

Prof.dr. M.J.A. Malessy

Zenuwchirurgie en “If not now, when?”



Universiteit Leiden

Zenuwchirurgie en “If not now, when?”

Oratie uitgesproken door

Prof.dr.M.J.A. Malessy

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Zenuwchirurgie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 21 oktober 2011



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Zenuwchirurgie en “If not now, when?”. Wat heeft dat met elkaar te maken? Om daar antwoord op te geven zal ik u eerst vertellen wat zenuwchirurgie is, wat de problemen zijn waarmee wij worstelen en oplossingen waaraan gewerkt wordt. Tevens zal ik u vertellen hoe de organisatie van de zorg geregeld is voor patiënten welke voor zenuwchirurgie in aanmerking komen. Tot slot schets ik u hoe de toekomst er uit moet gaan zien en waarom nu een leerstoel Zenuwchirurgie.

Zenuwchirurgie kan gezien worden als een volgende stap in de ontwikkeling van de algemene chirurgie welke al heel lang gaande is. Was er eerst de algemene heekkunde, nu zijn er specialisaties zoals orthopedie, plastische chirurgie, traumachirurgie en neurochirurgie. Binnen de neurochirurgie bestaan ook weer verschillende richtingen zoals bv. vasculaire neurochirurgie, kinderneurochirurgie en schedelbasischirurgie. En nu is er dan de zenuwchirurgie welke raakvlakken heeft met de meeste van genoemde specialismen, maar als een aparte entiteit gezien kan worden.

Zenuwen vormen de verbinding tussen hersenstam, ruggenmerg aan de ene kant en spieren en gevoelsorganen aan de andere kant. Zenuwen lopen door het hele lichaam en elke zenuw heeft een eigen naam. Zenuwchirurgie houdt zich bezig met letsels van zenuwen, tumoren die uitgaan van zenuwen, beknellingen van zenuwen en pijn.

De grootste aandacht richt ik vandaag op het zenuwletsel. Eerst enkele voorbeelden uit de praktijk.

Een dame loopt op het voetgangerspad en glijdt uit. Zij breekt haar bovenarm. Als zij opstaat, merkt zij dat zij haar pols niet meer kan heffen en haar hand niet meer kan openen. Een timmerman schiet uit met zijn elektrische zaag. Hij heeft een grote wond in de onderarm. Hij merkt dat hij geen gevoel meer heeft

in de duim en wijsvinger en zijn duim en wijsvinger ook niet meer kan sluiten. Een jonge motorrijder vliegt met 120 km/uur uit de bocht en komt op zijn schouder terecht. Aan die zijde is zijn sleutelbeen gebroken, maar veel erger: zijn totale arm is verlamd en hij voelt helemaal niets meer in zijn arm.

Wat is nu het klinische probleem? Al deze patiënten hebben zenuwletsel met verlammingen en gevoelsvermindering door een ongeluk. De vraag is: Gaat er spontaan herstel optreden of niet? Hoe goed zal dit natuurlijk herstel zijn? Of is het beter om te opereren: zenuwchirurgie.

In het volgende deel zal ik u vertellen wat de stand van zaken is ten aanzien van de analyse van dit dilemma en de problemen die we daarmee hebben. Vervolgens zal ik u vertellen over de mogelijkheden die zenuwchirurgie biedt, de beperkingen en het klinisch wetenschappelijk onderzoek dat wij verrichten.

Om het klinisch probleem goed te kunnen begrijpen heeft u enige achtergrondinformatie nodig. Om dit wat te vergemakkelijken vergelijk ik een zenuw met een elektriciteitskabel met een witte plastic buitenhoes waarin het geelgroene kabeltje, het blauwe en het zwarte kabeltje lopen. In de gekleurde kabeltjes vindt u de koperdraadjes. Deze koperdraadjes geleiden de informatie van gevoel naar de hersenen en het aansturen van bewegingen van de hersenen naar de spieren. Elke zenuw heeft een verschillend aantal koperdraadjes, dit kunnen er per zenuw wel duizenden zijn. De koperdraadjes zijn eigenlijk dunne uitlopers uit een zenuwcellichaam en heten axonen. Het cellichaam ligt in of nabij het ruggenmerg en de uitloper, het axon, kan wel 1 meter lang zijn. In een zenuw liggen de axonen voor beweging en gevoel door elkaar en ze zijn niet te onderscheiden.

Als een elektriciteitskabel gebroken is en je zet hem weer aan elkaar, dan gaat het licht meteen weer branden. Het (zelf) herstellend vermogen van zenuwen na een beschadiging is echter slecht, het minste van alle weefsels. Als een zenuw

kapot is en je zet hem aan elkaar, dan is helaas de functie niet meteen weer terug. Dit komt doordat de zenuwvezels, dus vergelijkbaar met de koperdraadjes, afsterven als zij het contact hebben verloren met het cellichaam. Het proces waarbij het koperdraadje verdwijnt heet Wallerse degeneratie naar August Waller die dit in 1850 heeft ontdekt. Om tot functieherstel te komen moet het beschadigde axon van de plaats van het letsel helemaal uitgroeien tot de oorspronkelijke spier of het gevoelsorgaan. Het uitgroeien van het axon kan vele maanden tot zelfs wel twee jaar duren. In dit proces van uitgroei kunnen een hoop dingen verkeerd gaan. Een deel van de axonen kan op de plaats van het letsel geblokkeerd worden door lokaal littekenweefsel. Afhankelijk van de ernst van de beschadiging slaagt bijvoorbeeld 100% van alle axonen om de letselplaats te passeren maar dit kan bijvoorbeeld ook 50% of helemaal niets zijn. Op het moment dat een zenuw beschadigd wordt treden er niet alleen veranderingen op ter plaatse van de beschadiging maar ook in het cellichaam dat centraal gelegen ligt en ook in de eindorganen. In de loop van de tijd dat axonen uitgroeien kan op centraal niveau dan wel in de spier of huid irreversibele veranderingen optreden. De cellichamen kunnen afsterven. Ook kan het gebeuren dat op het moment dat het axon zijn eindorgaan eindelijk heeft bereikt de spiervezel al vervet is. Het axon maakt dan wel contact, maar er treedt geen functie herstel op.

