

## Als het tussen de oren zit

*Prof.dr. Martin Klein*

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Medische neuropsychologie, in het bijzonder van neuro-oncologische aandoeningen aan de Faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit/VU Medisch Centrum op 20 mei 2016.*



Mijnheer de rector magnificus, dames en heren.

Deze bijzondere dag valt min of meer samen met het einde van de Brain Tumor Awareness maand. Jaarlijks wordt in deze maand in de Verenigde Staten en Canada aandacht gevraagd voor patiënten met hersentumoren door sportevenementen en inzamelingsacties. Dit jaar heeft de Amerikaanse National Brain Tumor Society deze maand echter omgedoopt tot Brain Tumor ACTION maand. Want hoewel bewustzijn belangrijk is, leidt alleen actie tot daadwerkelijke verbetering in de behandeling en overleving van patiënten met hersentumoren. Met de aanvaarding van het ambt als hoogleraar Medische neuropsychologie, in het bijzonder van neuro-oncologische aandoeningen wil ik hier vanuit deze specifieke invalshoek graag aan bijdragen.

Cognitieve stoornissen, denkt u hierbij aan beperkingen in het geheugen, taal, de concentratie, denken of doelgericht handelen komen veel voor bij patiënten met hersentumoren. Zij worden echter ook –zij het in mindere mate– gevonden bij patiënten met tumoren die elders in het lichaam ontstaan. Bij de keuze voor een behandeling wordt, deels door de betere overleving, het cognitief functioneren en daarmee de kwaliteit van leven in toenemende mate beschouwd als een belangrijke uitkomstmaat. Dit geldt niet alleen voor patiënten met een beperkte levensverwachting, maar ook voor patiënten met een lange overleving, waarbij cognitieve beperkingen het dagelijks functioneren en eventuele terugkeer naar werk fors kunnen belemmeren.

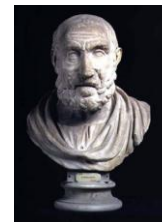
Op grond van de huidige gegevens van de Nederlandse Kanker Registratie wordt geschat dat ongeveer vier van de tien mannen en 3,5 van de tien vrouwen in Nederland in de loop van hun leven een kwaadaardige tumor krijgt. Tumoren van de borst, darm, long, prostaat en huid komen het meest voor. Afhankelijk van het soort tumor en de uitgebreidheid van de ziekte kan de behandeling bestaan uit operatie, radiotherapie, chemotherapie, hormonale behandeling, immuuntherapie of een combinatie. In deze rede zal ik ingegaan op de effecten van deze behandelingen op het cognitief functioneren en het onderzoek dat ik hieraan de komende jaren wil verbinden. Hoewel het accent ligt op hersentumoren, zal ik ook aandacht besteden aan de mogelijke invloed van de behandeling van tumoren buiten het centraal

zenuwstel. Het eerste, meer algemene deel van mijn leeropdracht, de medische neuropsychologie, betekent dat ik mij zeker ook buiten de neuro-oncologie begeef. Maar nu eerst meer over de neuropsychologie.

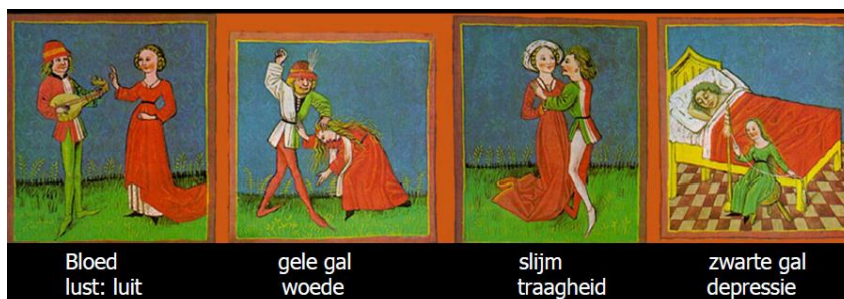
## Neuropsychologie

De neuropsychologie is populairder dan ooit. Behalve dat alles wat met hersenen te maken heeft en dus tussen de oren zit nationaal en internationaal volle zalen trekt, vormt deze populariteit een enorme boost voor de zieltogende boekhandels. Ook universiteiten, die opleidingstrajecten als Neuroscience and Cognition, Cognitive Neuroscience, Medical Neuroscience of gewoon Klinische Neuropsychologie aanbieden kunnen rekenen op grote belangstelling. Misschien meer dan goed is voor het beperkte aantal vacatures op dit gebied. Neuropsychologie is het wetenschappelijk veld dat gericht is op het begrijpen van de relatie tussen de hersenen, het gedrag, de emoties en gedachten, en het toepassen van dit inzicht in onderzoek, begeleiding en revalidatie van personen met overwegend neurologische aandoeningen.

Binnen onze westerse cultuur is het ontstaan van de neuropsychologie met enige goede wil terug te voeren tot Hippocrates, die rond 400 voor Christus opperde dat de hersenen het orgaan zijn waarin het intellect huist en dat de hersenen het gevoel, de emoties en bewegingen controleren.



Galenus was een prominente Griekse arts, die door zijn werk in een gladiatorschool rond 200 voor Christus veel ervaring had met de behandeling van botbreuken en snijwonden. Galenus ging er vanuit dat de geest werd gecontroleerd door vloeistoffen, pneuma, geheten. Het pneuma, dat in de hersenkamers lag opgeslagen, reisde van de hersenen door de zenuwen



Bloed  
lust: luit

gele gal  
woede

slijm  
traagheid

zwarte gal  
depressie

naar de spieren, waardoor het lichaam werd bestuurd. Fysiek en mentaal functioneren werden gedicteerd door het samenspel van de

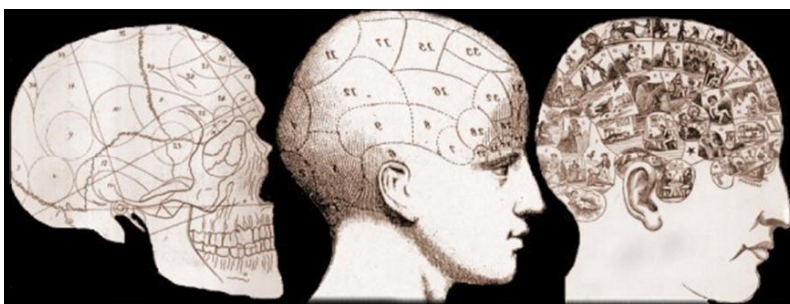
vier lichaamssappen bloed, gele gal, slijm en zwarte gal, die waren gerelateerd aan de vier elementen - lucht, water, vuur en aarde.



Vesalius, die leefde van 1514 tot 1564 vertegenwoordigt het begin van een periode die gekenmerkt werd door zorgvuldige anatomische observaties en waarin de empirische wetenschap het begon te winnen van de ideeën uit de tijd van Galen. Vesalius introduceerde het anatomisch theater waarin studenten en artsen ontleding van bovenaf konden bekijken. Hij maakte zorgvuldige schema's van de menselijke anatomie en dankzij een gelijktijdige revolutie in de boekdrukkunst, waar voor het eerst in Europa individuele metalen letters achter elkaar werden gezet om zo sneller dan ooit teksten te kunnen drukken, kon zijn leerboek op grote schaal worden verspreid.



Een andere belangrijke historische bijdrage, aan het begin van de 19<sup>e</sup> eeuw, was die van Gall en Spurzheim, die het idee introduceerden dat de hersenen bestaan uit afzonderlijke organen. Deze organen zijn niet alleen verantwoordelijk voor bepaalde cognitieve functies als geheugen, rekenvaardigheid en kleurwaarneming, maar ook voor psychologische kenmerken, zoals voorzichtigheid, strijdlust en vaderlandsliefde. Deze zogeheten frenologie koppelde hiermee kenmerken van de persoon aan de mate van ontwikkeling van specifieke hersengebieden die konden worden afgelezen aan de buitenkant van de schedel, de

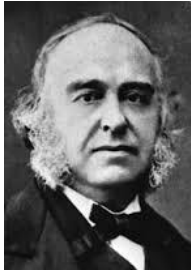


cranioscopie. Mannen werden verondersteld grotere hersengebieden te hebben die samenhangen met sociaal functioneren, trots, energie en zelfredzaamheid.

