

REDACTIE Tonie Mudde (chef), Kaya Bouma, Anna van den Breemer, Jean-Pierre Geelen, Michiel van der Geest, George van Hal, Simoon Hermus, Maarten Keulemans, Laurens Verhagen, Ellen de Visser
VOLKSKRANT.NL/WETENSCHAP

■ *Geneeskunde Medische mysteries*

Een zaak voor de Witte Raven



Marjolein Drent Paul Höppener Richard Maes Bente Felix Tonnie van Kessel

Ze storten zich op de moeilijkste zaken: patiënten die al jaren met **ernstige, onverklaarde klachten** rondlopen. De artsen van de Witte Raven speuren samen naar de oorzaak. 'Dat puzzelen vind ik geweldig.'

Door **Kaya Bouma** en **Ellen de Visser** Foto's **Rein Janssen**

Zodra het been in beeld verschijnt, vallen de veertien artsen stil. Ze buigen zich over hun laptops en turen naar de foto's van het been, hun brillen weerkaatsen het licht van het beeldscherm. 'Zijn deze foto's wel scherp?', vraagt een gepensioneerde huisarts uiteindelijk. 'Ik zie niets bijzonders.' Een collega heeft twijfels: 'Zijn er spataderen zichtbaar?'

Het been in kwestie behoort toe aan een vrouw van in de 50. Het is een van de zaken die op deze donderdagavond op de agenda staan van de Witte Raven, een groep artsen die in hun vrije tijd medische mysteries proberen op te lossen.

Ze storten zich op de ingewikkeldste groep patiënten, mensen die vaak al jarenlang met ernstige klachten van dokter naar dokter gaan, maar bij wie een diagnose uitblijft. De naam Witte Raven verwijst naar een medische term: een witte raaf is in de geneeskunde een zeldzame aandoening.

Hun werkwijze is steeds dezelfde. Twee artsen duiken in een zaak, zij kammen het dossier van de patiënt uit en gaan alvast op zoek naar mogelijke diagnoses. Tijdens de maandelijkse Zoom-vergadering

speuren alle artsen mee. Soms heeft iemand stomtoevallig al eerder een patiënt gehad met precies dezelfde klachten, op andere momenten komen ze al pratend op nieuwe ideeën.

In de zaak die donderdagavond aan bod komt, die van de vrouw van het been, begonnen de klachten twaalf jaar geleden na het trekken van een verstandskies. De vrouw, die altijd gezond was geweest, kreeg last van kortademigheid, krachtsverlies in haar spieren, rugpijn en extreme vermoeidheid, vertelt Marjolein Drent. De emeritus hoogleraar longziekten is samen met een collega-'raaf' verantwoordelijk voor deze casus.

Een andere arts steekt digitaal zijn hand op. 'Hoe zit het met het OOK-gevoel van de huisarts van deze vrouw?'

Onuitstaanbare Onverklaarde Klachten, OOK. Met die zelfbedachte term maken de Witte Raven duidelijk voor wie zij dit werk doen.

Ze zijn er niet voor lichte klachten, niet voor psychische problemen en ook niet voor psychosomatische klachten - klachten die samenhangen met stress of spanning, waarvoor geen directe lichamelijke oorzaak kan worden gevonden.

Ze zijn er wel voor de vrouw met alzheimer die geregeld zomaar flauwvalt. Voor de 68-jarige man die al sinds zijn jeugd veelvuldig overgeeft, terwijl geen enkele specialist een oorzaak heeft kunnen vinden. Voor het 6-jarige jongetje met onverklaarbare aanvallen.

Het zijn patiënten bij wie de huisarts het gevoel heeft dat er iets aan de hand is, maar bij wie er ondanks een (vaak) lange zoektocht langs specialisten niets gevonden is, zegt Witte Raven-voorzitter Tonnie van Kessel, zelf oud-huisarts.

Die patiënten hebben vaak een 'knik' in hun leven. 'Hun kwaliteit van leven is in korte tijd dramatisch

afgenomen. Het zijn vaak schrijnende verhalen. Ik ben er iedere keer van onder de indruk.'

Zeventien leden telt hun groep. Het zijn vooral gepensioneerde huisartsen, maar ook medisch studenten, een internist, een arts in opleiding en een emeritus hoogleraar longziekten. Allemaal hebben ze, in de woorden van Van Kessel, 'het vuur van de raven': ze weten uit ervaring hoe het leven van een patiënt op zijn kop kan worden gezet door een onverklaarde ziekte.

