



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Stilstaan bij beweging : over de hardware en software problemen van het bewegen

Hilten, J.J. van

Citation

Hilten, J. J. van. (2008). *Stilstaan bij beweging : over de hardware en software problemen van het bewegen*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13025>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13025>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. J.J. van Hilten

Stilstaan bij bewegen

Over de hardware en software
problemen van het bewegen



Universiteit Leiden

Aan Lidy, Femke en Bouke

Stilstaan bij bewegen

Over de hardware en software
problemen van het bewegen

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. J.J. van Hilten

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van de
Bewegingsstoornissen in de Neurologie, waaronder de Ziekte van Parkinson
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 23 mei 2008



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Leven is bewegen en bewegen omvat alle vormen van actie en handelingen die het ons mogelijk maken om te lopen, onszelf te verzorgen en te vermaken. Bewegen is ook non-verbale communicatie waarmee wij kenbaar maken hoe wij ons voelen en hoe wij ten opzichte van anderen staan.

Om te bewegen beschikt de mens over meer dan 200 spieren die onder controle staan van het centrale zenuwstelsel. In het centrale zenuwstelsel zijn er verschillende verwerkingseenheden, die ieder een unieke rol spelen bij het maken van willekeurige of automatische bewegingen, het samenstellen of coördineren van bewegingen en het regelen van de spierspanning of de balans.

4

Beschadiging van deze verwerkingseenheden kan resulteren in bewegingsstoornissen zoals bewegingsarmoede, stijfheid, diverse vormen van ongewilde overbeweeglijkheid en coördinatiestoornissen bij het maken van een gewenste beweging.

Maar hoe is het leven als de controle op bewegen niet meer zo vanzelfsprekend is? Stelt u zich eens voor dat u plots verstijft en niet meer kan bewegen, en dat gedurende een uur. Of dat uw ogen ongewild dichtknijpen of het beven u belet wat te drinken. Allemaal bewegingsstoornissen met behoorlijke gevolgen voor ons functioneren.

Aan bewegen valt dus veel te beleven en vandaag wil ik stilstaan bij twee aandoeningen van het zenuwstelsel die gevolgen hebben voor hoe wij bewegen, de ziekte van Parkinson en Dystonie.

Aan de hand van twee ziektegeschiedenissen wil ik u illustreren welke ontwikkelingen zich hier hebben voorgedaan.

De ziekte van Parkinson

Tijdens een van mijn spreekuren kwam er een 50-jarige man met hevige overbeweeglijkheid van het hele lichaam mijn kamer binnen. Het was alsof er een storm door mijn kamer trok en bij het zitten was het duidelijk dat de beste man alle zeilen moest bijzetten om niet naast de stoel te belanden. Een gesprek leek zinloos; zijn spraak was slecht verstaanbaar en iedere vraag veroorzaakte een toename van de bewegingen waardoor ook oogcontact niet mogelijk was. Plots ging de wind liggen, de bewegingsonrust maakte plaats voor een lichamelijke en geestelijke verstarring. Het gelaat was strak, de houding gebogen, de armen en benen bewegingsloos. Even had ik een associatie met één van die konijntjes uit de reclame dat niet gezegend was met het bezit van een Duracell batterij. Een bevende rechterhand gaf echter nog blijk van leven. Maar nog steeds was een gesprek niet mogelijk. Gelukkig was zijn echtgenote meegekomen, die mij het volgende vertelde. Zijn verhaal begint op de leeftijd van 40 jaar wanneer hij als hardwerkende ICT-er een pijnlijke en stijve rechterschouder ontwikkelt en problemen ervaart met het gebruik van zijn rechterhand. Bij het bedienen van het keyboard volgen zijn vingers niet langer de snelheid van zijn gedachten. Bezoek aan de huisarts en later reumatoloog voor de pijnlijke schouder leveren niets op. Een jaar later blijkt tijdens het kijken naar een spannende wedstrijd de rechterhand in rust te beven.

Historische ontwikkelingen ziekte van Parkinson

Met dit stukje informatie was de cirkel die al in 1817 door de huisarts James Parkinson werd beschreven, rond. De combinatie van traagheid, beven in rust en gebogen houding is zó kenmerkend voor deze ziekte dat men volgens Parkinson zelfs zonder de patiënt te spreken in een drukke straat van London de diagnose kan stellen. Aan het einde van zijn geschrift spreekt Parkinson de hoop uit, dat zijn collega's in de pathologische anatomie er in zullen slagen om de oorzaak van

zoals hij het beeld toen noemde de “shaking palsy” te identificeren. Pas in 1919, ruim een eeuw later wordt bekend dat de zwarte kern in de hersenstam bij patiënten met de ZvP afwijkend is.