Bij vrouwen zouden vooral de gebieden ontwikkeld zijn die samenhangen met huiselijkheid, terwijl hersengebieden die samenhangen met doorzettingsvermogen en gevoel voor

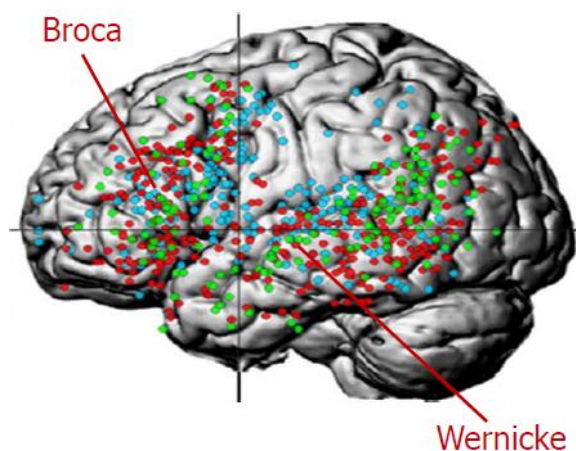
eigenwaarde minder ontwikkeld waren. Hoewel later onderzoek deze ideeën natuurlijk naar het land der fabelen verwezen, heeft Gall met de frenologie wel een sterke aanzet gegeven tot het lokalisatiedenken dat bepaalde hersenfuncties koppelt aan specifieke hersengebieden.

Tijdens het midden van de 19<sup>e</sup> eeuw toonden Broca (L) en Wernicke (R) als eersten aan dat



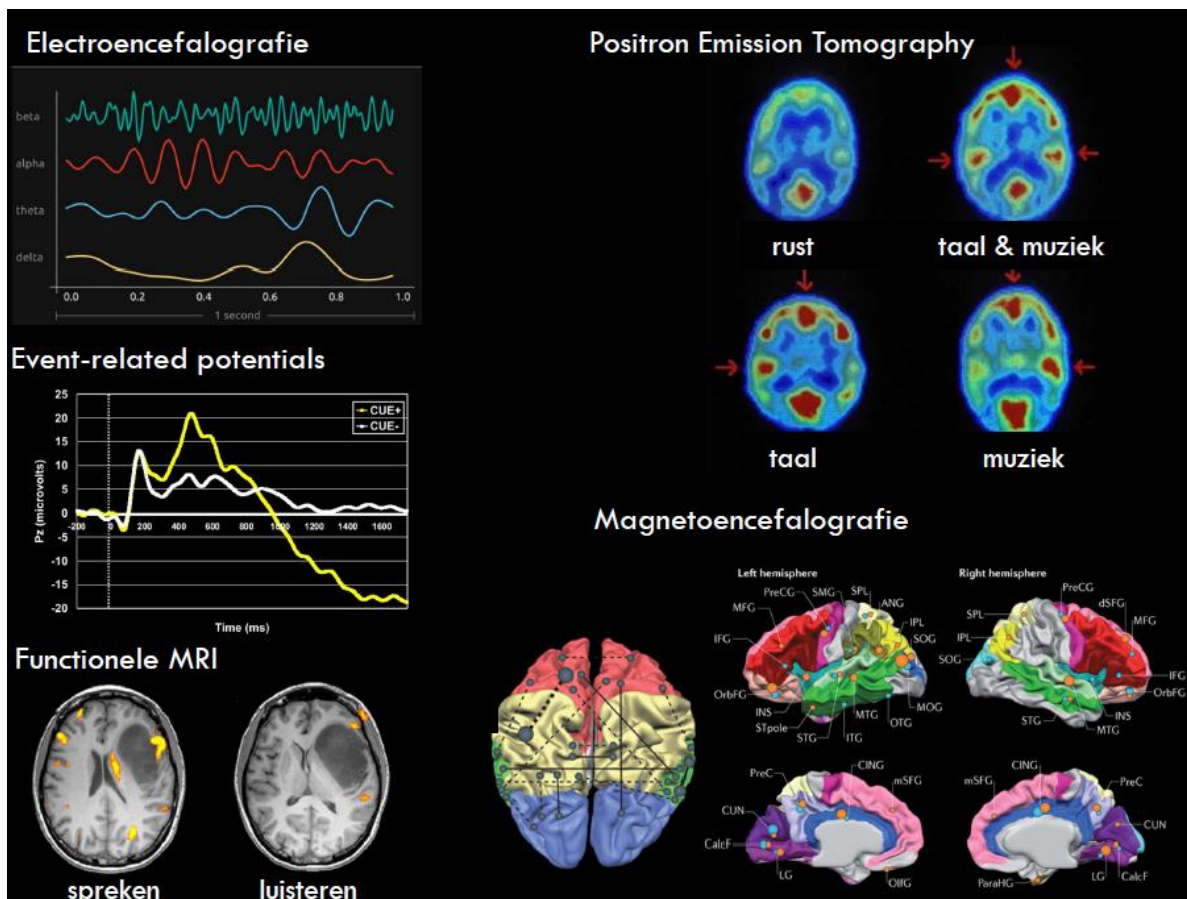
het plotseling ontstaan van taalstoornissen samenhang met schade aan specifieke gebieden in de linker hersenhelft. Zo kan een beschadiging in het gebied van Wernicke samenhangen met een verminderd taalbegrip en schade in het gebied van Broca met verminderde uitdrukkingsvaardigheid.

Stimulatie van de hersenen van patiënten die wakker werden gemaakt tijdens een tumoroperatie laat zien dat de gebieden van Wernicke en Broca van individuele patiënten enorm kunnen variëren in plaats. En misschien nog wel belangrijker; dat taalfuncties extreem afhankelijk zijn van wijdvertakte verbindingen onder het hersenoppervlak, de fasciculus arcuatus die Wernicke met Broca verbindt. Tegenwoordig gaat men er vanuit dat complexe cognitieve functies, zoals taal en communicatie, uitgevoerd worden door de parallelle verwerking van een aantal deelprocessen in verschillende hersengebieden.



Gedurende de laat 20<sup>e</sup> eeuw en vroeg 21<sup>e</sup> eeuw, werd de ontwikkeling van de neuropsychologie vooral gestimuleerd door fascinerende ontwikkelingen op het gebied van beeldvormende technieken, waarbij hersenstructuren en hersenfuncties gekoppeld worden aan gedrag, cognitie of emoties. Zo kunnen hersenstructuren in hoge resolutie worden afgebeeld met Magnetic Resonance Imaging en hersenverbindingen met Diffusion Tensor Imaging. Hersenfuncties worden voornamelijk weergegeven door gebruikmaking van electroencefalografie, die een weergave zijn van de wisselende *elektrische* activiteit van de hersenen; Event-related potentials, waarmee de elektrische reactie van de hersenen op een





gebeurtenis wordt weergegeven, functionele MRI en Positron Emission Tomography, waarmee het energieverbruik van actieve zenuwcellen wordt afgebeeld en last, but-not-least, magnetoencefalografie, waarmee op grond van de *magnetische* hersenactiviteit de communicatie binnen de hersenen kan worden afgebeeld.

### De Medische Neuropsychologie

De medische neuropsychologie richt zich specifiek bij patiënten op de relatie tussen hersenen en gedrag. De aandacht van de medische psychologie gaat uit naar cognitieve functies bij patiënten met bevestigde of mogelijke hersenbeschadigingen. Het gaat hierbij om *hersenaandoeningen*, zoals Alzheimer, Parkinson, hersentumoren, epilepsie, MS, hersentraumata en hersenbloedingen, om *medische behandelingen*, zoals radiotherapie, chemotherapie, anti-epileptica of hartoperaties en om *lichamelijke aandoeningen*, zoals slecht ingestelde diabetes, nierfalen of AIDS. Medische neuropsychologie draagt bij aan de diagnose, indicatiestelling, medische besluitvorming en de ontwikkeling van effectieve behandelings- en begeleidingstrajecten voor patiënten met cognitieve beperkingen. Neuropsychologisch onderzoek levert niet alleen voor de patiëntenzorg, maar ook voor het patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek een schat aan informatie.

## **De leerstoel medische neuropsychologie**

Doelstelling van mijn leerstoel is om in de komende vijf jaar met name het neuro-oncologisch en oncologisch onderzoek op twee onderling samenhangende hoofdthema's verder te ontwikkelen:

### *Thema 1: klinisch onderzoek naar de neuroplasticiteit na neurochirurgische ingrepen*

De hersenen hebben het vermogen om nieuwe netwerkverbindingen tussen zenuwcellen aan te leggen, waardoor de structuur en functie van hersengebieden het hele leven verandert. Deze neuroplasticiteit is een continu proces dat niet alleen noodzakelijk is voor de normale ontwikkeling na de geboorte, maar het centraal zenuwstelsel ook in staat stelt zich zo te reorganiseren dat gecompenseerd wordt voor functieverlies na hersenschade, zoals een hersentumor of een hersenoperatie. Op dit moment is het helaas niet mogelijk om bij individuele patiënten betrouwbaar de mate en duur van neurologisch en cognitief herstel na een operatie te voorspellen. Daarnaast is er ten aanzien van cognitieve functies beperkte kennis over welke hersengebieden door de neurochirurg 'veilig' te verwijderen zijn en welke als no-go areas gelden. Voor de klinische praktijk betekent dit dat patiënten mogelijk een minder uitgebreide operatie ondergaan en daardoor minder gunstige vooruitzichten hebben.