Als een patiënt met een zenuwletsel in het ziekenhuis komt, hoe bepaal je dan de ernst van het letsel? Het verhaal is hierbij ontzettend belangrijk. Wanneer is het letsel ontstaan, hoe is het ontstaan, was het een hoge snelheidsletsel of waren de inwerkende krachten laag. Verder is het heel belangrijk onderscheid te maken tussen een open letsel, dus daar waar er echt een wond is, en een gesloten letsel. Om de ernst van het letsel te analyseren is vervolgens een neurologisch onderzoek noodzakelijk waarbij alle functies van de individuele spieren en het gevoel in kaart worden gebracht. Niet alleen het testen van een functie van de specifieke spier blijkt lastig te zijn maar ook het onderscheiden van een trucbeweging van een echte beweging.

Het kloppen over het traject van de aangedane zenuw waarbij tintels en prikkels worden opgewekt, het zgn. teken van Tinell-Hoffmann, kan waardevolle informatie geven. Op basis van het verhaal en het lichamelijk onderzoek kan schattenderwijs al voor 75% worden voorspeld of er spontaan herstel gaat optreden of niet. Die voorspelling is idealiter natuurlijk 100% omdat dan de beslissing opereren ja of nee nog beter gemaakt kan worden.

Zijn er dan geen hulpmiddelen om te kijken of de zenuw mild of ernstig beschadigd is? In de klinische praktijk is het elektrisch spieronderzoek van grote waarde. Hierbij wordt een naaldelektrode in een spier geprikt en dan kan worden afgelezen of er contact is tussen de zenuw en de spier. Dit onderzoek kan eventueel later worden herhaald, waarbij het informatie geeft over eventueel optredend herstel. Beeldvormend onderzoek van de zenuwen met MRI of echografie is in ontwikkeling, maar geeft nog geen extra informatie.

Als de ernst van het letsel geanalyseerd is op basis van het verhaal, het neurologisch onderzoek en eventueel elektrisch spieronderzoek dan komt de volgende stap. Geschat moet worden welk functie herstel zal volgen als afgewacht wordt tegenover welke functie winst verwacht kan worden na zenuwchirurgisch herstel. Hiervoor is het weer van belang dat u zich realiseert dat zenuwchirurgie nooit 100% functie teruggeeft.

Een aantal factoren beïnvloeden de uitkomst van zenuwchirurgie. Een opvallend klinisch fenomeen is dat niet elke zenuw even goed herstelt, de ene doet het beter dan de ander. Daarnaast wordt de uitkomst van zenuwchirurgie bepaald door de plaats van het zenuwletsel. Letsels ver af van het ruggenmerg herstellen beter dan letsels dicht bij het ruggenmerg. Ook speelt de leeftijd van de patiënt een rol. Het herstellervermogen gaat na \pm het 50e levensjaar nog moeizamer. Logischerwijs speelt ook de mate van schade aan de zenuw een rol, en dan met name of een deel van de zenuw door het letsel verloren is gegaan en er een gat bestaat tussen de twee uiteinden.

Tot slot is er de factor tijd: de tijd verstreken tussen het letsel en de operatie. Als je zeker zou weten dat een zenuw kapot is dan zou hij zo snel mogelijk moeten worden hersteld. Uitstel van de beslissing wel of niet opereren heeft een directe relatie met de uitkomst omdat met het voorttikken van de tijd onomkeerbare veranderingen gaan optreden in de zenuwcel en het eindorgaan. De factor tijd is momenteel de belangrijkste van alle factoren in de zenuwchirurgie, omdat alleen het interval tussen ongeval en behandeling te beïnvloeden is, de andere genoemde factoren niet. “If not now, when” slaat op dit dilemma: als we nu niet opereren, wanneer dan wel?

U zult inmiddels begrijpen dat het op dit moment nog lang niet altijd even gemakkelijk is om te beslissen: opereren ja of nee. Om weer een voorbeeld uit de praktijk te gebruiken: op het spreekuur komt een 20-jarige jongen die met 120 km/uur van zijn motor is gevallen. Daarbij is zijn arm geheel verlamd geraakt doordat het zenuwnetwerk tussen de hals en de arm kapot getrokken is, een Plexus Brachialis letsel. De kans dat dit goed komt is klein. Afwachten heeft geen enkele zin. Het is van groot belang dat herstel van zenuwen, de zenuwchirurgie, zo spoedig mogelijk plaatsvindt.

Hoe gaat nu zo'n operatie? Gestart wordt met het vrijleggen van het gebied van de beschadigde zenuw(en) en de overgangszone naar onbeschadigd gebied. Vervolgens wordt de ernst van het zenuwletsel bepaald. Een ervaren zenuwchirurg zal alleen al op basis van wat hij/zij ziet en voelt een indruk krijgen over de ernst van de schade. Is er veel littekenweefsel in het gebied waar de zenuw loopt? Is de zenuw geheel onderbroken? En is er dan aan het uiteinde een neuroom aanwezig? Een neuroom is een tumorachtige zwelling van de zenuw doordat uitgroeiende axonen geblokkeerd worden. Of is de continuïteit van de zenuw nog intact maar ziet de zenuw zelf er verlittekend of hobbelig uit en voelt het hard aan? Bij een verlittekende zenuw moet worden bepaald of voldoende axonen het beschadigde gebied kunnen passeren. Om dit te beoordelen wordt de zenuw net voor de plaats van het letsel gestimuleerd door daar direct

op de zenuw met een bipolair pincet een electrisch schokje toe te dienen. Als er geleiding is over het beschadigde deel van de zenuw kan je de arm of hand zien bewegen, ... als de patiënt slaapt tijdens de operatie! Indien er geen spiersamentrekkingen plaatsvinden is de schade ter plekke zo groot dat dit deel verwijderd moet worden.

Na chirurgisch verwijderen van het zenuwlittekenweefsel wordt een heel dun plakje van de zenuwuiteinden naar het laboratorium gestuurd tijdens de operatie. Daar wordt het plakje van de zenuw ingevroren en gekleurd. Onder de microscoop kan worden beoordeeld of er nog littekenweefsel in de stomp aanwezig is, of dat er al goede koperdraadjes zichtbaar zijn en er “220 V” uitkomt. Dit is door de zenuwchirurg met het blote oog lang niet altijd betrouwbaar te beoordelen. De uitslag is op de operatiekamer beschikbaar binnen drie kwartier na afname. Een dergelijke intraoperatieve microscopische neuropathologische evaluatie biedt een enorme ondersteuning aan de zenuwchirurg in het verrichten van de optimale zenuwreconstructie. Er zijn wereldwijd niet veel klinieken die een dergelijke analyse routinematig tijdens de operatie kunnen verrichten. Gelukkig hebben wij in het LUMC Sjoerd van Duinen, neuropatholoog, die deze analyse op uitstekende wijze voor ons verricht.

