat de zenuwaandoening zijn oorsprong moest hebben in de directe nabijheid van het gen voor dystrofia myotonica.<sup>6</sup> Dit wekte verbazing omdat een polyneuropathie met die genlocalisatie nooit eerder was gevonden. Inmiddels zijn onze bevindingen meer dan eens met DNA technieken bevestigd.<sup>7</sup>

Er is nog iets bijzonders bij deze familie. Bij de aangedane leden van de jongste generatie kon doorgaans rond het twintigste levensjaar ook de myotonie worden aangetoond, maar de polyneuropathie bleef het klinische beeld overheersen en er waren kenmerken die bij de klassieke dystrofia myotonica in latere generaties eigenlijk nooit wordt gezien. Zij toonden o.a. een bovengemiddelde intelligentie en doorzettingsvermogen, tot uiting komend in het succesvol afronden van academische studies. Er lijkt dus een verschuiving in het ziektebeeld te zijn opgetreden. Bij myotone dystrofie was wel eerder een generatiegebonden verschuiving van het ziektebeeld opgevallen, maar dan in de zin van het ontstaan van allengs zwaardere afwijkingen. Dit verschijnsel, dat met de term 'anticipatie' wordt aangeduid, is lange tijd voor een drogbeeld gehouden. De neuroloog Chris Höweler, met wie ik vele jaren in het azM heb mogen samenwerken, heeft echter als eerste onomstotelijk aangetoond dat het een reëel fenomeen is.<sup>8</sup>

Al vrij snel na zijn desbetreffende publicatie hebben de genetici een verklaring voor die anticipatie gevonden. Myotone dystrofie bleek niet veroorzaakt te worden door een kleine lokale vergissing in de DNA structuur, zoals bij veel andere erfelijke aandoeningen, maar door een sterk toegenomen herhaling van een setje van drie DNA bouwstenen, dat in opeenvolgende generaties steeds langer pleegt te worden. Daarmee kon de toenemende ernst van het ziektebeeld worden verklaard. Maar, zoals in de wetenschap vaak het geval is, liep men, na het enthousiasme over de nieuwe ontdekking, tegen nieuwe problemen aan. De afwijkend sterke herhaling van tripletten bleek zich te bevinden in een stuk DNA van waaruit helemaal geen aanmaak van enig eiwit plaatsvindt, zodat de vraag is hoe dan de ziekte tot stand komt. Een mogelijkheid is een effect van de locale uitwas op nabijgelegen gebieden die wel voor eiwitten coderen. Een andere theorie is dat het afwijkende RNA, dat wordt geproduceerd vanuit het pathologisch uitgegroeide DNA fragment, de functie van lichaamscellen ondermijnt. Dit abnormale RNA zou ook de functie van op afstand gelegen genen kunnen verstoren.<sup>9</sup> Dat zou dan

een verklaring vormen voor het feit dat bij myotone dystrofie niet alleen het spierstelsel, maar vaak ook andere organen zijn aangedaan. Zo krijgen deze patiënten vaak een troebeling van de ooglenzen, hartritmestoornissen, stoornissen van de seksuele functies en slaapzucht.

Inmiddels heeft zich een belangwekkende ontwikkeling voorgedaan. Recent is ontdekt dat in de regio van chromosoom 19 waar zich het dystrofia myotonica gen bevindt (19q13), ook het gen voor het eiwit periaxine is gelegen. Van periaxine is aangetoond dat het essentieel is voor de aanmaak van het myeline dat de perifere zenuwvezels bekleedt. Een gestoorde myeline aanmaak veroorzaakt vertraging van de zenuwgeleiding en uiteindelijk verloren gaan van zenuwvezels. Hulp van genetica zal nodig zijn om na te gaan of hier inderdaad de verklaring ligt voor de unieke combinatie van myotone dystrofie en erfelijke polyneuropathie in de door ons beschreven familie.

Maar ondertussen heeft zich binnen deze familie alweer een nieuwe component van het ziektebeeld gemanifesteerd die niet eerder bij myotone dystrofie is beschreven. Binnen een periode van 5 jaar kregen 3 aangedane vijftigers, onafhankelijk van elkaar, een of enkele plotseling optredende verwardheidstoestanden gevolgd door bewustzijnsdalingen. Bij een van hen ontstond zelfs een periode van volledige bewusteloosheid. Omdat het ziektebeeld steeds begon met koorts werd aanvankelijk bij alle drie aan een hersenontsteking gedacht, maar dat kon bij nader onderzoek nooit worden bevestigd. De EEG's die wij hebben gemaakt toonden bij alle drie eenzelfde beeld: zware asymmetrische afwijkingen die pas in de loop van weken normaliseerden, terwijl de patiënt vaak al na enkele dagen klinisch hersteld leek te zijn.