### *Thema 2: Translationeel onderzoek gericht op neuroprotectie en regeneratie.*

De verbeterde behandelingsmogelijkheden van tumoren binnen en buiten het centraal zenuwstelsel worden bereikt door het toenemend gebruik van middelen met schadelijke effecten op de hersenen die op korte of langere termijn cognitieve stoornissen kunnen veroorzaken. Deze complicaties kunnen het gevolg zijn van directe effecten op het centraal zenuwstelsel of indirect door metabole ontregeling of schade aan de hersenvaten. Deze nadelige effecten kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van radiotherapie. Naast geïndividualiseerde chemotherapie en radiotherapie kunnen neuroprotectieve middelen worden toegepast om gezond hersenweefsel te beschermen tegen noodzakelijke behandelingen die schadelijk zijn voor de hersenen.

De centrale vraagstelling voor deze onderzoekslijn is of voor veel voorkomende behandelingen of combinaties van behandelingen stoffen kunnen worden geïdentificeerd



die de schadelijke effecten van behandelingen op de hersenen kunnen beperken of zelfs vermijden.

Voor de toekomst wordt voorzien dat het klinisch onderzoek buiten het VUmc uitgebreid wordt door de alliantie met het AMC en de volumevergroting van het aantal oncologische patiënten door de alliantie met Ziekenhuis Amstelveen.

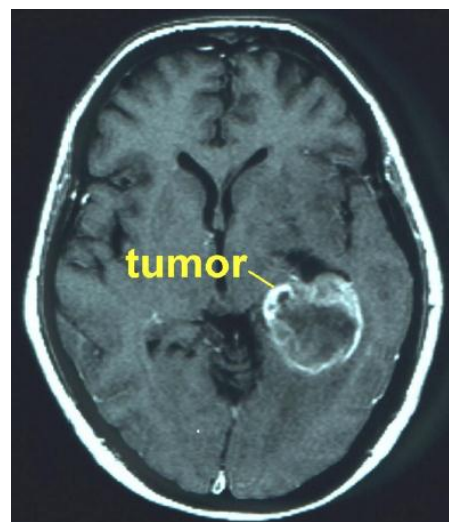
## Hersentumoren

Hersentumoren worden onderverdeeld in primaire en secundaire hersentumoren. Primaire hersentumoren ontstaan uit het hersenweefsel zelf, de hersenzenuwen, de hypofyse of uit de hersenvliezen, de meningen. Tumoren uit het hersenweefsel zelf komen maar weinig voor. Secundaire hersentumoren zijn metastasen of uitzaaiingen van primaire tumoren elders in het lichaam. Hersenmetastasen ontstaan in 75% van de gevallen uit longtumoren, borsttumoren of huidtumoren en kunnen het gevolg zijn van versleping van tumorcellen via de bloed- en/of lymfebaan. Secundaire hersentumoren komen met rond de 50 tot 70 per 100.000 personen veel vaker voor dan primaire hersentumoren.

## Gliomen

Per jaar wordt in Nederland bij iets meer dan 1.000 mensen een glioom geconstateerd. Dit aantal is in Nederland tussen 1989 en 2010 gestegen van 4,9 naar 5,9 per 100.000 inwoners.

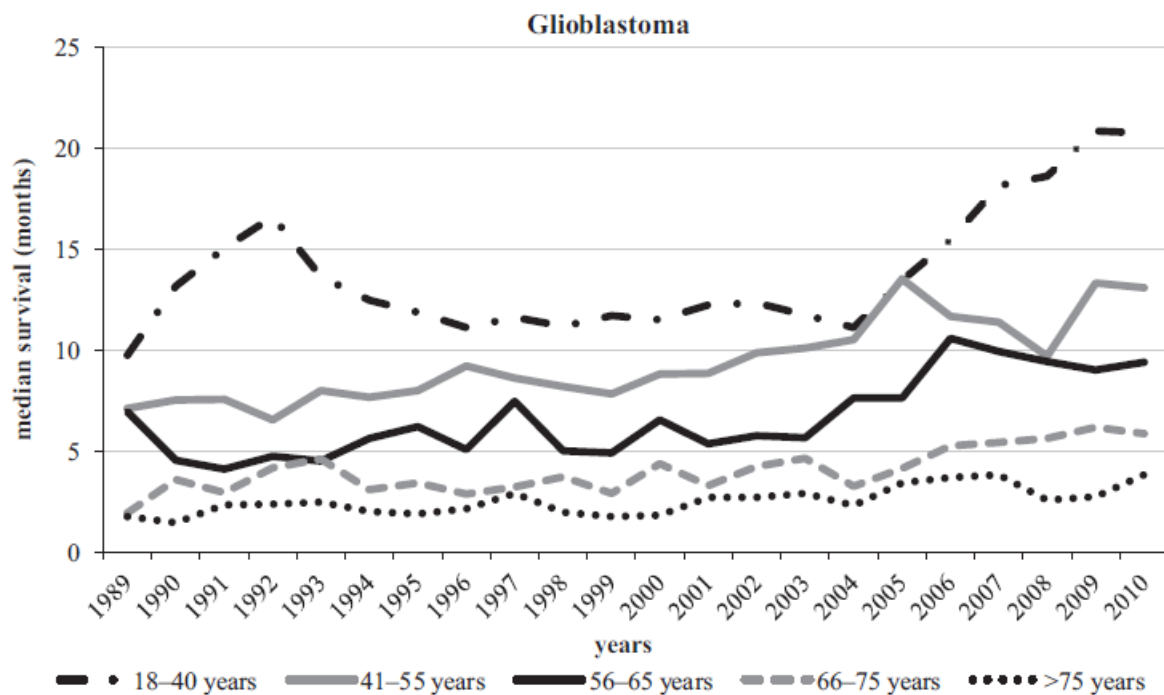
Gliomen ontstaan uit gliacellen. Dit zijn cellen die in het zenuwstelsel voorkomen en onder meer zorgen voor stevigheid en behoud van structuur van de hersenen. Op basis van tumorkenmerken kunnen gliomen worden ingedeeld in laaggradige gliomen (graad 1 en 2) en hooggradige gliomen (graad 3 en 4), waarbij moet worden opgemerkt dat 'laaggradig' en 'hooggradig' niet gelijk is aan 'goedaardig' en 'kwaadaardig'. Van de gliomen zijn alleen de graad 1 tumoren echt goedaardig: deze tumoren groeien plaatselijk en zijn met een



volledige operatie vaak te genezen. Graad 2, 3 en 4 gliomen gedragen zich uiteindelijk kwaadaardig –hoe hoger de graad, hoe kwaadaardiger– en komen vrijwel altijd terug. Daarbij krijgen graad 2 en 3 tumoren tijdens hun ontwikkeling uiteindelijk meestal een

hogere graad. Het glioblastoom is de meest kwaadaardige en helaas ook de meest voorkomende vorm. De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat niet alleen het type glioom van belang is. Ook de moleculaire kenmerken van de tumor zeggen veel over de vooruitzichten. Met 'moleculaire kenmerken' worden de eigenschappen van het tumorweefsel en van het DNA of erfelijk materiaal van de tumor bedoeld.

Tussen 1989 en 2010 ontvingen glioblastoompatiënten vaker een combinatiebehandeling



van chemotherapie en radiotherapie gevolgd door chemotherapie. Hoewel de 2-jaars overleving van glioblastoompatiënten aanzienlijk verbeterde, van 5% in de periode 1989-1994 tot 15% tussen 2006 en 2010, zijn de vooruitzichten voor deze groep nog uitermate somber en lijkt met name bij oudere patiënten nog veel winst te halen. Ondanks de relatief gunstige overleving van ongeveer 7 jaar heeft ook het laaggradig glioom een grote impact. Laaggradig glioompatiënten moeten niet alleen leren leven met de diagnose van een ongeneeslijke ziekte met onzekere vooruitzichten, maar worden bovendien geconfronteerd met cognitieve en emotionele beperkingen als gevolg van de tumor en de behandeling.