Er bestaan drie zenuwchirurgische hersteltechnieken. De twee delen van een kunnen direct aan elkaar worden gezet, de zgn. directe coaptatie. Het kan zijn dat door het letsel een stuk van de zenuw helemaal kapot is gegaan. Dan wordt een zenuwtransplantatie verricht. Hierbij wordt een zenuw uit de kuit gehaald en tussen de twee zenuwuiteinden geplaatst. De derde techniek is een zenuwomlegging operatie waarbij niet de oorspronkelijke zenuwroute wordt hersteld maar zenuwen op een andere manier met elkaar worden verbonden.

Van belang voor al deze drie technieken is dat zenuwoperaties sinds 1963 onder de microscoop worden verricht wat enorme verbeteringen heeft gebracht. Hechtmaterialen zijn ontwikkeld waarbij het draadje zo dun is als een haar.

Ook kunnen zenuwen met behulp van weefsellijm aan elkaar worden gezet. Er moet naar worden gestreefd om het geelgroene kabeltje aan het ene uiteinde van de zenuw weer met het geelgroene kabeltje aan het andere uiteinde te verbinden. Het is ook duidelijk geworden dat een zenuwhechting moet gebeuren zonder dat er spanning op de zenuwnaad komt. Spanning veroorzaakt littekenformatie ter plaatse van de naad en blokkeert herstel van uitgroei van axonen. Als blijkt dat twee zenuwstompen alleen onder spanning aan elkaar kunnen worden gehecht of een stuk zenuw helemaal kapot is gegaan, dan moet een transplantatie worden verricht. De zenuw uit de kuit, de Nervus Suralis, is in doorsnede dunner dan de zenuw die kapot is. Als er bijvoorbeeld een zenuwdefect van 5 cm bestaat wordt de hele kuitzenuw uitgenomen, die zo'n 30 cm lang is. Vervolgens wordt deze zenuw in 6 stukjes geknipt van 5 cm en al deze stukjes worden als een kabeltransplantaat tussen de twee zenuwstompen geplaatst. Na drie weken is een zenuwnaad "trekvast" genezen. Vervolgens gaan de axonen uitgroeien van proximaal naar distaal met een snelheid van ongeveer 1 millimeter per dag. Het kan 2 jaar duren tot de eindfase van herstel is bereikt. Hoe vaardiger de zenuwchirurg is in het maken van een zenuwnaad des te groter is de kans dat axonen kunnen uitgroeien.

Een apart type zenuwletsel is de wortelavulsie. U kunt dit vergelijken met een stekker die uit het stopcontact is getrokken. Tot op heden sprak ik over een kabelbreuk, maar als de 20-jarige patiënt uit mijn voorbeeld in zijn verhaal ook nog eens meldt dat hij hevige pijnen heeft in zijn hand en bij het onderzoek de lidspleet van zijn oog vernauwd is en de pupil kleiner, dan is de kans groot dat er een wortelavulsie is. Bij een wortelavulsie wordt door de trekkrachten de verbinding tussen het ruggenmerg en de zenuw, net op de overgangszone, kapot getrokken. De stekker is uit het stopcontact. In de normale situatie gaan er "5 kabels van 220 V" naar de arm. Bij ernstige letsels kan het zijn dat 3 of 4 of zelfs alle 5 de stekkers uit het stopcontact zijn getrokken. Bij 4 geavulseerde wortels is er nog maar "één kabel van 220 V" over voor de

arm. Bij elke patiënt met een hoog snelheidsletsel waarbij de Plexus Brachialis beschadigd is en een operatie wordt gepland, wordt een CT-myelography gemaakt. Hierbij wordt contrast vloeistof via een ruggenprik ingebracht en wordt de overgangszone tussen zenuw en ruggenmerg in het wervelkanaal in beeld gebracht. Tijdens een operatie is het namelijk niet mogelijk om in het wervelkanaal te kijken. Zonder de CT-myelography bestaat tijdens de operatie de kans dat er een aansluiting wordt gemaakt met een kabel waarvan de stekker uit het stopcontact ligt en waar dus geen stroom op staat. MRI heeft als voordeel dat er geen ruggenprik nodig is, maar dit type onderzoek is momenteel nog niet zo goed als de CT-myelography voor wat betreft het aantonen van wortelavulsies.

Kunnen uit het ruggenmerg getrokken zenuwen worden teruggeplaatst in het ruggenmerg? Kan de stekker in het stopcontact worden geplaatst? In 2000 verscheen een publicatie in de Journal of Neurosurgery waarin de resultaten worden beschreven van deze operatie die bij 10 mensen werd verricht. De geclaimde resultaten waren zeer optimistisch en al snel werd deze operatie op meerdere plaatsen in de wereld verricht. Nu, meer dan 10 jaar later, nadat vele patiënten op deze wijze zijn geopereerd, blijkt dat de geclaimde resultaten zeer beperkt zijn en deze risicovolle operatie, waarbij in het ruggenmerg wordt geopereerd, niet rechtvaardigen. Gebaseerd op Leids onderzoek verricht in het Neurochirurgisch Laboratorium o.l.v. Enrico Marani, werd al in 2002 een brief gestuurd naar de Journal of Neurosurgery waarbij kanttekeningen werden gezet bij de optimistische claim van resultaten t.a.v. het terugplaatsen van zenuwen in het ruggenmerg. Aangegeven werd dat terugplaatsen van zenuwen in het ruggenmerg wel herstel van axonale continuïteit geeft, maar functiewinst treedt niet op. De auteurs van het desbetreffende manuscript publiceerden toen een antwoord waarin ons werd verweten innovatie op het gebied van de zenuwchirurgie terug te werpen naar de Middeleeuwen. In onze wetenschappelijke literatuur was dit een opmerkelijk hard verwijt. De tijd heeft inmiddels geleerd dat de Leidse visie gerechtvaardigd was.