'Ik zie patiënten vastlopen terwijl ik het gevoel heb dat er echt iets niet klopt', zegt Richard Maes, internist in opleiding in het Maastricht UMC. Emeritus hoogleraar longziekten Drent: 'Ik heb mijn hele leven gezocht naar oorzaken van ziekten, dat puzzelen vind ik geweldig. Toen ik met pensioen ging, dacht ik: daar zit ik dan met al mijn kennis, kan ik misschien nog iets betekenen voor anderen?'



Hoeveel patiënten rondlopen met onverklaarde klachten, is nooit onderzocht. Afgaande op de praktijkervaring van artsen moeten het er veel zijn, zegt Maes. Hij mailde





Hun kwaliteit van
leven is in korte tijd
dramatisch
afgenomen. Het zijn
vaak schrijnende
verhalen

een vragenlijst naar honderden artsen over de hele wereld en de antwoorden die hij terugkreeg, maakten duidelijk dat dokters allemaal het 'OOK-gevoel' herkennen. Ze stuurden hem zelfs voorbeelden uit hun eigen praktijk.

Huisartsen hebben het steeds drukker. In het ziekenhuis krijgen patiënten te maken met wisselende specialisten, die zich alleen bezighouden met de ziekteverschijnselen op hun eigen terrein. 'De cardioloog laat een hartfilmpje maken, de longarts een longfoto, maar niemand heeft het overzicht', zegt oud-huisarts Paul Höppener, medeoprichter van de Witte Raven.

Er zijn bovendien zo'n achtduizend zeldzame ziekten, die artsen zo weinig tegenkomen dat ze de verschijnselen niet altijd herkennen. Gemiddeld wachten patiënten met een zeldzame ziekte zeven jaar op de juiste diagnose, zegt Maes. En dan zijn er nog de patiënten met atypische symptomen, verschijnselen die afwijken, waardoor dokters de juiste diagnose over het hoofd zien.

Ook in andere landen komen artsen de laatste jaren samen voor die groep patiënten. Zo hebben Amerikaanse artsen in 2014 het Undiagnosed Diseases Network (UDN) opgericht en werken Duitse dokters sinds 2013 samen in het centrum voor niet-erkende en zeldzame ziekten. In Londen hebben geïnteresseerde artsen zich vorige zomer laten bijpraten door de Nederlandse *White Ravens*. Ook zij willen zich gaan bezighouden met de 'forgotten patients', de vergeten patiënten.



De zaak van de vrouw met de verstandskies is ingediend door een Zuid-Hollandse huisarts. Toen hij in de zomer van 2023 in vakblad *Medisch Contact* een artikel las over de Witte Raven, had hij meteen een patiënt in zijn hoofd, vertelt hij aan de telefoon. Een sportieve vrouw met een gezin, die veertig jaar gezond is geweest en na een kleine ingreep steeds meer gezondheidsproblemen heeft gekregen en daardoor nu zelfs haar baan is kwijtgeraakt. Wat schéélt haar toch?

Hij blijft anoniem omdat hij zijn patiënt onherkenbaar wil houden, maar hij heeft toestemming om over haar te praten. Ze heeft zoveel specialisten gezien, zoveel onderzoek gehad, zelfs second opinions gevraagd, vertelt hij. 'Steeds





■ De week in tech

Leugenlijst

Elon Musk houdt niet van de community notes op X. Hij krijgt zelf vaak zo'n collectieve tik op de vingers.

Door Laurens Verhagen

Als je een leugen maar lang genoeg en met overtuiging blijft herhalen, gaan er vanzelf mensen geloven dat er iets van waarheid in schuilt. Zelensky is de oorlog tegen Rusland begonnen en Europa is een dictatuur; wie een kijkje neemt op X ziet dat er horden Vance-fans, Trump-aanhangers en Musk-fanboys zijn die dit heel serieus nemen.

Nog zo'n leugen die erin gaat als koek: Musk is voor vrijheid van meningsuiting. Dat is hij niet: hij is alleen voor de vrijheid van zijn meningsuiting. Kritische journalisten zijn al een tijdje niet welkom op X. De afgelopen dagen lieten opnieuw een sterk staaltje zien van Musks weerbarstige verhouding met de feiten.