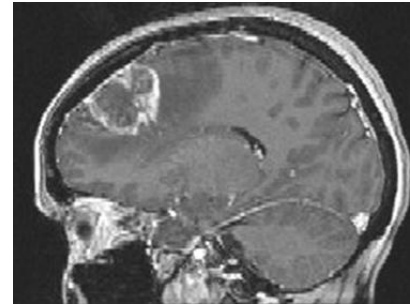
### Oorzaken van cognitieve stoornissen

Cognitieve stoornissen bij hersentumorpatiënten kunnen veroorzaakt worden door de tumor, door tumorgerelateerde epilepsie, door de behandeling (operatie, radiotherapie,

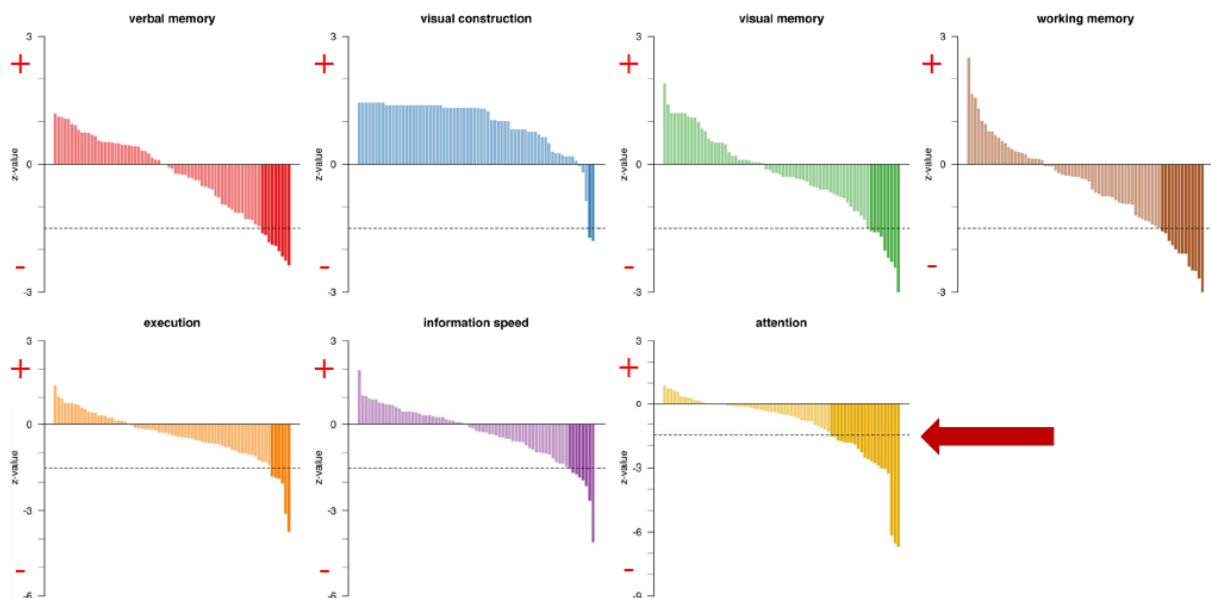
chemotherapie, anti-epileptica, corticosteroiden) en uiteraard door de psychische gesteldheid van de patiënt.

### Hersentumor als oorzaak van cognitieve stoornissen

Cognitieve klachten en cognitieve stoornissen kunnen naast epileptische aanvallen, uitval van kracht of gevoel en een verhoogde druk binnen de schedel het eerste symptoom zijn van een hersentumor. Cognitieve stoornissen komen bij patiënten met een laaggradig glioom veel voor. Bij patiënten met snelgroeïende, hooggradige tumoren staat door de verhoogde druk binnen de schedel vooral de neurologische uitval op de voorgrond. Meerdere studies laten bij zowel hooggradig- als laaggradig glioompatiënten plannings-, geheugen- en aandachtsproblemen zien.

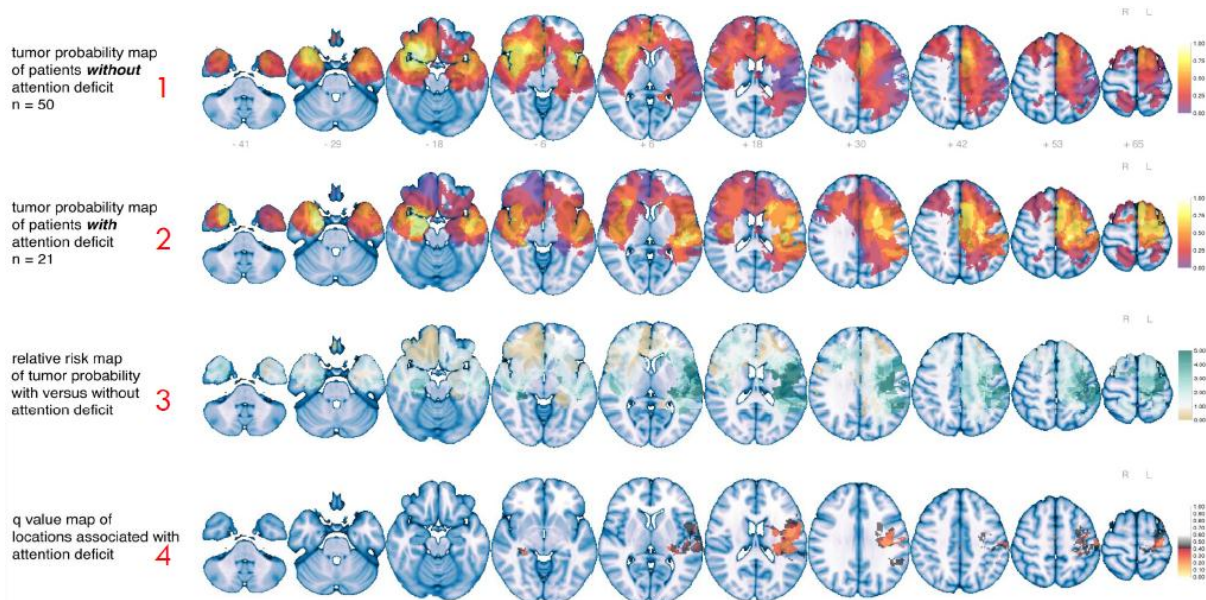


Preoperatieve cognitieve beperkingen lijken met name samen te hangen met vochtophoping rond de tumor (zie figuur), groter tumorvolume en een hogere tumorgraad. Verder hebben glioompatiënten met tumoren in de linker hersenhelft meer uitgesproken cognitieve stoornissen dan patiënten met tumoren in de rechter hersenhelft.



Tegenwoordig is het mogelijk om zeer gedetailleerd, op voxel-niveau na te gaan welke hersengebieden samenhangen met cognitieve stoornissen. Neuropsychologe Esther Habets gaan samen met Philip de Witt Hamer, Martin Taphoorn, Eef Hendriks en ondergetekende

voor de operatie voor verschillende cognitieve domeinen na in hoeverre er sprake is van stoornissen. Hier ziet u een zogeheten waterfall plot, waarbij de prestaties voor individuele patiënten staan weergegeven. Prestaties onder de horizontale stippellijn zijn afwijkend, vooral op het gebied van de aandachtsfuncties.



Op deze dia ziet u op de 1<sup>e</sup> rij de verdeling van de tumoren over de hersenen van patiënten *zonder* aandachtsstoornissen. Op de 2<sup>e</sup> rij ziet u de verdeling van de tumoren van patiënten *met* aandachtsstoornissen. Als we die gebieden van elkaar aftrekken krijgen wij in de 3<sup>e</sup> rij in donkergroen de verschillen te zien. Na statistische correctie blijft de 4<sup>e</sup> rij over, waarmee we kunnen laten zien dat een deel van de cognitieve stoornissen bij hersentumorpatiënten te herleiden is tot hele specifieke gebieden in de hersenen.

### Neurochirurgie als oorzaak van cognitieve stoornissen

Operatie heeft tot doel de diagnose te kunnen stellen door het wegnemen van een klein stukje tumorweefsel, neurologische symptomen te verlichten en de levensverwachting te verbeteren door verwijderen van zoveel mogelijk tumorweefsel, de resectie. Operatie is meestal de eerste stap in de verdere behandeling.

De moderne neurochirurgie is aan het eind van de 19<sup>e</sup> eeuw in Engeland ontstaan. Betere antibacteriële methoden en narcose, waardoor de patiënt meer kans had om überhaupt de operatie te overleven, maar vooral het besef dat functies in de hersenen gelokaliseerd zijn zorgde ervoor dat de neurochirurgie zich als zelfstandige discipline kon ontwikkelen. De Schotse chirurg William Macewen wordt gezien als de eerste die opereerde op geleide van

wat in die tijd bekend was over de lokalisatie van functies. Tussen 1884 and 1886 was de Engelse neurochirurg Victor Horsley de eerste die bij epilepsiepatiënten tijdens de operatie de hersenschors stimuleerde om de epileptische haard te lokaliseren. Zijn bekendste uitvinding die hij samen met Robert Clarke in 1908 deed was het Horsley–Clarke apparaat



dat gebruikt werd voor de zogeheten stereotactische neurochirurgie, waarmee elke hersenstructuur gekoppeld kon worden aan exacte coördinaten. In het midden van de dia ziet u een moderne variant van dit apparaat.