Bij deze ernstige zenuwletsels met wortelavulsies kan wel een zenuwomlegging worden verricht. Hierbij wordt een intacte zenuw die niet bij het letsel betrokken is en die oorspronkelijk niet naar de arm loopt doorgenomen, omgelegd en verbonden met een zenuw in de arm. Dit levert functie op die nooit zo goed is als normaal, maar veel beter is dan helemaal niets. Een voorbeeld hiervan is de tussenribzenuw omlegging waarbij drie tussenribzenuwen over de borstwand geheel worden vrij geprepareerd en ter hoogte van het borstbeen worden doorgenomen en omgeklapt richting de oksel. De Nervus Musculocutaneus, de zenuw naar de biceps, wordt opgezocht en ook naar de oksel omgeklapt en vervolgens worden deze zenuwen aan elkaar vastgemaakt. Hierbij creëer je dus een verbinding tussen tussenribzenuwen die oorspronkelijk verbonden zijn aan de ademhalingsfunctie, met de biceps welke de arm buigt. Bij deze zenuwomleggingsoperatie zie je na ongeveer een jaar dat als de patiënt hoest, hikt of lacht, dat de arm onwillekeurig heen en weer gaat bewegen met de ademhaling. Terecht vraagt u zich af: wat heb je daar nu aan? Interessant genoeg treedt echter in een periode van enkele maanden daarna een omschakeling in de hersenen op t.a.v. de aansturing van de biceps, van alleen met inademen of uitademen naar een volledig bewuste controle. Blijkbaar treedt er in de hersenen een veranderingsproces op en zijn de hersenen nog plastisch. Leids onderzoek heeft aangetoond hoe het mogelijk is dat ademhalingszenuwen de arm kunnen aansturen. De tussenribspieren zijn niet alleen actief tijdens ademhaling. Je spant deze spieren aan op het moment dat je bijvoorbeeld een zware kist optilt. Dan spannen dus de biceps en de tussenribzenuwen tegelijkertijd aan. In de hersenen blijkt er een verbinding te bestaan tussen de programma's van de biceps en de tussenribzenuwen. Door veel gebruik treedt er versterking op in deze al bestaande contacten, de synapsen. Uiteindelijk leidt dit tot een normale controle over de herstelde bicepsfunctie. Een ander voorbeeld van een zenuw omleggingoperatie is die waarbij de tongzenuw verbonden wordt met de bicepszenuw. Deze operatie werd verricht door Professor Algy Narakas in Lausanne in Zwitserland. Toen ik hem in 1993 bezocht vertelde hij dat de tongzenuw, de Nervus Hypoglos-

sus, een prima stroombron was voor energievoorziening naar de arm wanneer wortels uit het ruggenmerg zijn getrokken. Zijn resultaten werden nooit gepubliceerd doordat hij helaas plotseling overleed. Op basis van zijn stellige mening als expert hebben wij in Leiden besloten om bij een gelimiteerd aantal patiënten de tongzenuw te verbinden met de Nervus Musculocutaneus naar de biceps. Inderdaad bleek na ongeveer een jaar dat de patiënten bij het bewegen van de tong de biceps konden aanspannen. In tegenstelling tot de tussenribzenuwen ontstond er echter nooit een armbeweging zonder tongbeweging. Elke keer als de patiënt de arm wilde buigen moest de tong tegen het harde verhemelte worden bewogen. De onwillekeurige bewegingen bij kauwen waarbij de arm bleef schokken, verdwenen niet. Terugkijkend had voorspeld kunnen worden dat deze operatie functioneel geen winst geeft. Immers, er bestaan geen contacten tussen de tongzenuw en de arm. Het fenomeen van plastische veranderingen in de hersenen was in die tijd echter minder bekend. Op basis van ons onderzoek is deze zenuwomleggingoperatie geheel afgeschaft. In een poging om toch nog andere stroomvoorzieningsbronnen te kunnen gebruiken werd recent een nieuwe zenuw omleggingoperatie geïntroduceerd waarbij een zenuw van de gezonde zijde gebruikt wordt via een lange verbinding naar de verlamde arm. Nu blijkt dat de herstelde functie van de verlamde arm alleen maar aangestuurd kan worden door het bewegen van de gezonde arm. Ook hier treedt geen onafhankelijke controle op en is de vraag of de patiënt hier uiteindelijk baat bij heeft.

De sterke kant van de Leidse studies naar de klinische uitkomsten bij volwassenen is dat de beperkingen van zenuwchirurgie goed worden aangegeven. In de wandelgangen tijdens internationale bijeenkomsten wordt vaak waardering geuit voor onze analyses, die bij anderen vaak niet beter zijn. In de literatuur echter worden resultaten vaak te optimistisch weer gegeven.

Zenuwletsels kunnen op alle leeftijden voorkomen. De jongste leeftijd waarop dit kan gebeuren is bij een baby tijdens de geboorte. Als tijdens de bevalling het hoofdje is geboren en de

schouder blijft haken achter het schaambeentje van de moeder wordt, als er nood is, aan het hoofdje getrokken om de baby geboren te laten worden. Dan kan het netwerk van zenuwen tussen de nek en de arm, de Plexus Brachialis, worden overrekt. Het gevolg is dat de arm na de geboorte al dan niet geheel verlamd is. In Leiden bestaat veel ervaring met de behandeling van het geboortelletsel van de Plexus Brachialis, de obstetrische plexopathie. Ongeveer 2:1000 pasgeborenen hebben een rekletsel van de zenuwen waardoor direct na de bevalling de armfunctie gestoord is. In Nederland zijn dit ongeveer 400 kinderen per jaar. Direct na de bevalling ligt de arm slap naast het lichaam naar binnen gedraaid. Aan de buitenkant is niet te zien hoe ernstig het zenuwletsel is. Alleen in de tijd kan duidelijk worden of er spontaan herstel zal optreden. Wachten heeft het nadeel dat onomkeerbare veranderingen plaatsvinden die herstel na zenuwchirurgie negatief beïnvloeden. We hebben gezocht naar factoren die zo vroeg mogelijke kunnen voorspellen hoe ernstig het zenuwrekletsel is. Dit onderzoek werd door ZON-MW gefinancierd en gesteund door de Erbse Parese Vereniging Nederland. Vijftig Ouders waren bereid om binnen 1 week na de traumatische bevalling naar het LUMC te komen om hun baby te laten onderzoeken. Vervolgens werden de baby's ook bij 1 maand en 3 maanden onderzocht. Niet alleen werden verschillende bewegingspatronen van de arm vastgelegd maar werd ook een spieronderzoek verricht waarbij met een naaldelectrode in drie spieren werd gekeken of er contact was met een zenuw. Enkele dagen geleden is door ons in een medisch wetenschappelijk tijdschrift gepubliceerd dat het nu mogelijk is al op de leeftijd van 1 maand met een betrouwbaarheid van ongeveer 85% vast te stellen of er een ernstig letsel aanwezig is dat specialistische behandeling vergt. De standaard tot op heden was dat dit pas bij ongeveer 3 maanden mogelijk was, met een methode die bovendien lastig en minder betrouwbaar was en waar er dus veel onzekerheden overbleven. Naar verwachting zal deze studie een grote bijdrage gaan leveren aan de zorg voor deze patiëntjes.