Het ziektebeeld toont enige gelijkenis met een familiale vorm van migraine waarbij halfzijdige verlamningsverschijnselen optreden. Bij de hemiplegische migraine gaan de bewustzijnsstoornissen ook met koorts gepaard en worden overeenkomstige EEG afwijkingen gevonden. Maar onze patiënten lijdten niet aan migraine en wij konden bij hen ook geen verlamningsverschijnselen vaststellen. De DNA afwijking voor familiale hemiplegische migraine ligt, evenals dat voor myotone dystrofie, op chromosoom 19, maar dan op de andere arm van dat chromosoom en daardoor genetisch gezien mijlen ver weg.

Dames en heren, zoals dit voorbeeld reeds aangeeft, wetenschappelijk onderzoek roept steeds nieuwe vragen op. Het is ook steeds meer een kwestie van samenwerking met andere disciplines. Ik wil dit onder-



werp afsluiten met de constatering dat ik met veel genoegen heb gewerkt aan wetenschappelijke publicaties met collegae uit de neurologie, immunologie, anesthesiologie, proctologie, urologie, orthopedie, revalidatie, anatomie, genetica, bewegingswetenschappen, humane biologie, longziekten en epidemiologie. In veel studies heb ik samengewerkt met onze klinisch fysicus, dr.ir. Jos Reulen.

## Onderwijs

De medische faculteit in Maastricht heeft zich van meet af aan, en als eerste in Europa, geprofileerd met het probleemgestuurd onderwijs (PGO). Als onderdeel daarvan worden studenten vanaf het eerste jaar via blokboeken geconfronteerd met medische problemen. Daarmee moeten zij zich via zelfstudie en groepsbesprekingen inzicht verwerven in de anatomische, fysiologische en medische aspecten van de betreffende casus. Zij werken daarbij in kleine groepen die door een tutor worden begeleid. In principe was de tutor uitsluitend bedoeld als bewaker van het groepsproces en werd inhoudelijke kennis overbodig geacht. Dat een dergelijke rol ook moest worden vervuld door hooggekwalificeerde, duur betaalde medisch specialisten heb ik altijd als onbevredigend ervaren. Waar medisch specialisten voor deze onderwijsstaak worden ingezet is het naar mijn ervaring van veel belang dat zij hun inhoudsdeskundigheid daarin kunnen benutten en daarmee de studenten doelgericht kunnen stimuleren. Het is een goede zaak dat men daar allengs meer oog voor heeft gekregen. Colleges, vaak aangeduid als lezingen, worden mondjesmaat gegeven. Daarnaast worden praktische vaardigheden getraind en is er een scala aan keuze-onderwijs. Hoewel de klinische neurofysiologie binnen de geneeskunde studie uiteraard een bescheiden rol speelt, participeren de stafleden in al deze onderwijsvormen.

Slechts een beperkt deel van de week is er onderwijs, want de opvatting is dat de studenten voldoende tijd moeten hebben om zelf informatie te vergaren. Velen van hen lijken een groot deel van die tijd aan andere zaken te besteden, maar hoe het ook zij, het systeem is succesvol, hetgeen o.a. blijkt uit het feit dat het tot op zekere hoogte is overgenomen door de zusterfaculteiten.

Inmiddels wordt onvermoeibaar aan onderwijsvernieuwingen gewerkt. Zo is men met ingang van dit studiejaar het klinisch onderwijs binnen het Academisch Ziekenhuis Maastricht gaan vervroegen, o.a. door het instellen van 'onderwijspoli's' voor derdejaars studenten.

Het aantal studenten dat gebruik gaat maken van de werkplaatsfunctie van het azM zal op zeer korte termijn enorm toenemen. De nieuwe koers vergt een uitbreiding van ruimtelijke voorzieningen en brengt een aanzienlijke toename van de onderwijsbelasting van de medische staf met zich mee. Hoe een en ander, bij een gelijk blijvend aantal medisch specialisten, moet worden opgelost is nog niet voor iedereen duidelijk.