Harvey Cushing ontwikkelde aan het begin van de 20e niet alleen diverse chirurgische

technieken, maar richtte zich ook op betere controle van bloedingen in de hersenen die tijdens de operatie konden ontstaan en behandeling van verhoogde druk binnen de schedel. Hij wordt algemeen beschouwd als de vader van de Amerikaanse neurochirurgie. In 1901, aan het begin van Cushing's neurochirurgische carrière, was de kans op neurologische uitval groot en overleed 30 tot 50% als gevolg van de operatie. Tegen 1910 was het sterftcijfer voor zijn operaties dramatisch gedaald tot slechts 13,5%. Tegenwoordig ligt het 30 dagen sterftcijfer in Nederland voor glioblastoompatiënten op 5.2%.

In tegenstelling tot patiënten die vanwege hun niet te controleren epilepsie zijn geopereerd, is er weinig onderzoek gedaan naar de effecten van chirurgie op het cognitief functioneren van patiënten met hersentumoren. Een operatie bij glioompatiënten gaat over het algemeen gepaard met voorbijgaande plaatselijke neurologische en cognitieve beperkingen. De meeste van deze beperkingen, voornamelijk op het gebied van het werkgeheugen, verdwijnen echter weer binnen drie maanden, waarschijnlijk door plasticiteit.

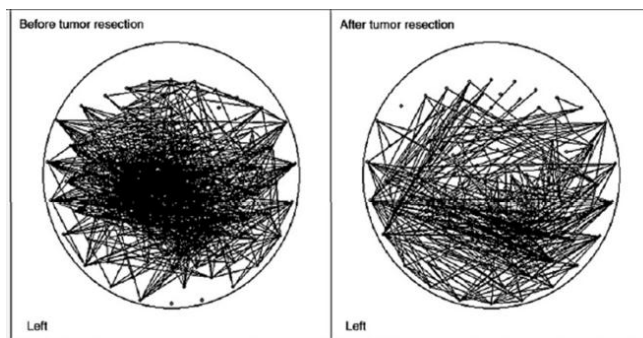
Een voorbeeld van de plasticiteit van de hersenen, zoals we die kunnen meten via netwerkveranderingen in de hersenen is het onderzoek dat binnen het VUmc wordt uitgevoerd.



Op de dia zien wij een patiënt met een laaggradig glioom in een MEG apparaat, met daaronder een MRI waarop links de tumor is te zien. Met MEG kunnen de netwerkverbindingen in de hersenen worden afgebeeld. Tien jaar geleden vonden wij al dat het netwerk bij patiënten met een laaggradig

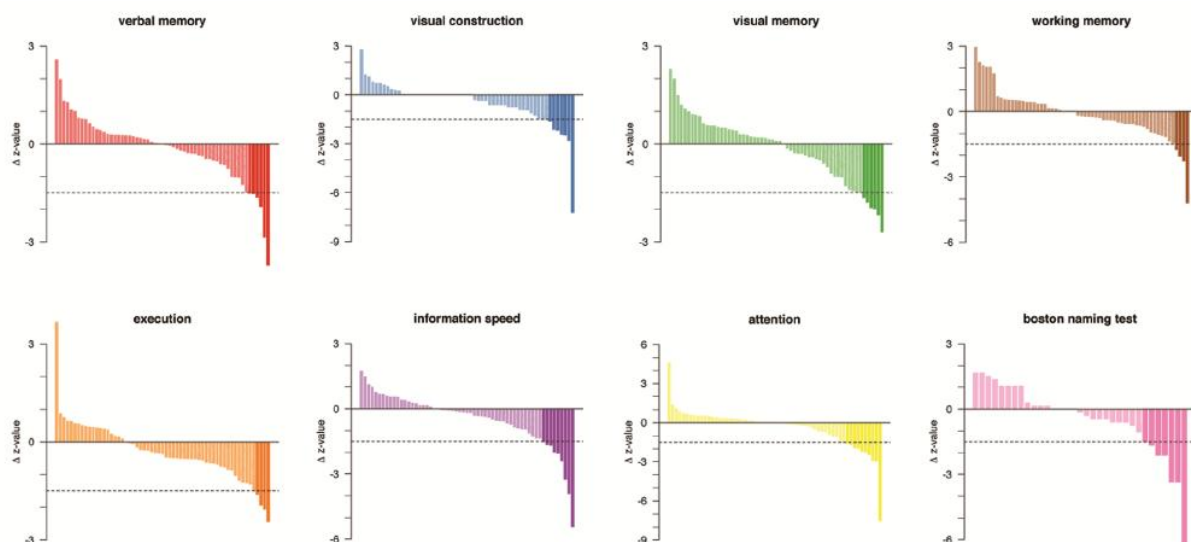


glioom niet alleen op de plaats van de tumor verstoord raakt, maar ook voor de gehele hersenen geldt, zoals wij rechtsonder zien. Linda Douw, nu van de afdeling anatomie en neurowetenschappen, heeft later in een kleine gemengde groep van 15 patiënten, die voor



en na de operatie een MEG ondergingen, laten zien dat er een afname is van de netwerkverbindingen en –belangrijker- dat deze afname samenhangt met veranderingen in de informatieverwerking, aandacht en werkgeheugen.

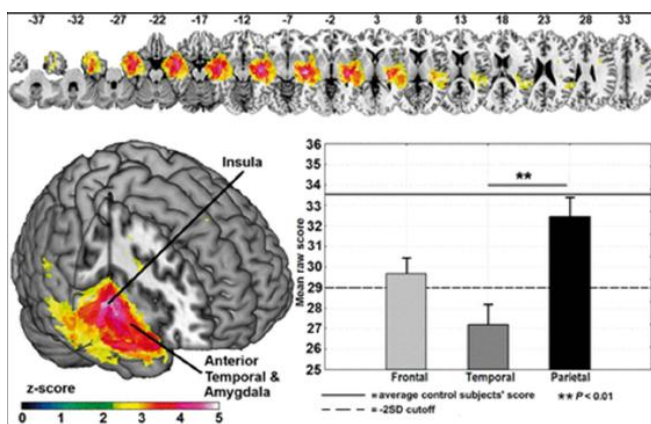
Samen met Eef Hendriks, Philip de Witt Hamer, Martin Taphoorn en Esther Habets kijken wij naar de eventuele veranderingen in cognitieve functies ná de operatie. Hoewel er in meerdere cognitieve domeinen stoornissen werden gevonden, was alleen de snelheid van informatieverwerking te koppelen aan een specifiek hersengebied. Dit is hele belangrijke





informatie die wij kunnen gebruiken bij toekomstige operaties waarbij wij zoveel mogelijk van de cognitieve functies proberen te sparen.

Na operatie zijn hersentumorpatiënten vaak geneigd hun eigen psychologische problemen, en de daarbij horende negatieve gevolgen voor hun emotioneel en cognitief functioneren en sociale relaties te onderschatten. Bij hersentumorpatiënten lijken toegenomen boosheid, verlies van controle over emoties, onverschilligheid en onaangepast gedrag geen zeldzaamheid. Ook sociale cognitie, de mentale processen die nodig zijn om sociaal gedrag waar te nemen, te herkennen en te interpreteren, kan aangedaan zijn.