In tegenstelling tot de vaak matige resultaten bij volwassenen met een zenuwletsel zijn de resultaten bij baby's met een verlamde arm veel beter. Dit komt vermoedelijk doordat het herstelvermogen van het zenuwstelsel bij baby's veel beter is dan op oudere leeftijd.

Een van de grote problemen die bij volwassenen speelt is dat een beschadigde handfunctie bij een Plexus Brachialisletsel definitief als verloren moet worden beschouwd. Dit komt omdat de axonen vanaf het niveau van boven het sleutelbeen helemaal naar de hand moeten uitgroeien. Tegen de tijd dat de axonen bij de hand zijn aangekomen, zijn de spieren al verloren. Op basis van de goede zenuw herstelcapaciteit bij baby's hebben wij zenuwomleggingsoperaties toegepast die wel gericht zijn op het herstel van de handfunctie. Bij deze zenuwomlegging wordt de belangrijkste zenuw naar de hand, de achtste halswervelzenuw, aangesloten op de stroomvoorziening die oorspronkelijk bedoeld is voor de schouder, de vijfde halswervelzenuw. Deze zenuwomlegging heeft geresulteerd in functioneel handherstel bij 70% van de door ons op die wijze geopereerde baby's. In 2006 werd samen met collega Willem Pondaag als eerste gepubliceerd dat deze zenuwchirurgische techniek bij baby's spectaculaire resultaten geeft. Deze zenuwomleggingsoperatie wordt tegenwoordig wereldwijd als standaard gebruikt wat een geweldige vooruitgang is omdat deze kinderen nu voor de rest van hun leven weer een bruikbare handfunctie kunnen krijgen. Een andere belangrijke verbetering voor de baby's met een geboortelletsel van de Plexus Brachialis die een zenuwtransplantatie ondergaan, is de scopische uitname van de kuitzenuw. Hierbij wordt door een klein wondje m.b.v. een kijker, die verbonden is aan een camera, de kuitzenuw opgezocht en onder de huid door verwijderd. Afgezien van de cosmetische voordelen hebben de patiëntjes na de operatie minder pijn en wondproblemen.

Globaal laten de gepubliceerde Leidse studies naar de klinische uitkomsten van zenuwchirurgie bij baby's positieve resultaten zien. Een grove vergelijking van zenuwchirurgische resultaten

tussen baby's en volwassenen met ernstigste letsels van de Plexus Brachialis laat het volgende zien. Bij bijna alle baby's herstelt de biceps goed en bij volwassenen iets meer dan de helft. Bij baby's herstelt 70% van de handfunctie maar bij volwassenen treedt geen herstel op.

Het probleem bij het chirurgisch herstellen van een zenuw is dat ter hoogte van de hechtplaats een deel van de uitgroeiende axonen de overkant niet haalt en dat gedurende het verdere uitgroeiproces nog meer axonen hun einddoel niet halen. Het gevolg is dat slechts een deel van het oorspronkelijke aantal weer contact maakt de eindorganen. Bovendien duurt het lang voordat axonen weer bij hun eindorgaan zijn en in de tussentijd kunnen onomkeerbare veranderingen in de eindorganen optreden. Zoals gezegd, op het moment dat het uitgegroeide axon de spier bereikt heeft, is deze soms al vervet en zal daarom geen functioneel herstel optreden. Het tweede probleem dat zich voordoet ter hoogte van de hechtplaats is dat axonen een verkeerde route nemen. Axonen voor een buigbeweging komen in verbinding met een spier die een strekbeweging maakt. Ook kunnen axonen voor gevoel in een spier eindigen of andersom. Zenuwchirurgie is in technische zin uitontwikkeld. Het is niet te verwachten dat in de operatiekamer nog verbeteringen zullen plaatsvinden die de chirurgische handeling kan verbeteren. Significante verbetering gaan we waarschijnlijk niet meer bereiken d.m.v. verfijning van chirurgische technieken. Daarom moeten we op zoek gaan naar andere mogelijkheden.

Oplossingen voor het verbeteren van herstel na zenuwchirurgie moeten worden gevonden in het laboratorium. Basaal wetenschappelijk onderzoek moet oplossingen brengen die in de kliniek kunnen worden gebruikt, het zogenaamde translationele onderzoek. Op welke wijze kan het zenuwherstel nu worden bevorderd?

De oplossing waaraan wij werken kan omschreven worden als moleculaire zenuwchirurgie. Dit is een combinatie van genterapie en zenuwchirurgie. Bij genterapie worden gemodificeer-

de viruspartikels, ofwel virale vectoren, gebruikt (bv. Lentivirale vectoren). Een virale vector is een virus die nog wel een cel binnen kan gaan, maar waaruit de ziekmakende eigenschappen zijn verwijderd. Ook kan het virus zich niet meer vermenigvuldigen. Verschillende virussen treden verschillende cellen binnen. In het virus wordt een therapeutisch gen ingebouwd. Dit transgen bevat de genetische code voor een therapeutisch eiwit, in dit geval bv. het zogenaamde Nerve Growth Factor. Enkele microliters van een vloeistof met deze virale vectoren kan met een heel dun naaldje in de zenuw worden gespoten. Dit gebeurt dan op de plaats van de zenuwnaad. Het virus "besmet" dan de daar aanwezige cellen, bv. de Schwann cellen hetgeen transductie wordt genoemd. In de getransduceerde cellen wordt vervolgens het therapeutische eiwit zoals Nerve Growth Factor, gemaakt. Dit draagt bij aan een verbetering van de uitgroei van axonen. Klinisch wordt genterapie momenteel veilig toegepast bij de ziekte van Alzheimer en Parkinson.