Allereerst zijn daar de community notes. Dit zijn opmerkingen bij desinformatie op X. Als er genoeg gebruikers zijn die een kritische kanttekening plaatsen, dan zet X zo'n prominente opmerking erbij, met een verwijzing naar de bronnen.

Het is eigenlijk een vroeg internetideaal dat hiermee tot leven komt: de *wisdom of the crowd*. Deze term beschrijft het idee dat de massa over meer informatie beschikt dan het individu. Het bekendste voorbeeld van deze collectieve intelligentie is Wikipedia.

Met de opkomst van sociale media, inclusief al zijn uitwassen, raakte de term wat in vergetelheid, maar de community notes markeren een kleine comeback. En het moet gezegd; ze lijken best goed te werken.

Het probleem is dat X-baas Musk dat niet vindt. 'Helaas worden de community notes steeds vaker misbruikt door overheden en traditionele media', zo zegt hij, zonder daar bewijs voor te leveren. En natuurlijk gaat hij dat 'fiksen', zoals hij alles fikst wat hem niet bevalt.

De directe aanleiding voor Musks opmerking is de bewering van Trump dat Zelensky slechts de steun van 4 procent van de bevolking van Oekraïne zou hebben, en de daaropvolgende community note met een verwijzing naar een peiling die rept van 57 procent steun. Dat percentage moet wel onzin zijn, vindt Musk.

Met andere woorden: community notes zijn leuk, maar alleen als ze zijn mening reflecteren. Het systeem zit hem al een tijdje dwars. Logisch ook wel; Musk is een van de grootste verzamelaars van de collectieve correctieve tik op de vingers. Met 123 notes prijkt hij op een twijfelachtige 43ste plek op de wereldwijde lijst van grootste desinformatieverspreiders.

Vermoedelijk hoort hij nog hoger te staan, want er zijn voorbeelden bekend van onzinberichten van Musk waarbij de mogelijkheid tot een community note werd uitgeschakeld.

Maar gelukkig is daar Grok nog, Musks eigen AI-chatbot. Wie aan Grok vroeg wie op X de grootste leugenaar is, kreeg netjes als antwoord: Musk. Dat vonden ze bij Musks AI-bedrijf xAI niet zo leuk. Fluks werd het systeem aangepast, zo ontdekte een opmerkelijke gebruiker op X, waardoor Grok ineens niet meer Musk noemde als antwoord.

Om de schade te beperken, gooide xAI hierna een individuele werknemer voor de bus. Hij zou de aanpassing op eigen houtje hebben gedaan en zou de waarden van xAI nog niet zo goed snappen. Dat kan. Maar misschien is het tegenovergestelde wel het geval en maakte hij zich de waarden van zijn topman wel iets te snel eigen.

**Nr. 43 op de lijst van desinformatieverspreiders.**

Foto Getty

➔ kreeg ze dezelfde boodschap: ik kan u niet helpen.'

Avonden lang was de huisarts bezig om alle benodigde medische informatie te ordenen en ontbrekende gegevens op te vragen. Eind november had hij alle labuitslagen, scans, medicatie-overzichten en verslagen van specialisten van de afgelopen vijftien jaar via een beveiligd netwerk naar de raven opgestuurd.

De zaak ging naar huisarts Bente Felix en longarts Marjolein Drent, beiden met pensioen. Zij zouden zich wekenlang buigen over een patiënt die ze niet kennen, maar die dankzij het uitgebreide medische dossier tot leven kwam. Ze gebruikten daarbij een door de Witte Raven zelfbedachte zoekstrategie.

Felix en Drent geven college via een videoverbinding, aan de hand van eerdere casussen. Ze benadrukken dat alleen huisartsen zaken mogen indienen. Uiteindelijk gaan de adviezen van de groep naar hen terug. Het is niet de bedoeling dat wanhopige patiënten de Witte Raven als vluchtheuvel gaan zien.

De raven werken in wisselende koppels. Eerst maken ze een samenvatting van het vaak omvangrijke dossier, daarna lopen ze stapsgewijs langs een vaste lijst met mogelijke oorzaken: van problemen met de bloedvaten tot ontstekingen, maar ook erfelijke aandoeningen, vergiftigingen, neurologische en hormonale problemen.

Vervolgens raadplegen ze onder meer PubMed en Google Scholar, portalen voor miljoenen medisch-wetenschappelijke studies. De zoektermen zijn daarbij cruciaal. De combi-

natie vermoeidheid en hoesten is bijvoorbeeld te vaag, dat geeft een lawine aan resultaten. Soms kan één opmerkelijk symptoom de artsen op het juiste spoor zetten.