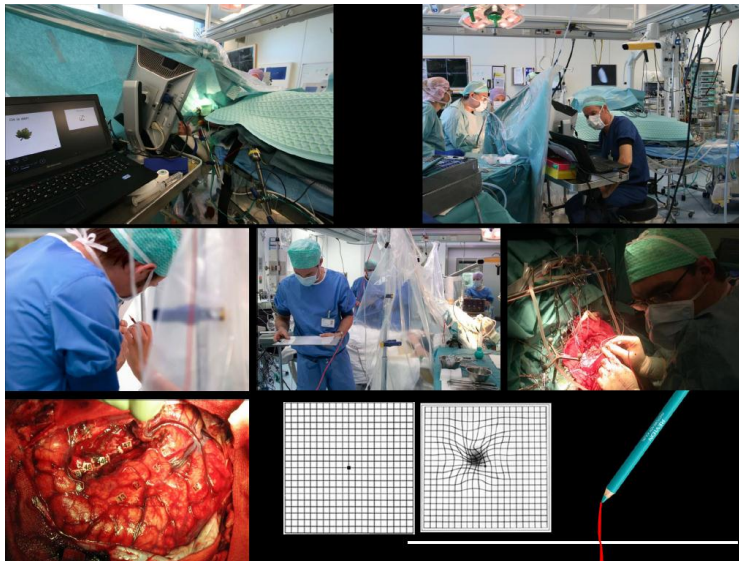


Hier zien wij bijvoorbeeld de hersengebieden die bij hersentumorpatiënten zijn betrokken bij slechtere herkenning van emoties, dat slechts één aspect is van sociale cognitie. Door partners worden veranderingen in gedrag en persoonlijkheid vaak omschreven als de

meest problematische gevolgen van de ziekte. Omdat deze problemen relatief vaak lijken op te treden na de operatie gaan wij in samenwerking met Paul van Lange, hoogleraar sociale psychologie van de VU, neuroloog Jaap Reijneveld en neurochirurg Philip de Witt Hamer binnenkort onderzoeken bij welke patiënten welk soort dit probleem het meest voorkomt, wanneer en of deze problemen samenhangen met operaties in een bepaald hersengebied. Als we de laatste vraag positief kunnen beantwoorden kan in vervolgonderzoek onderzocht worden hoe wij deze functie tijdens de operatie zouden kunnen sparen. In dit onderzoek wordt samengewerkt met Sanne Schagen van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Martine van Zandvoort van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en Martin Taphoorn en Linda Dirven van het Medisch Centrum Haaglanden in Den Haag en het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden.

Neurochirurgen zijn terughoudend om patiënten met tumoren in zogeheten eloquente hersengebieden te opereren en zullen in deze gevallen een wakkere operatie overwegen, waarbij de neuropsycholoog terwijl de patiënt wakker is functies als taal, rekenen, motoriek, gevoel en visus in kaart brengt. Voor de patiënt kan wakker worden tijdens de operatie verre

van comfortabel zijn, zoals we hier linksboven zien en de wijze waarop de neuropsycholoog onderzoek doet is vatbaar voor fouten. Recent kregen Sander Idema van de afdeling

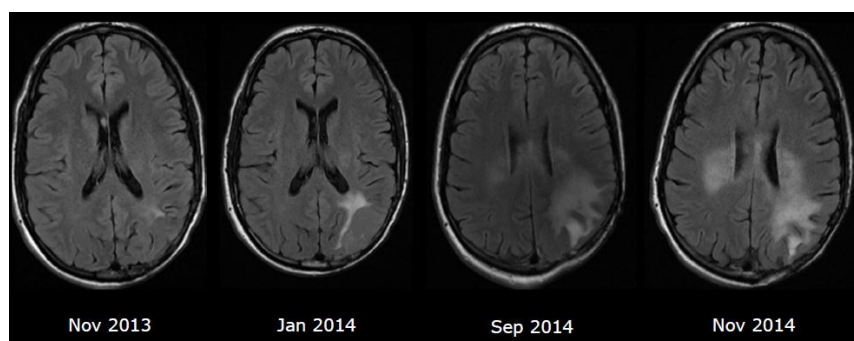


neurochirurgie en ondergetekende van het Cancer Center Amsterdam een subsidie om samen met TUE Delft door gebruik van Virtual Reality, waarmee wij precies kunnen controleren wat de patiënt ziet, de metingen binnen de operatiekamer te verbeteren en daarmee de uitkomst van de

operatie. Ook buiten de operatiekamer zal Virtual Reality worden ingezet om cognitieve functies te meten in gecontroleerde omgevingen waarin patiënten taken uitvoeren die overeenkomen met die in het dagelijks leven, zoals bijvoorbeeld een virtuele supermarkt of apotheek.

### **Radiotherapie als oorzaak van cognitieve stoornissen**

Voor het cognitief functioneren is de zogeheten late radiatieschade van belang. Late radiatieschade is een onomkeerbare en ernstige complicatie van bestraling die meerdere maanden tot vele jaren na radiotherapie kan optreden. Hier zien we de MRIs van een glioblastoompatiënt die zowel in 2010 als in 2013

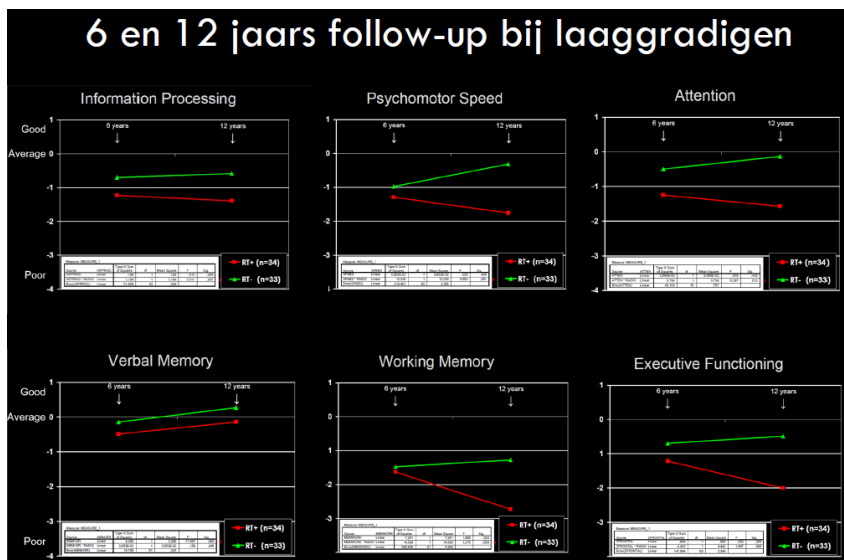
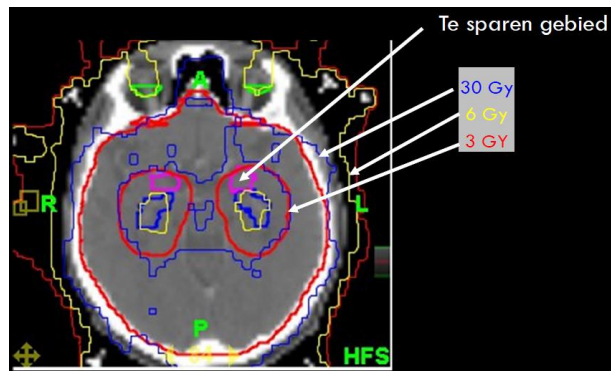


is bestraald met een standaarddos is radiotherapie in het achterste deel van de hersenen. Binnen een jaar ontwikkelde hij afwijkingen in de witte stof. Patiënten met dit soort afwijkingen zijn vaak traag, apathisch, hebben problemen met de fijne motoriek en worden in cognitief opzicht gekenmerkt door problemen met de planning en mentale flexibiliteit. De aard en omvang van deze complicatie van bestraling is moeilijk exact vast te stellen

aangezien studies op dit gebied onderling erg verschillen qua neuropsychologische testprocedures, onderzoekspopulaties en duur van follow-up.

Aangezien de meeste hooggradig glioompatiënten na operatie worden behandeld met een combinatie van radiotherapie en chemotherapie, is de oorzaak van cognitieve stoornissen bij langetermijnoverlevers lastiger vast te stellen dan bij laaggradig glioompatiënten. Door de verbeterde overleving van deze groep wordt het cognitief functioneren naast overleving in toenemende mate als uitkomstmaat in de behandelingsbeslissing betrokken. Hooggradig glioompatiënten kunnen relatief lang cognitief stabiel blijven, maar op het moment van tumorprogressie gaan de cognitieve vermogens overwegend fors achteruit.

Het mechanisme achter wittestofafwijkingen is nog niet volledig begrepen en zou deels samen kunnen hangen met schade aan neurale stamcellen die zich in de hippocampus bevinden. Aangezien de hippocampus betrokken is bij de geheugenopslag en radiotherapie op de hippocampus als gevolg heeft dat er in dat gebied geen nieuwe hersencellen meer worden aangemaakt, wordt er door sommigen gepleit voor hippocampus-sparende radiotherapie. In onderzoek naar de lange termijn effecten van radiotherapie op het cognitief functioneren van laaggradig glioompatiënten 12 jaar na bestraling vonden wij – Linda Douw, Jan Heimans, Martin Taphoorn, Neil Aaronson, Jaap Reijneveld en ondergetekende – geen enkele aanwijzing dat radiotherapie specifiek leidt tot geheugenachteruitgang.