Dit onderzoek gebeurt in nauwe samenwerking met het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (NIN) waarin Joost Verhagen, hoogleraar neuroregeneratie, de leidende rol heeft. Tevens wordt nauw samengewerkt met Jasperien Noordermeer, hoogleraar ontwikkelingsneurobiologie, en Rob Houben, hoogleraar genoverdracht beiden van het LUMC.

Op dit moment wordt onderzoek gedaan op humaan materiaal en in dier experimentele modellen. Martijn Tannemaat onderzocht de mogelijkheid om menselijke zenuwen te transduceren. Door injectie van een virale vector in de Nervus Suralis werd deze genetisch gemodificeerd. De productie van Nerve Growth Factor nam hierdoor toe.

In een ander deel van het onderzoek, wordt in humaan zenuwlittekenweefsel gekeken welke factoren een rol spelen bij de uitgroei van axonen. Met een virale vector kunnen vele verschillende transgenen in de cel worden gebracht. Deze transgenen zorgen voor productie van verschillende eiwitten die een verschillende werking hebben. Momenteel weten wij

niet welke het beste zijn om axonale uitgroei te bevorderen. Met behulp van microarray technieken werd genomewijd gekeken en werden 722 genen geïdentificeerd die een rol blijken te spelen in het zenuw regeneratieproces. In de toekomst zal moeten blijken welke genen een sleutelrol spelen.

Vervolgens is de klinische situatie nagebootst in een diermodel. In dit diermodel wordt de Nervus Ischiadicus doorgenomen en direct weer aan elkaar gezet. Ter hoogte van de naad wordt enkele milliliters van een Lentivirale vector geïnjecteerd. Verschillende groeifactoren worden getest. Er wordt gekeken naar het herstel van de zenuw onder verschillende omstandigheden, bv. door middel van de analyse van het looppatroon. Ook kunnen met verschillende kleurstoffen herstelde zenuwbanen in beeld worden gebracht.

10 In het dierexperimenteel onderzoek blijkt dat de regeneratie wordt verbeterd met behulp van genterapie. De uitgroei van motore axonen gaat beter maar hierbij zijn wij op een nieuw probleem gestuit. Op de plek van de injectie in de zenuw waar de transductie plaatsvindt, blijken de uitgroeiende axonen het zo goed naar hun zin te hebben dat zij daar blijven. Zij groeien niet verder maar ze blijven als kinderen in een snoepwinkel rondhangen. Dit wordt daarom ook het “Candystore” fenomeen genoemd. Het gevolg is dat minder i.p.v. meer axonen de spieren bereiken. Het is dus een negatieve bevinding. Een oplossing voor dit probleem, waar nu aan gewerkt wordt, is het maken van een reguleerbare vector, een die aan- en uitgezet kan worden. De productie van een groeifactor vindt dan bv. alleen plaats als dit nodig is. Onderzoek hiernaar is in volle gang maar blijkt niet altijd even eenvoudig. Het is lastig om vast te stellen op welk moment een bepaald eiwit geproduceerd wordt en wanneer niet. Ook in dit kader is het “If not now, when?” zeer toepasselijk.

Het samenwerkingsverband tussen het LUMC en het NIN is in 2002 tot stand gekomen. Een CEO viel van zijn paard en liep daarbij een ernstig letsel van de Plexus Brachialis op.

De hersteloperatiemogelijkheden waren zeer beperkt en hij moet feitelijk functioneren als een éénarmige. Zijn contacten in de zakenwereld waren zo goed dat hij een vermogen van ongeveer € 5.000.000 voor ogen had om de research in dit veld te stimuleren. Er werden een aantal vergaderingen belegd waarbij de eerste contacten met het NIN in de persoon van prof. Verhagen werden gelegd. Helaas crashte (toen ook al) de beurs en verdampte het ons in het vooruitzien gestelde vermogen voor het onderzoek. De contacten bleven, maar het blijkt telkens weer dat het buitengewoon lastig is om voor dit type onderzoek financiering te verkrijgen. In de afgelopen jaren zij wij met subsidies van de Hersenstichting en investeringsgeld uit de vrije beleidsruimte van het LUMC in staat gebleken een solide onderzoeksgroep op te zetten die een leidende rol speelt op het gebied van de genterapie van zenuwherstel. Mijn aanstelling als klinisch adviseur aan het NIN in 2008 is niet alleen persoonlijk eervol maar is ook een erkenning voor de goed lopende samenwerking.

Een ander onderzoeksgebied is de ontwikkeling van een kunstzenuw die kan worden geplaatst tussen twee zenuwstompen. In een samenwerkingsverband met de Mayo Clinic (Rochester, Minnesota) werd een poreuze biodegradeerbare holle buis ontwikkeld waardoor axonen kunnen uitgroeien. Het blijkt dat het herstel door een dergelijk buisje nog niet zo goed is als bereikt kan worden na het gebruik van een lichaamseigen zenuw. Momenteel wordt gewerkt aan verandering van de fysieke eigenschappen van het buisje waarbij bijvoorbeeld kleine kanaaltjes in plaats van een holle structuur worden gebruikt. Tevens is het buisje gevuld met piepkleine microbolletjes waarin groeifactoren zijn aangebracht. De wand van deze bolletje lost op, waardoor de groeifactor vrij komt. Deze factoren moeten er voor zorgen dat er een betere uitgroei van axonen zal plaatsvinden.

Er bestaat veel overlap tussen het genterapie onderzoek en het kunstzenuw onderzoek. Wellicht wordt de ideale oplossing een combinatie van beide?

Wat gebeurt er in Nederland met een patiënt met een complex zenuwprobleem waarvoor mogelijk een operatie nodig is? Het LUMC geldt al jaren als een tertiair verwijzingscentrum voor deze patiënten. In de praktijk worden patiënten met complexe zenuwaandoeningen vanuit het hele land verwezen. Steeds frequenter wordt door de behandelende arts telefonisch contact gezocht met de vraag of vroege verwijzing zinvol is. Dit is een goede ontwikkeling omdat voorkomen wordt dat er vertraging optreedt in het behandelingsproces. Patiënten worden in het LUMC in multidisciplinair verband beoordeeld door een neurochirurg, orthopedisch chirurg, revalidatiearts, gespecialiseerde fysiotherapeut en ergotherapeut. Het komt n.l. regelmatig voor dat patiënten meer dan alleen een zenuwletsel hebben, bv. is er ook een gecompliceerd gewrichtsprobleem aanwezig. De eerste vraag die beantwoordt moet worden is of een zenuwoperatie geïndiceerd is maar dit is niet het enige. Zenuwchirurgie is echter slechts één onderdeel van de totale behandeling van patiënten waarbij een zenuwletsel aanwezig is. De behandeling is vrijwel nooit met één bezoek klaar. Patiënten worden door het multidisciplinaire team vaak meerder jaren vervolgd.