Vanaf 1950 zijn er ontwikkelingen die goed illustreren hoe gegevens uit fundamenteel onderzoek vertaald worden naar de kliniek. De Zweedse onderzoeker Carlsson geeft ratten reserpine, een stof die dopamine uit zenuwcellen laat weglopen. Hierop vertonen deze een opvallende bewegingsarmoede. Door vervolgens de ratten te behandelen met levodopa, een grondstof waarmee zenuwcellen dopamine aanmaken, blijken deze weer beter te bewegen. Met dit experiment heeft Carlsson laten zien dat dopamine een belangrijke boodschapperstof is voor zenuwcellen, die een rol spelen in ons bewegen.

In 1960 ontdekt de arts Hornykiewicz, dat bij patiënten met de ZvP de concentratie van dopamine in de diepe hersenkernen is verlaagd. Voortbouwend op de gegevens van Carlsson was dit de aanleiding om patiënten met de ZvP te behandelen met levodopa. En inderdaad, levodopa blijkt een wonderpil; patiënten worden eindelijk bevrijd uit de houdgreep van de ziekte.

Het besef, dat een tekort aan dopamine een belangrijke rol speelt in het ontstaan van de motorische verschijnselen van patiënten met de ZvP is een belangrijke stimulans geweest voor onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Helaas heeft dit niet geleid tot nieuwe grote doorbraken in de behandeling van deze ziekte.

Het SCOPA onderzoek

In een Universitair Medisch Centrum gaan zorg en wetenschappelijk onderzoek hand in hand. En zo neemt ook

onze patiënt deel aan het Leidse Scales for Outcomes in Parkinson's disease (SCOPA) project, dat in nauwe samenwerking met Prof. Anne Stiggelbout van de afdeling Medische Besliskunde is uitgevoerd. Onder het thema “meten is weten”, beoogt dit onderzoek de ZvP beter te karakteriseren ten aanzien van ziektebeloop, verschillen in presentatievormen en de hiermee samenhangende zorgbehoefte. Echter voordat patiënten worden geëvalueerd is het belangrijk te weten dat de instrumenten die hierbij worden gebruikt, ook meten wat wij willen dat zij meten en dat op een betrouwbare wijze doen - “weet wat je meet”. Om deze reden is er eerst veel tijd geïnvesteerd in het ontwikkelen van diverse meetinstrumenten.

Na deze fase is het SCOPA-cohortonderzoek van start gegaan waarin over een periode van 6 jaar, ruim 400 patiënten jaarlijks worden geëvalueerd met de eerder ontwikkelde meetinstrumenten. Multidisciplinaire aansturing, gemotiveerde onderzoekers en patiënten en een betrouwbaar datamanagementsysteem van onze Afdeling Medische Statistiek zijn de ingrediënten die dit project tot een internationaal succes hebben gemaakt.

Onze patiënt heeft nu 15 jaar de ZvP en na een jaarlijkse SCOPA evaluatie word ik door een van mijn onderzoekers erop geattendeerd dat de situatie thuis onder druk staat. Een extra consult wordt ingelast en terwijl patiënt in stilte voor zich uit staart voert de echtgenote wederom het woord. De laatste tijd gaat het geheugen achteruit, is hij vaak de draad van zijn verhaal kwijt en heeft zijn vrouw de financiële zaken overgenomen. Hoewel het huwelijk goed is, is het delen van het bed niet langer verantwoord omdat hij 's nachts hardop in zijn slaap praat en klappen uitdeelt. Overdag maakt hij een sombere indruk en valt tijdens het eten soms zomaar in slaap. Maar dit is nog wel allemaal te doen. Wat haar echt dwarszit is dat hij af en toe mensen in het huis ziet lopen die er niet zijn en dat zij

kortgeleden heeft ontdekt dat hij 's nachts dwangmatig bezig is met websites voor gokken.

Pas de laatste 20 jaar heeft het werkelijke gezicht van de ZvP zich afgetekend. Dementie, depressie, slaap-/waakstoornissen, reukstoornissen en stoornissen van blaas, darm en bloeddrukregulatie maken deel uit van het klinische spectrum. Daarnaast blijkt de medicatie die gebruikt wordt om de motorische stoornissen te behandelen, nieuwe stoornissen te veroorzaken. Dit betreft vooral overbeweeglijkheid, hallucinaties, slaperigheid overdag en in een kleiner percentage van de patiënten dwangmatige verschijnselen als hyperseksualiteit, gokken of excessief koopgedrag.