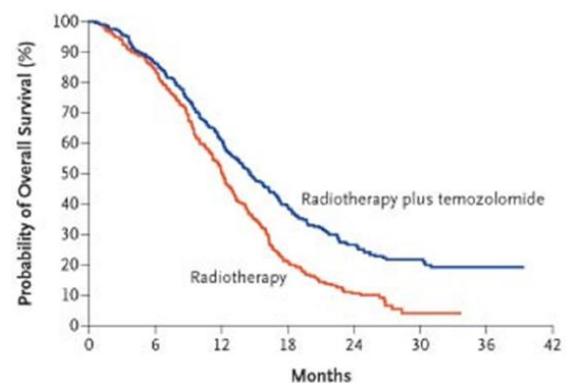


We zien dat patiënten die radiotherapie hebben gehad (de rode lijnen) het minder goed doen dan patiënten zonder radiotherapie (de groene lijnen), maar juist in verbaal geheugen

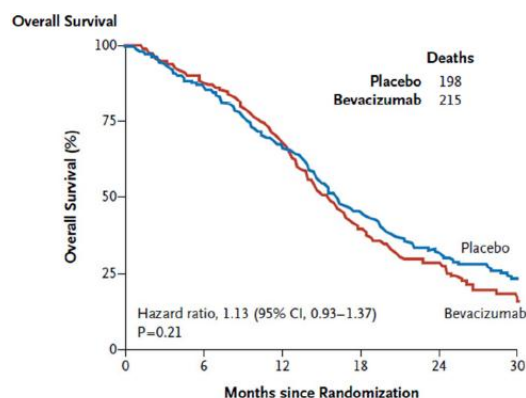
wordt iedereen beter. Binnen het VUmc wordt de hippocampus bij bestraling niet gespaard. Uit een onderzoek dat op dit moment loopt naar de korte termijn effecten van radiotherapie op geheugen, dat door Roos Voorvaart samen met Frank Lagerwaard en Anne Marie Bruynzeel van de afdeling radiotherapie wordt uitgevoerd lijkt dit deels terecht. Er wordt geen consistente achteruitgang in geheugenfuncties gevonden.

### Chemotherapie als oorzaak van cognitieve stoornissen

Naast chirurgie en radiotherapie, vormt chemotherapie voor veel kankerpatiënten een belangrijk onderdeel van de behandeling. Chemotherapie voor hersentumorpatiënten is lange tijd niet zinvol geacht, onder meer door de bloed-hersenbarrière, waardoor chemotherapie slecht in de hersenen kwam. De laatste grote doorbraak vond plaats in 2005 toen Stupp een overlevingswinst van 2,5 maanden aantoonde bij het gecombineerde gebruik van radiotherapie en temozolomide, gevolgd door 6 kuren temozolomide.



De laatste jaren is er veel onderzoek gedaan naar de effecten van Bevacizumab op de overleving van patiënten met glioblastomen.

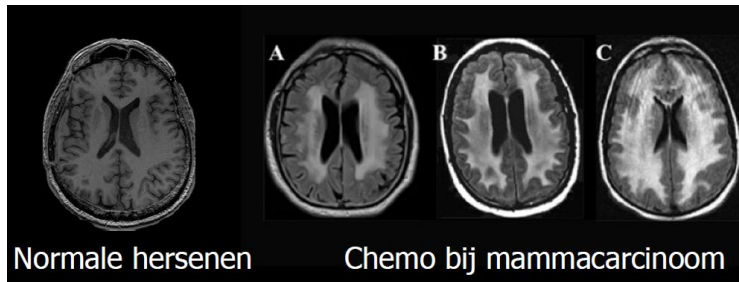


Het middel lijkt bij nieuw gediagnosticeerde patiënten geen overlevingswinst te hebben, terwijl er bij langdurig gebruik wel cognitieve achteruitgang wordt gevonden bij patiënten zonder tumorprogressie. Dit zou te maken kunnen hebben met verschrompeling van de hersenschors zoals dierexperimenteel onderzoek

heeft laten zien. Aan de andere kant zou het middel ook weer kunnen beschermen tegen de effecten van radiotherapie.

De laatste jaren is duidelijk geworden dat cognitieve problemen ook kunnen voorkomen bij patiënten waarbij de ziekte en de behandeling niet primair het centraal zenuwstelsel betreft. Cognitieve problemen kunnen soms al voor aanvang van de chemotherapie bestaan, bepaalde combinaties van cytostatica lijken meer schadelijk te zijn voor de hersenen dan

andere, en lang niet alle patiënten die eenzelfde behandeling krijgen, ondervinden cognitieve problemen. De mechanismen die ten grondslag liggen aan cognitieve veranderingen na chemotherapie zijn waarschijnlijk multifactorieel van aard. Bovendien

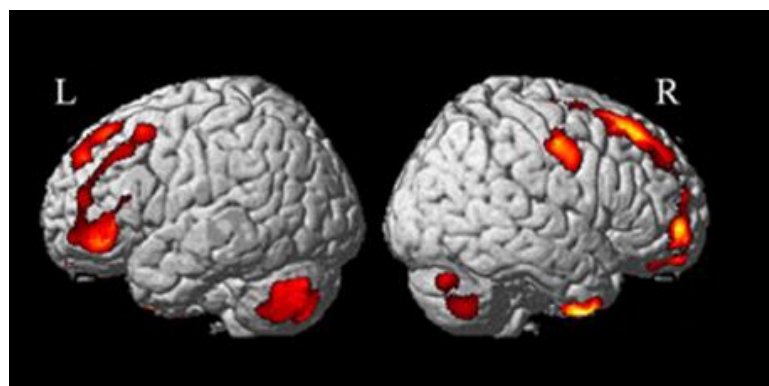


kunnen zich een scala aan lichamelijke en psychosociale problemen voordoen in de periode na de behandeling, die eveneens van invloed kunnen zijn

op het cognitief functioneren.

Het meeste neuropsychologisch onderzoek dat verricht is naar cognitieve effecten van chemotherapie, is met name gedaan bij borstkankerpatiënten die na operatie en bestraling aanvullende chemotherapie hebben gekregen. Bij deze groep ligt het percentage patiënten met cognitieve beperkingen tussen de 13% en 64%. De grote variatie kan verklaard worden doordat niet alle combinaties cytostatica in gelijke mate samen lijken te hangen met cognitieve stoornissen, maar ook door verschillen in de manier waarop onderzoek is uitgevoerd. Functiestoornissen bij borstkankerpatiënten passen bij verstoringen in het frontaal-subcorticale netwerk met beperkingen in aandacht, leren en snelheid van informatieverwerking. Bij het begrijpen van de oorzaak en aard van de schade wordt als mogelijke mechanismen gedacht aan directe schade aan hersencellen en bloedvaten, immunologische veranderingen, verminderde aanmaak van nieuwe hersencellen, neurochemische en hormonale veranderingen. Een belangrijk aandachtspunt voor

onderzoek in de komende jaren is de mogelijke genetische, biologische en/of psychologische kwetsbaarheid van bepaalde subgroepen patiënten voor het ontwikkelen van cognitieve problemen;



immers, lang niet alle patiënten hebben cognitieve achteruitgang na chemotherapie.

Deze onduidelijkheid biedt patiënten die cognitieve en/of psychologische klachten hebben weinig houvast, terwijl de behoefte aan informatie groot is. Wij zijn dan ook zeer verheugd dat een patiënte en haar familie voor 5 jaar het onderzoek op dit gebied willen



ondersteunen via het AnneMarie Tydeman Fonds. Het AnneMarie Tydeman Fonds hoopt door bekendheid te geven aan dit onderzoek anderen te triggeren iets vergelijkbaars op te zetten om een negatieve ervaring een positieve wending te geven. Het project 'Improved care for people with chemobrain' is ondergebracht bij stichting VUmc CCA en zal enerzijds richten op het bevorderen van het bewustzijn onder zorgverleners en patiënten en hun familie over chemotherapie-gerelateerde cognitieve stoornissen en op de tweede plaats het ontwikkelen van een e-health leefstijlinterventie om het cognitief functioneren te versterken bij patiënten die last hebben van chemotherapie-gerelateerde cognitieve beperkingen.

Omdat de meeste studies naar de tolerantie van chemotherapie gedaan worden bij jonge gezonde proefpersonen is grotendeels onbekend in hoeverre chemotherapie bij oudere patiënten door hersenschade het normale cognitieve verouderingsproces zou kunnen versnellen. Dat is opmerkelijk gezien de snelle veroudering van de Nederlandse bevolking en daarmee de toename van tumoren op latere leeftijd. In een HOVON studie onder patiënten van 75 jaar en ouder met een diffuus B-cell lymfoom, dat is een veel voorkomende vorm van bloedkanker, zal in samenwerking met onder meer Martine Chamuleau van de afdeling hematologie en Sanne Schagen en Michiel de Ruiter van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis gekeken worden naar het cognitief functioneren en state-of-the-art MRI.