Door de uitgevallen zenuwfunctie kunnen er bv. bij baby's met een geboortelletsel van de Plexus Brachialis geleidelijk afwijkingen in de gewrichten optreden. Het is natuurlijk doodzonde dat als de zenuw gaat functioneren en de spieren weer worden aangestuurd, het gewricht zo afwijkend is dat er geen bewegingen meer in gemaakt kunnen worden. Het multidisciplinaire karakter van de groep maakt het mogelijk om ook deze secundaire gevolgen van zenuwletsel optimaal te behandelen. Meestal is de eindfase van zenuwherstel ongeveer 2 jaar na de operatie bereikt. Herstel na een zenuwoperatie is nooit compleet. Als de eindfase van zenuwherstel is bereikt wordt beoordeeld of de functie van de arm of het been nog verder kan worden verbeterd. Hiervoor kunnen peesverplaatsingen dan wel standveranderingen in de beenderen of gewrichten worden verricht. Aan het begin van de behandeling, bij de planning van de zenuwoperatie, moet al rekening worden gehouden met de mogelijkheden die er bestaan op het gebied van deze secun-

daire correcties. Daarom is communicatie tussen de verschillende klassieke disciplines in teamverband in aanwezigheid van de patiënt onontbeerlijk. Alleen dan kan men tot een goed behandelingsresultaat komen. De eerste multidisciplinaire bijeenkomsten dateren uit de jaren tachtig van de vorige eeuw. Toen werden 1 x per 6 weken twee of drie patiënten tijdens een lunchbijeenkomst gezien. Tegenwoordig worden er wekelijks in gezamenlijk verband ongeveer 30 patiënten beoordeeld waarvan 7 nieuwe.

Het lijkt dat dit multidisciplinaire samenwerkingsverband een hele logische en normale organisatievorm is voor patiënten met zenuwletsels. Wereldwijd zijn er echter nog maar heel weinig teams die op dit niveau met elkaar samenwerken. Concentratie van complexe relatief zeldzame zorg op deze manier is goed omdat toch veel ervaring wordt opgebouwd en daarmee een zekere routine.

Door de opgebouwde ervaring zijn aandoeningen die elders als complex gelden in het LUMC tot de routine gaan behoren. Per 1 januari jl. is een logische stap gezet in het verder optimaliseren van de organisatie. Een samenwerkingsverband is tot stand gekomen tussen het LUMC en afdeling neurologie van het Diaconessenhuis in Leiden: het Zenuwcentrum. Patiënten met een letsel, tumor of beklemming van een zenuw worden gezien in het Zenuwcentrum. Gekeken wordt of de behandeling kan plaats vinden in het LUMC dan wel in het Diaconessenhuis. Sommige patiënten met relatief zeldzame aandoeningen worden nu in de setting van het Diaconessenhuis behandeld. Zo kan het zijn dat een patiënt uit Appelscha wordt verwezen door zijn medisch specialist naar het multidisciplinair spreekuur in het LUMC en vervolgens in het Diaconessenhuis wordt geopereerd. Het is gebleken dat het switchen van locatie vanuit het perspectief van de patiënt geen enkel probleem is. Het grote voordeel van het Zenuwcentrum is dat meer patiënten sneller behandeld kunnen worden. Het Zenuwcentrum biedt tevens de mogelijkheid om in multidisciplinair verband wetenschappelijke studies te verrichten. Deze zijn gericht op verbetering

van zowel complexe zeldzame als ook veelvuldig voorkomende aandoeningen. Alle betrokken specialisten brengen hierbij vanuit hun eigen invalshoek hun kennis in.

De onderwijstaak behorende bij de leerstoel zenuwchirurgie zal bestaan uit het verzorgen van cursussen chirurgische anatomie van zenuwen. Tevens zal bijgedragen worden aan de medisch specialistische opleidingen welke met zenuwen te maken hebben. Het Leidse centrum heeft een internationale reputatie opgebouwd. Dit blijkt niet alleen uit verzoeken tot schrijven van bijdragen in handboeken. Ook blijkt dit uit de frequente bezoeken van collega's uit de hele wereld. In een één op één setting worden zij bijgeschoold t.a.v. indicatiestelling, analyse en zenuwchirurgische technieken. Ook wordt scholing gegeven in andere landen over de Leidse multidisciplinaire organisatievorm van het Zenuwcentrum. Op deze wijze wordt getracht de zenuwchirurgie het internationaal op een hoger niveau te tillen.

12

Hoe moet de toekomst van de zenuwchirurgie er uitzien? Allereerst zal zenuwchirurgie zowel nationaal als internationaal zijn plaats als nieuw specialisme moeten veroveren. In Nederland zullen er in de toekomst een paar mensen verantwoordelijk moeten zijn voor de zorg en het onderzoek van de betreffende patiënten. De zenuwchirurg van de toekomst moet een gedegen moleculair biologische achtergrond hebben om een rol te gaan spelen in de ontwikkelingen die ongetwijfeld in de operatiekamer gaan plaatsvinden. Complexe aandoeningen en behandelingen zullen in Nederland slechts in één centrum verricht moeten worden.

De analyse van de zenuwletsels zal gemakkelijker en sneller moeten verlopen. Het moet tot de mogelijkheden behoren om met behulp van MRI technieken zoals neurografie en DTI snel en gedetailleerd een oordeel te kunnen krijgen over de mate van zenuwschade. Zenuwchirurgie moet sneller dan nu worden verricht om de negatieve effecten welke in de tijd optreden tegen te gaan. In Leiden worden nu patiënten daags na een ernstig zenuwtrauma geopereerd. Dit creëert nieuwe problemen

tijdens de operatie maar die moeten worden opgelost. De oude behandelprotocollen waarbij veel gewacht wordt leveren te weinig op. Tegelijkertijd zal er aan gewerkt moeten worden om nieuwe additionele therapieën zoals genterapie klaar te stomen voor klinische toepassing. In de topreferente zorg zullen de professionals 24 x 7 uur beschikbaar moeten zijn om de beste therapie te kunnen bieden. In dit perspectief is het te hopen dat verzekeringsmaatschappijen hierbij ook een stimulerende rol zullen gaan spelen.