Bijna 50 jaar focus op het dopaminesysteem heeft bijgedragen aan de beeldvorming over de ZvP als een aandoening met voornamelijk motorische stoornissen. Een goed voorbeeld van tunnelvisie. Maar tunnelvisie heeft meestal een prijskaartje. Zo is men de laatste 20 jaar bezig geweest om voor de ZvP een model voor de achteruitgang van het ziekteproces te maken. Dergelijke modellen zijn belangrijk voor het ontwikkelen van studies die het effect van een ziektemodificerende behandeling evalueren. Deze modellen zijn echter altijd gebaseerd op het ontstaan en het beloop van de motorische stoornissen. Verschillende informatiebronnen laten nu zien dat dit niet meer klopt. Stoornissen als obstipatie, reuk- en droomslaapstoornissen blijken vroege uitingen van de ZvP te zijn, die de motorische stoornissen 5-10 jaar vooraf kunnen gaan. De bevindingen uit het onderzoek van de Duitse patholoog-anatoom Braak sluiten hierbij goed aan. Deze laten zien dat de ZvP niet begint in de voor dopamine belangrijke zwarte kern, maar in hersengebieden voor reuk en het autonome zenuwstelsel. Hierna breidt het ziekteproces zich uit over het centrale zenuwstelsel. In dit proces worden naast de voor dopamine belangrijke zenuwcellen vele andere soorten

zenuwcellen aangetast waardoor het ontstaan van de niet-motorische verschijnselen van de ZvP eindelijk begrijpelijk is geworden.

Ook op een ander front: de ontwikkeling van nieuwe behandelingen zijn de gevolgen van de tunnelvisie waarneembaar. Dit jaar nog verscheen er een onderzoek in Nature Medicine over celkerntransplantatie bij een diervorm van de ZvP. Het doel van deze experimentele behandeling was om het dopaminesysteem te herstellen. Echter, indien een nieuwe behandeling enkel dit als doel heeft, resteren nog altijd de vele niet-motorische verschijnselen van de ziekte. De nieuwe visie op de ZvP roept om een behandeling die het ziekteproces aan de basis aanpakt zodat ook niet-motorische stoornissen kunnen verbeteren.

In de dagelijkse praktijk gaat alle aandacht uit naar de motorische stoornissen van ZvP. Uit meerdere onderzoeken bij patiënten met de ZvP blijkt echter dat niet de motorische stoornissen, maar de stemmingstoornis de belangrijkste bepalende factor van kwaliteit van leven is. Omdat het klinische spectrum van de ZvP zeer breed is, is het belangrijk om te weten of en hoe de diverse manifestaties met elkaar samenhangen. Zo laat de ZvP ook de slaap niet ongemoeid en veel patiënten worden 's nachts meerdere malen wakker. Uit recent onderzoek van onze groep blijkt dat doorslaapstoornissen bij Parkinson patiënten vooral gerelateerd zijn aan stemmingsstoornissen. Nu kan een doorslaapstoornis een uiting zijn van depressie, maar omgekeerd kan een langdurige doorslaapstoornis ook leiden tot een depressie. Een mooi voorbeeld van het dilemma van de kip of het ei. Om het verband tussen deze twee stoornissen beter te begrijpen, zullen patiënten over langere tijd gevolgd moeten worden, iets dat nu gaande is in het SCOPA-cohortonderzoek. Hopelijk kan deze kennis bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe

behandelingsstrategieën, die de kwaliteit van leven van patiënten verbeteren.

De ziekte(s) van Parkinson

Patiënten met de ZvP kunnen aanzienlijk van elkaar verschillen, wat doet vermoeden dat de ziekte uit verschillende subtypes bestaat. De verschillen tussen subtypes kunnen inhoudelijk zijn, bijvoorbeeld het wel of niet ontwikkelen van dementie, maar kunnen ook betrekking hebben op de snelheid waarmee de ziekte verloopt.