De opkomst van kunstmatige intelligentie maakt het werk makkelijker, vertelt internist in opleiding Maes, die onderzoekt hoe zeldzame ziekten beter opgespoord kunnen worden, onder meer met behulp van AI.

Maes: 'Het voordeel is dat je heel specifiek kunt zoeken. Stel, je hebt een patiënt met een aantal klachten en je weet al: uit een bloedtest kwam niets en op de CT-scan was ook niets te zien. Dan kun je zeggen: geef mij een rijtje diagnoses dat past bij deze klachten, waarbij er geen afwijking te zien is in het bloed of op een CT-scan.'

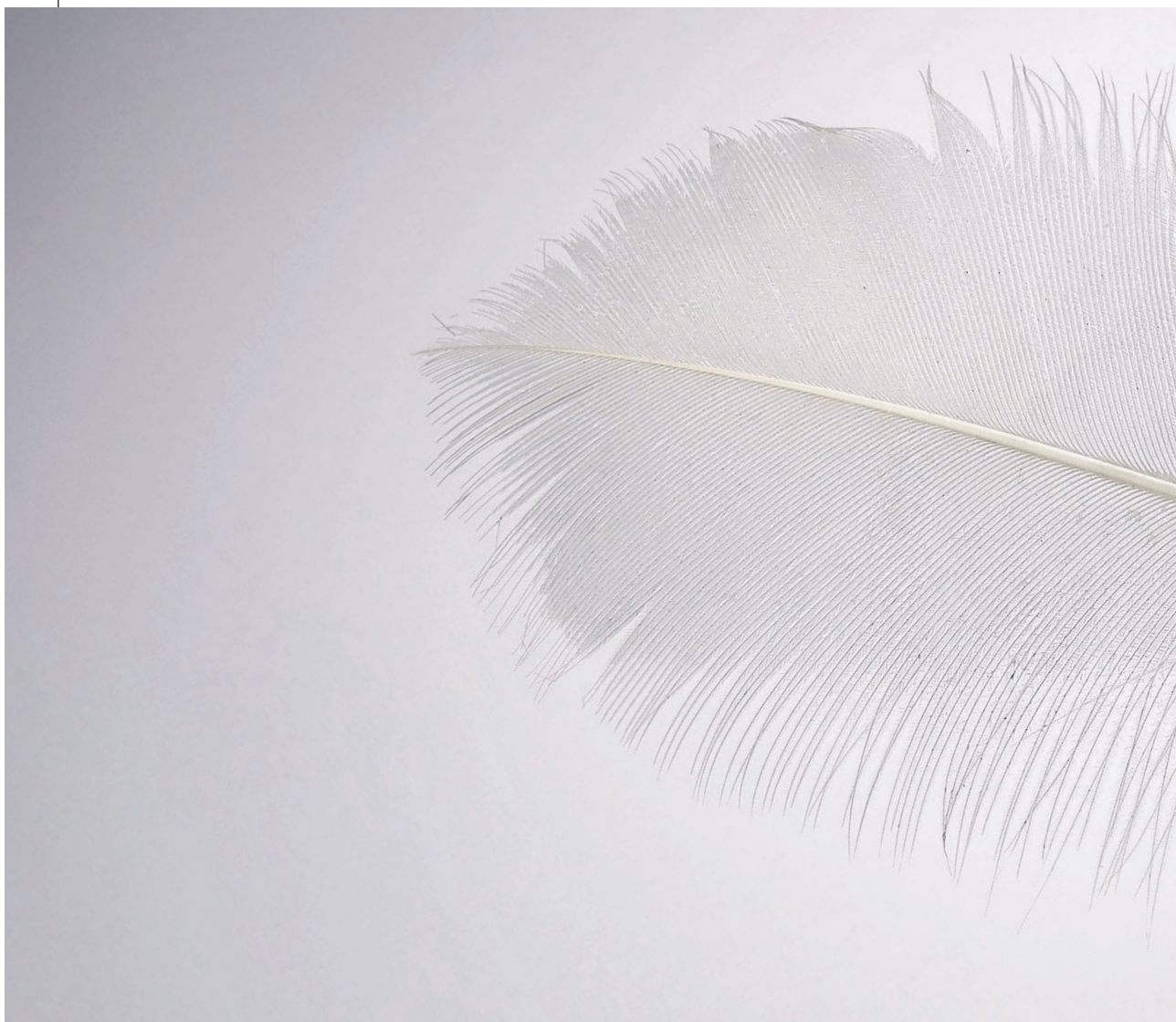
Toch blijft ook de ervaring en de klinische blik van artsen onmisbaar, zegt Drent. De vorige zaak die ze als raaf behandelde, ging over een patiënt met sarcoïdose, een zeldzame ziekte waar zij als longarts in is gespecialiseerd. Ze kent het verloop van de ziekte, weet waarop ze moet letten en dat kwam in die zaak van pas.