Waarom nu de leerstoel zenuwchirurgie? In 1978 publiceerden de Neurochirurgen Hans van Dulken en Raph Thomeer in het gerespecteerde tijdschrift "Archivum Chirurgicum Neerlandicum" het eerste artikel van Leidse bodem 'Recent development in peripheral nerve surgery'. De "recent developments" van toen zijn de standaard van nu. Uit hetgeen ik u in voorgaande heb verteld mag u concluderen dat de complexiteit van de zenuwchirurgische behandeling is toegenomen. Evaluatie van verschillende behandelingsvormen is nodig. De uitkomsten van de zenuwchirurgie moeten naar een hoger nivo getild worden. Nu, in 2011 aangeland, moet deze leerstoel dienen als een stimulans voor het verbeteren van de klinische zorg. Tevens moet het bijdragen aan de invoering van nieuwe ontwikkelingen uit het basaal wetenschappelijk onderzoek naar de kliniek.

Dank woord

Allereerst wil ik allen die aan de totstandkoming van deze benoeming hebben bijgedragen bedanken voor de tijd, moeite en energie die zij daar aan hebben gegeven. Voorst wil ik de hooggeleerde Peul en mijn collega's van de afdeling neurochirurgie danken omdat zij de zenuwchirurgie de ruimte geven die het verdient. In het bijzonder wil ik bedanken collega Koot: "Als ik onder de microscoop vier handen zie, weet ik soms niet welke van mij zijn". Tevens wil ik danken al mijn collega's waarmee ik in het Zenuwcentrum op een fantastische wijze samenwerk, met uiteraard daarbij het hele neurologische team van het Diaconessenhuis Leiden.

Verder wil ik vooral bedanken de mensen die hebben bijgedragen aan mijn professionele vorming. In mijn loopbaan hebben zij korte statements gemaakt welke ik “trommelvliesmomenten” noem. Zij werden gezegd, zij staken erbovenuit, ik weet ze nog, ik denk er nog aan en ze hebben wat met mij gedaan. Sommigen spreken voor zich, anderen behoeven een kleine toelichting:

Joop Malessy, begon in 1958 als zenuwarts en werd later neuroloog. Als zijn zoon ben ik begonnen als neurochirurg en ga nu verder als zenuwchirurg. Toeval? Hij zei:

“Spreek in de taal van de patiënt”.

Henk Kalsbeek, chirurg, Bronovo, Den Haag zei: “De belangrijkste beslissing die je als chirurg moet nemen is: “Open of niet? Neem deze beslissing niet met je handen, maar je met hoofd”.

Har Meijer, huisarts te Leiden zei: “De patiënt is een mens”.

Henk Hoitsma, Opleider Chirurgie, O.L.V.G., Amsterdam zei: “Je moet bij de patiënt in bed gaan liggen”. (Je moet alles van een patiënt weten.)

George Bruijn, hoogleraar neurologie zei: “Herinner je machteloosheid”. (“Gebruik” het gevoel van machteloosheid als motivatie om oplossingen te zoeken voor “onbehandelbare” problemen.)

Michel Ferrari, hoogleraar neurologie i.h.b. de migraine zei: “Je moet ook referenties kopiëren”. (Dit in het pre-electronisch tijdperk, toen tijdschriften onder de kopieermachine werden gelegd. Referenties zijn belangrijk.)

Gert van Dijk, hoogleraar klinische neurofysiologie zei: “Lees eerst de materialen en methoden in een wetenschappelijk artikel. Als die niets zijn, leg het artikel dan weg”.

Andel van der Mey, KNO-arts, brughoektumor specialist zei: “Alleen de uitkomst neergezet door het behandelende team geldt, niet wat de individuele bijdragen zijn”.

Hans van Dulken, neurochirurg zei: “Wat een gehaktbal”. (Een gehaktbal is een verwijzer die niet weet waar het over gaat en dat ook nog eens in zijn verwijfsbrief laat zien.)

Johan Voormolen, neurochirurg zei: “Er zijn meerdere opties”.

(Er zijn verschillende manieren om dit probleem tot een goede oplossing te brengen.)

Raph Thomeer, hoogleraar neurochirurgie zei: “We zijn G’d niet”. (Er zijn grenzen aan de dingen die wij Neurochirurgisch kunnen.)

Een persoonlijk dankwoord richt ik aan:

Professor Rob Spinner, neuro- and orthopedic surgeon, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota: “I never had a better meal than the one in Cancun, 1999”.

Professor of critical theory, Karin Lesnik Oberstein, Reading University, U.K., for “sharing with me Witgenstein’s analysis of colours and putting it in the perspective of brain plasticity”.

... en aan Sas, Zev, Ayal en Elah wil ik zeggen: “Today is an adventure. Life is an adventure. I am the luckiest to share it with you”.

Tot slot wil ik u de bron vermelden van de titel van mijn Oratie: “If not now, when”? Dit beroemde gezegde is opgetekend in Pirkei Avot, een deel van de Mishnah en is toe te schrijven aan Rabbi Hillel, 2025 jaar geleden:

אם אין אני לי, מי לי? וכשאני לעצמי, מה אני? ואם לא עכשיו, אימתי?

Ik heb gezegd.

PROF.DR. M.J.A. MALESSY



Martijn Malessy werd opgeleid tot Neurochirurg in het LUMC en in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam. In 1995 werd hij opgenomen in het specialistenregister en werd hij lid van de neurochirurgische staf van het LUMC. In 1999 promoveerde hij in Leiden op het proefschrift getiteld 'Brachial Plexus Surgery: Factors affecting functional recovery'. Sinds 2008 is hij aangesteld als klinisch wetenschappelijk adviseur aan het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen. Hij is gespecialiseerd in de zenuwchirurgie. Dit is een superspecialisatie van de neurochirurgie die zich richt op de behandeling van zenuwletsels, zenuwbeklemmingen en tumoren uitgaande van zenuwen.



Universiteit Leiden