### **Onderzoek buiten de neuro-oncologie**

Naast de *neuro-oncologie* zal ik het lopende onderzoek naar cognitieve stoornissen en hun behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson, Alzheimercentrum en het Centrum voor Ouderengeneeskunde Amsterdam faciliteren. Een mooi voorbeeld zijn de analyses die Tim van Balkom, samen met Odile van den Heuvel, Henk Berendse en Elisabeth Foncke, doet naar de cognitieve, motorische, en neuropsychiatrische profielen van Parkinsonpatiënten die op de polikliniek Bewegingsstoornissen worden gezien in het kader van de klinische zorg. Een ander onderzoek is dat naar het gebruik van Transcranial Direct Current Stimulation, waarbij samen met Linda Douw, Jay Fieldhouse, Gwenda Engels uit de groep van Erik Scherder, en Erwin van Wegen van de afdeling revalidatie onderzocht wordt of stimulatie van specifieke hersengebieden bij Parkinsonpatiënten leidt tot verbetering in het cognitief functioneren.

Ik zie het als mijn opdracht het patiëntgebonden onderzoek op het gebied van de neuro-oncologie en daarbuiten verder te profileren en uit te bouwen, in samenwerking met



toonaangevende klinische en preklinische onderzoekers van het VUmc en VU, maar ook gebruik makend van samenwerkingsrelaties met partners in de directe omgeving, zoals onze zusterafdeling medische psychologie aan de overkant van de Amstel, Gert Geurtsen, Ben Schmand, Ellen Smets en Mirjam Sprangers. En natuurlijk buiten Amsterdam bijvoorbeeld binnen de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie of de werkgroep wakkere neuropsychologen die al een tijdje op één oor ligt. En zelfs buiten Nederland binnen de European Organisation for the Research and Treatment of Cancer, collega's in Houston, New York, Edinburgh, Montpellier, Nancy en Turijn en sinds het vertrek van Florian Boele nu ook met de University of Leeds.

### **Woorden van dank**

Aan het einde van mijn rede gekomen is het tijd voor woorden van dank aan degenen die het mogelijk hebben gemaakt dat ik hier nu sta. Daar is een lange weg aan vooraf gegaan en ik ben hierdoor zeker niet de jongste hoogleraar van Nederland. Mijn eerste serieuze stappen in de wetenschap gaan daardoor ook alweer ver terug naar 1992 toen ik in Maastricht begon aan mijn promotieonderzoek bij de groep van Jelle Jolles, nu universiteitshoogleraar hier aan de VU en bijna op de dag af 30 jaar eerder benoemd tot hoogleraar neuropsychologie. Ik heb als mijn promotor veel aan Jelle te danken: zijn enthousiasme voor de wetenschap, het benaderen van het wetenschapsbedrijf als bakkerij, waar als eindproduct de artikelen als broodjes over de toonbank vliegen en vooral het losse associëren om zo te komen tot goede onderzoeksideeën, maar dat deed ik daarvoor misschien ook al. Jeanette Dijkstra, Jos Prickaerts, Wim Riedel, Martin van Boxtel en Rudolf Ponds, jullie hebben mij Amsterdam op een prettige manier regelmatig doen vergeten. Peter Houx was als mijn copromotor een bijzonder mens met een bijzondere kijk op het leven. Hij hield voor mij het midden tussen Godfried Bomans en Gerrit Komrij; erudiet, belezen, met een virtuoos en kleurrijk taalgebruik. Helaas kan hij hier vandaag niet aanwezig zijn, omdat hij alweer 12 jaar geleden is overleden aan kanker. Peter, ik doe dit ook een beetje voor jou. In 1996 was er een vacature voor een postdoc onderzoeker op het gebied van cognitief functioneren en kwaliteit van leven bij hersentumorpatiënten. In de sollicitatiecommissie zaten Jan Heimans, toenmalig hoofd neurologie, Henk van der Ploeg, toenmalig hoofd medische psychologie, Martin Taphoorn en Neil Aaronson. Hoewel ik niet acuut op zoek was naar nieuw werk besloot ik te solliciteren, ook omdat Amsterdam bleef lonken. Omdat bij

gelijke geschiktheid de voorkeur uitging naar een vrouw, werd ik terecht niet aangenomen. Wel bleef mij het aangename gesprek met Jan Heimans bij. Ik twijfelde dan ook geen moment toen Henk van der Ploeg mij belde met de vraag of ik een baan wilde. De vrouwelijke kandidaat had zich terug getrokken. Bij de uitvoering van het onderzoek, wetenschappelijke ontwikkeling en opbouw van mijn wetenschappelijke netwerk heb ik ontzettend veel steun van Jan Heimans, Henk van der Ploeg, Martin Taphoorn en Neil Aaronson gehad, van ieder op hun eigen unieke wijze. Martin Taphoorn en Neil Aaronson hebben mij ook geïntroduceerd bij de EORTC, waar ik nu als enige neuropsycholoog lid ben van de Brain Tumor Group. Leuk en leerzaam.

Bij de afdeling medische psychologie kwam ik als onderzoeker binnen, waar Henk van der Ploeg mij in 2001 de mogelijkheid bood om naast onderzoek ook patiëntenzorg te verrichten. Zijn voorstel om mij hoofd van de club neuropsychologen te maken heeft de basis gevormd voor de medische psychologie waarbij patiëntenzorg en patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek hand in hand gaan. Eigenlijk zoals dat hoort in een academisch ziekenhuis, maar lang niet altijd vanzelfsprekend is. Veel dank aan Ted Koene, Ilona Reuling, Karen Hilverda, Jay Fieldhouse en Ilona Reuling die mij veel patiëntentaken uit handen nemen. Wilmy Cleijne, de absolute backbone van de neuropsychologie met je eindeloze geduld en toewijding. Zonder jou zou de dataverzameling voor nationale en internationale studies een rommeltje zijn geworden. Binnenkort ga je met pensioen en dat zal voor ons allen wennen zijn.

Wat betreft het mogelijk maken van mijn benoeming hebben Jan Heimans en Aart-Jan Beekman, hoogleraar Psychiatrie & Hoofd afdeling Psychiatrie VU de eerste aanzet gezet door hun steun en vertrouwen voor deze leerstoel uit te spreken. Ik mocht mij ook verzekeren van de belangrijke steun van Peter Huijgens vanuit het onderzoek in de oncologie en Henk Groenewegen, Gerda Croiset en Margreet van der Meijde vanuit het onderwijs. De benoemingsadviescommissie, de BAC, die bestond uit Henk Verheul, Bernard Uitdehaag, Sonja Zweegman, Saskia Peerdeman, Frank Snoek, Roy Kessels en Manon Stoeltie wil ik bedanken voor hun opbouwende kritiek en advies om vooral niet al te hard van stapel te lopen. Ik ga mijn best doen. Het college van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum, dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Uiteindelijk is het allemaal –net als bij iedereen– begonnen bij mijn ouders. Geduldige lieve vader en moeder, voor jullie zijn mijn wegen niet altijd even doorgrondelijk geweest, zoals

het moment dat ik na mijn promotie het eigenlijk wel tijd vond om maar eens heel iets anders te gaan doen, zoals bijvoorbeeld een viskraam op de Albert Cuyyp beginnen. Ik ben ontzettend blij dat jullie hier vandaag ondanks jullie hoge leeftijd bij kunnen zijn. Ook mijn zus Carla, fijn dat je er bent. We zien elkaar te weinig, maar doen ons best. Mijn schoonvader Maurice Damoiseaux, geweldig dat je er bent, maar wat een gemis ook dat Marga er vandaag niet bij kan zijn. Zij overleed in 2011 aan kanker op het moment dat ik in Stockholm een verhaal moest houden. Ik hoop dat ik met het onderzoek dat wij met de afdeling hematologie gaan doen iets voor patiënten met deze tumoren kunnen betekenen. Hugo, mijn beste vriend. Sinds het begin van mijn studie ken ik je als een onvoorwaardelijke, avontuurlijke en heerlijk onconventionele vriend. Dat houden we zo. Dan de liefde van mijn leven. Anouk. Vanaf het moment in Paradiso waar we elkaar bij de gruisige muziek van Nick Cave and the Bad Seeds in de ogen keken tot nu is er heel veel gebeurd en gaat er nog heel veel gebeuren. Dat gaan we samen meemaken. Muriël, 17 jaar en Myrthe, 14 jaar, ik weet dat jullie heel trots op jullie vader zijn. Dat ik hier nu sta is vooral een kwestie van doorzetten en geluk. Ik hoop dat ik dat eerste ook op jullie heb overgedragen. Jullie zijn de toekomst.

Ik heb gezegd.