### **De opleiding in de Klinische Neurofysiologie**

Toen ik zelf werd opgeleid tot neuroloog, dat was in de jaren 1966 tot 1971 in het toenmalige Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam, was in de standaard opleiding een half jaar klinische neurofysiologie inbegrepen. Dat halfjaar kwam altijd pas tegen het eind aan bod waardoor de KNF tijdens de hele opleiding een onduidelijk en kennelijk heel moeilijk onderdeel van het vak leek te zijn. Wilde je uiteindelijk toch de bevoegdheid krijgen dat onderdeel van het vak gehonoreerd uit te oefenen dan moest je daarvoor een aantekening halen, hetgeen in paviljoen 2 van het WG betekende dat je elders een opleidingsperiode van nogmaals zes maanden moest zien te bemachtigen.

Toen in latere jaren bleek dat vrijwel alle neurologie-assistenten die aantekening wilden halen, werd de klinische neurofysiologie een integraal onderdeel van de opleiding tot neuroloog, met een duur van 15 maanden. Degenen die t.z.t. vooral KNF zouden willen bedrijven werd de mogelijkheid geboden om 27 maanden van de 6-jarige opleiding aan dat vakgebied te besteden. Er werd op basis daarvan binnen de opleiding tot neuroloog een 'hoofdvak Klinische Neurologie' en een 'hoofdvak Klinische Neurofysiologie' onderscheiden, waarbij de opleiders voor die hoofdvakken in eerste instantie verantwoordelijk waren voor hun eigen opleidingsdeel en gezamenlijk voor de neurologie-opleiding als geheel. Vrijwel alle KNF-opleiders hebben deze in 1991 van kracht geworden opleidingsstructuur als zeer bevredigend ervaren. Binnen die structuur heb ik hier in Maastricht ook altijd bijzonder plezierig en constructief met professor Jaap Troost samengewerkt. Dat in enkele klinieken de samenwerking niet optimaal was vond zijn oorzaak in persoonlijke verhoudingen en niet in de opleidingsstructuur. Maar ook bij de specialistenopleidingen vinden voortdurend vernieuwingen plaats. Op verzoek van het Centraal College Medische Specialismen hebben de Vereniging voor Neurologie en de Vereniging voor Klinische Neurofysiologie enkele jaren geleden een nieuw opleidingsplan gemaakt. Dit is sinds kort van kracht en gaat uit van een rompopleiding van 4 jaar en een vervolgoop-

leiding van 2 jaar, dit vooruitlopend op een te verwachte Europese regeling. Binnen de rompopleiding vallen 12 maanden klinische neurofysiologie. In de laatste twee jaar kan desgewenst een aanvullende KNF-stage worden gepland of kan worden gekozen voor het hoofdvak klinische neurofysiologie.

Het valt te betreuren dat het Centraal College, in een streven naar eenvormigheid van specialistenopleidingen, heeft besloten de hoofdvakstructuur niet te continueren. Het heeft daarom aan de beide wetenschappelijke verenigingen gevraagd om met een nieuw voorstel te komen, hetgeen heeft geleid tot onderlinge controversen. Veel klinisch neurofysiologen achten de belangen van hun vakgebied bedreigd dat een al bij eerdere spanningen naar voren gekomen wens voor een eigen specialisme weer actueel is geworden. Uitzonderlijk is die wens niet, want de klinische neurofysiologie komt als een afzonderlijk specialisme in diverse landen voor en is ook als zodanig erkend binnen de Europese Unie.

De oudste generatie werkzame klinisch neurofysiologen, waartoe ik vandaag nog net behoor, heeft zelf niet méér KNF-opleiding gehad dan iedere neuroloog die naast zijn klinische praktijk de KNF beoefent. Voor het overige hebben zij zichzelf verder in deze discipline moeten bekwaamen. Het laat zich begrijpen dat zij die het vak ter harte gaat opvolgers willen hebben met een betere en uitgebreidere opleiding dan waarmee zij het zelf hebben moeten doen, dit temeer daar dat vak zich sterk heeft ontwikkeld.

Hoe de opleidingsstructuur er ook zal gaan uitzien, voor mij is het altijd duidelijk geweest dat klinische neurofysiologie weliswaar deels een superspecialisatie is, maar dat het daarnaast een basisvak van de neurologie is. Daarom hoort het, op zijn minst voor een aanzienlijk deel, vroeg in de opleiding tot neuroloog thuis. Een praktisch winstpunt hiervan is dat de assistent gedurende de rest van de opleiding de verslagen van het neurofysiologisch onderzoek veel beter begrijpt en ook meer doelgericht onderzoek kan aanvragen. Onze ervaring is dat cursorisch onderwijs weinig effect sorteert en dat werkelijk inzicht in de diverse onderzoeken pas ontstaat wanneer de assistent die zelf gaat doen en beoordelen. Daarenboven blijkt ervaring op EMG-gebied vaak een aanzienlijke lacune in de kennis van spier- en zenuwaandoeningen te vullen, iets dat vooral tijdens de poliklinische stages zijn vruchten afwerpt. Ook de meerderheid van de assistenten die ik in eigen huis en bij

visitaties van andere opleidingsafdelingen daarover heb bevroegd was deze mening toegedaan. Mij lijkt het optimaal om met klinische neurofysiologie ergens in het 2de jaar te beginnen.