Tot voor kort gaven de Witte Raven ook les aan de huisartsenopleiding. Dat ligt nu stil vanwege tijdgebrek, zegt voorzitter Van Kessel. 'Maar we hopen dat weer op te pakken.' Het doel is om elke huisarts slim te leren zoeken via AI. 'Het is ons streven onszelf overbodig te maken.'



Paul Höppener komt aanlopen met een witte raaf onder zijn arm geklemd. Hij heeft het beeldje meegenomen naar het ziekenhuis waar hij, samen met twee collega-raven, zal vertellen over het speurwerk dat hij acht jaar geleden in gang zette.

Met zijn 87 jaar is Höppener de oudste van de groep. Dertig jaar geleden kreeg hij zelf last van onuitstaanbare, onverklaarde klachten. Doodmoe, hartkloppingen, zweetaanvallen: zijn werk als hoofd van de de huisartsenopleiding moest hij noodgedwongen opzeggen. Artsen wisten niet wat ze met zijn klachten moesten. In die periode kwam hij in contact met Yvonne van Leeuwen, een bevriende huisarts, die óók last had van onverklaarbare klachten.



“
Het is ons streven onszelf overbodig te maken

Zou het niet mooi zijn als er een groep artsen samen zou zoeken naar mogelijke diagnoses? Toen ze in 2016 met een paar collega's van start gingen, hadden ze zelf allebei een diagnose, dankzij hun eigen graafwerk.

Höppener bleek een ingezonken borstbeen te hebben. Na acht jaar werd hij daar uiteindelijk aan geopereerd, nu is hij klachtenvrij. Van Leeuwen had minder geluk. Zij bleek uiteindelijk de ziekte van Kahler te hebben, een vorm van bloedkanker. Höppener: 'Gemist door haar artsen, terwijl een specifieke bloedtest uitsluitend had kunnen geven.' Zes jaar geleden overleed ze. Op de dag van haar begrafenis zag Höppener in een etalage het beeld van de witte raaf staan.

In acht jaar tijd heeft de groep tachtig zaken behandeld, van kinderen tot 80-plussers. Bij grofweg een derde van de casussen leidt hun zoekwerk uiteindelijk tot een diagnose, of tot een oplossing van de problemen van de patiënt. Hun Amerikaanse collega's rapporteren een vergelijkbaar oplossingspercentage.

Voorzitter Van Kessel houdt een flinke slag om de arm, want de Witte Raven hebben geen contact met de patiënten. Dat is wettelijk niet toegestaan: omdat een groot deel van hen met pensioen is en geen beroepsregistratie meer heeft, mogen ze geen patiënten meer behandelen. De raven zijn afhankelijk van informatie van drukbezette huisartsen. Die is soms lastig te achterhalen.



Misschien moet een dermatoloog nog eens naar dat been kijken. Zou de huidafwijking kunnen duiden op vasculitis, een afwijking van de bloedvaten? Kan er een auto-immuunziekte spelen? Of zou er sprake zijn van een ontsteking van de hartkleppen?

Nadat het Witte Raven-koppel Felix en Drent tijdens de Zoom-vergadering de casus van de vrouw heeft gepresenteerd, komen hun collega's met tientallen vragen en suggesties. De meeste kunnen ze pareren, ze kennen het medisch dossier uit hun hoofd. Na een uur zijn ze eruit en hebben ze een definitieve lijst met mogelijke diagnoses en adviezen.

Een dag later bellen ze de huisarts, daarna sturen ze hem hun rapport. Ze adviseren, leest hij daarin, om eerst uit te zoeken hoe het zit met de kleine bloedvaten van haar hart. Cardiologisch onderzoek moet duidelijkheid geven.