### **De afdeling Klinische Neurofysiologie van het azM**

Mijn voorganger, professor Jan Mol, heeft het destijds aan mij overgelaten om de afdeling voor het nieuwe ziekenhuis te plannen. Na veel vergaderingen en touwtrekken en ondanks kaasschaafreducties is een mooie afdeling tot stand gekomen, waar wij efficiënt en met plezier hebben kunnen werken. Een grote weerstand die ik heb moeten overwinnen was gericht tegen onze eis dat de kamers van de stafleden binnen de functie-afdeling gelocaliseerd moesten worden. Want de vaste stelregel was dat dokters met hun secretariaat in een stafareaal moeten zitten en van daaruit naar de polikliniek, de verpleegafdeling of de operatiekamer gaan. Voor een goede uitoefening van ons vak is echter een continue interactie tussen dokters, laboranten, technische medewerkers en secretariaat noodzakelijk. Alle medewerkers van mijn afdeling wil ik hier graag bedanken voor de uitstekende samenwerking, die bij sommigen al in het oude Annadal-ziekenhuis begon. Mede dankzij hun inzet zijn we erin geslaagd om niet alleen werk van hoge kwaliteit te leveren, maar ook om de wachttijden voor onderzoeken tot hooguit 2 weken te kunnen beperken en een snelle verslaggeving te realiseren. Ik heb dit altijd belangrijk gevonden omdat op deze wijze het KNF-onderzoek een optimale klinische bijdrage levert. Want het moge duidelijk zijn dat wij weliswaar allerlei potentialen meten, maar dat het er daarbij om gaat de diagnostiek en behandeling van patiënten zo doeltreffend mogelijk te ondersteunen.

Helaas heeft de procedure voor mijn opvolging een forse vertraging opgelopen. Met het tijdelijk wegvallen van een derde van de specialistenformatie wordt een zware wissel getrokken op de overblijvende stafleden. Het is dan ook van groot belang dat de sollicitatieprocedure met voortvarendheid wordt voortgezet.

Ondertussen is het duidelijk dat binnen de onderzoeksinstituten van de faculteit en het topreferentie-gerelateerde onderzoek van het ziekenhuis zich voor de klinische neurofysiologie uitstekende mogelijkheden voordoen om zich wetenschappelijk te profileren. Ik wens mijn collega's daarbij veel succes.

Aan het eind van mijn rede gekomen wil ik tenslotte de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Maastricht en de besturen van de Universiteit en van de Faculteit der Geneeskunde bedanken voor het gedurende vele jaren in mij gestelde vertrouwen.

Ik heb gezegd.

## Literatuur

1. Bates JAV. Five Pioneers in the study of the Electrical Activity of the Brain. 11<sup>th</sup> International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, London, 1985.
2. Jonkman EJ, Doppler research in the nineteenth century. *Ultrasound Med Biol* 1980;6:1-5.
3. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a revolution in clinical neurophysiology. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:253-254.
4. Verschuuren J, Spaans F, De Baets M. Single fiber electromyography in experimental myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990;13:485-492.
5. Spaans F, Vredeveld JW, Morré HHE, Jacobs BC, De Baets MH. Dysfunction at the motor end-plate and axon membrane in Guillain-Barré syndrome. A single-fiber EMG study. *Muscle Nerve* 2003; 27: 426-434.
6. Spaans F, Jennekens FGI, Mirandolle J.F., Bijlsma JB, de Gast GC. Myotonic dystrophy associated with hereditary motor and sensory neuropathy. *Brain* 1986;109:1149-1168.
7. Brunner HG, Spaans F, Smeets HJ, et al. Genetic linkage with chromosome 19 but not chromosome 17 in a family with myotonic dystrophy associated with hereditary motor and sensory neuropathy. *Neurology* 1991;41:80-84.
8. Höweler CJ, Busch HFM, Geraedts JPM, Niermeijer MF, Staal A. Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain* 1989;112: 779-797.
9. Tapscott AJ, Thornton CA. Reconstructing myotonic dystrophy. *Science* 2001;293:816-817.