Er kan ook sprake zijn van een overdeven reactie van het lichaam op een infectie waardoor een vorm van chronische vermoeidheid is ontstaan. Onderzoek bij een sportarts kan uitwijzen hoe snel haar spieren verzuren, waarna een trainingsschema op maat kan worden gemaakt. En het lijkt erop dat de vrouw niet goed ademhaalt, een gespecialiseerde fysiotherapeut zou kunnen helpen.

Of de adviezen de vrouw verder kunnen helpen, moet de komende maanden blijken, zegt haar huisarts. Maar dat een groep onbekende dokters zich zo intensief om haar heeft bekommerd, daarvoor alleen is ze nu al dankbaar. ●



OPGELOST NIERPATIËNT MET ONVERDRAAGLIJKE PIJN

Hij was nierpatiënt en na elke dialyse kreeg hij zulke heftige, onverdraaglijke spierkrampen dat hij dood wilde.

Zijn artsen konden niet achterhalen wat er aan de hand was. De Witte Raven kwamen met een praktische oplossing. De pijn ontstond waarschijnlijk door een verstoring van het evenwicht in het bloed. 'Tegenwoordig wordt dat voorkomen door mineralen toe te voegen aan de dialyse', vertelt oud-huisarts Höppener.

De Witte Raven vonden in de Verenigde Staten een apparaat dat marathonlopers gebruiken om hun spieren te masseren en stelden de patiënt voor om dat tijdens de dialyse te hanteren. Het werkte, tot grote opluchting van de patiënt. Höppener vertelt dat hij later nog een paar van die apparaten naar dialysecentra heeft gebracht zodat meer patiënten ze konden gebruiken.



OPGELOST KIND MET ONVERKLAARBARE AANVALLEN

Een 6-jarige jongen had al vier jaar lang meerdere aanvallen per week. Zijn klachten leken veel op epilepsie, maar de artsen die zijn ouders hadden geraadpleegd konden dat niet aantonen.

Pijnlijker: geen enkele vorm van medicatie leek te helpen. De ouders van de jongen vroegen second opinions aan, maar dat leverde geen duidelijke diagnose op.

De raven dachten aan een zeldzame aandoening en adviseerden om het jongetje naar een expertisecentrum te sturen. Die aandoening bleek hij niet te hebben, maar de jongen kreeg daar uiteindelijk wel de diagnose epilepsie én de juiste medicijnen. Hij heeft nu geen klachten meer. Van Kessel: 'Dat onze diagnose niet klopte, maakt niet uit, als de zaak maar wordt opgelost.'



OPGELOST 22-JARIGE MAN MET EXTREEM VEEL KLACHTEN

Een allesoverheersende moeheid, buik- en hoofdpijn, koortsaanvallen, vergrote lymfeklieren en terugkerende oogontstekingen: het is slechts een greep uit de klachten die het leven van een 22-jarige man sinds zijn puberteit beheersten.

Zijn gezondheidsproblemen begonnen nadat hij de ziekte van Pfeiffer had opgelopen. Hij bezocht talloze artsen, allemaal gespecialiseerd in een ander vakgebied, maar niemand had het volledige overzicht, waardoor een allesomvattende diagnose uitbleef.

Een oogarts dacht al snel aan sarcoïdose, maar dat signaal werd door andere specialisten niet opgepakt. Daardoor kreeg hij niet de juiste behandeling en hielden de klachten aan. Bij sarcoïdose raakt het afweersysteem ontregeld. De ziekte kan in elk orgaan voorkomen, maar treft meestal de longen. Daarom is de longarts vaak de hoofdbehandelaar. Bij deze patiënt waren de longen juist níét aangedaan. 'Het is een typisch voorbeeld van een patiënt die tussen wal en schip dreigde te vallen', zegt longarts Marjolein Drent, gespecialiseerd in sarcoïdose.

De situatie verslechterde toen de patiënt plotseling doof werd. Zou dit ook een uiting van sarcoïdose kunnen zijn? De specialisten verwierpen dat idee aanvankelijk, waarop de huisarts de Witte Raven inschakelde. De raven bevestigden dat plotselinge doofheid bij sarcoïdose kan voorkomen en adviseerden een multidisciplinair overleg over de zorg aan de patiënt.

Dankzij dat overleg heeft hij nu een hoofdbehandelaar en krijgt hij de juiste zorg en medicatie. 'Deze zaak onderstreept hoe belangrijk het is om complexe patiënten niet als losse puzzelstukjes te zien, maar om het volledige plaatje te bekijken', concludeert Drent.