Door het SCOPA-cohort onderzoek beschikken wij per patiënt over gedetailleerde gegevens over de motorische en niet-motorische stoornissen. Maar om uit deze gegevens profielen te herkennen die karakteristiek zijn voor bepaalde subtypes is niet eenvoudig. Hierom is een samenwerking opgezet met Prof. Joost Kok van de Leiden Institute of Advanced Computer Sciences. In dit project worden nieuwe technieken ontwikkeld voor het herkennen van profielen die passen bij een bepaald subtype. Momenteel is dit proces nog gaande, maar de eerste resultaten zijn veelbelovend.

Het herkennen van subtypes is belangrijk voor het maken van homogene patiëntengroepen. Hierdoor wordt toekomstig onderzoek naar de relatie tussen klinische presentatievormen en bijvoorbeeld genetische factoren betrouwbaarder. Tot vrij recent is gedacht dat erfelijke factoren bij slechts 10-20% van de patiënten met de ZvP een rol spelen. Deze visie is echter achterhaald. Erfelijke factoren kunnen mensen ook gevoeliger maken om de ziekte, of een onderdeel hiervan, zoals dementie te ontwikkelen. En zo wordt over de laatste jaren de lijst van erfelijke factoren die een rol, groot of klein, in het ziekteproces spelen gestaag langer.

Omdat de genetica bij de ZvP steeds belangrijker wordt, is al

in een vroeg stadium van het SCOPA onderzoek in samenwerking met Prof. Peter Heutink, hoogleraar van de afdeling Medische Genomics van het VU Medisch Centrum, een DNA biobank van deelnemende patiënten opgezet. Nog dit jaar hopen wij te kunnen starten met onderzoek naar de rol van erfelijke factoren in bepaalde subtypes.

Kennis over de rol van erfelijke factoren bij de ZvP is van groot belang voor het begrijpen van het ziektemechanisme. Deze kennis kan weer bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe behandelingen. Op grond van nu bekende erfelijke factoren is het duidelijk geworden dat de ZvP kan ontstaan door twee soorten stoornissen in zenuwcellen. Enerzijds zijn dit stoornissen in de productie en verwerking van eiwitten als α -synucleïne. Anderzijds zijn dit stoornissen in de energiehuishouding.

Ook voor de zorg kan kennis over subtypes belangrijk zijn. Zo hebben patiënten met cognitieve functiestoornissen bij blootstelling aan anti-parkinsonmedicatie een verhoogd risico op het ontwikkelen van hallucinaties. Weer andere patiënten hebben bij gebruik van bepaalde medicatie een grotere kans op overbeweeglijkheid of op dwangmatige verschijnselen als hyperseksualiteit, gokken en excessief kopen. Kennis over subtypes zou in de toekomst mogelijk gevolgen kunnen hebben voor het omgaan met bepaalde medicatie.

Het wetenschappelijke onderzoek rondom de ZvP floreert in een multidisciplinaire setting. Door de breedte van het klinische spectrum, vereist de zorg eenzelfde aanpak. Kennis uit het SCOPA onderzoek vormt nu de basis voor een nieuw beleid op de polikliniek om jaarlijks op een gestandaardiseerde wijze klachten en beperkingen van alle Parkinsonpatiënten te evalueren. Deze evaluatie levert voor het zorgproces belangrijke informatie op die sturend kan werken bij het

opstellen van een behandelplan. Het streven is nu om deze evaluatiemethode in een aantal ziekenhuizen te combineren met de multidisciplinaire zorgformule die ParkinsonNET heet. Deze formule is ontwikkeld door collega Bas Bloem uit het UMC St. Radboud. Op deze wijze dragen gezamenlijke inspanningen bij aan het ontwikkelen van een optimaal zorgpad voor patiënten met de ZvP.

Dystonie

Mijn tweede patiënte betreft een 20-jarige jonge vrouw die tijdens het sporten komt te vallen en haar onderarm breekt. De breuk wordt gezet en patiënte krijgt 6 weken gips. Al tijdens de gipsfase neemt de pijn alleen maar toe - het gips zal wel te strak zitten en wordt vervangen. Als het gips na 6 weken wordt verwijderd, blijkt de hand gezwollen, blauw-paars verkleurd, vochtig en koud te zijn. Aanraken van de huid is extreem pijnlijk waardoor patiënte de arm beschermt om contact te mijden.

Het beeld dat ik nu beschrijf heet Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS), is de nachtmerrie van de chirurg en wordt in Nederland ook wel posttraumatische dystrofie genoemd. Het syndroom wordt meestal voorafgegaan door een ongeval of operatie en komt om nog niet begrepen redenen veel vaker bij vrouwen voor.

Na drie maanden beginnen de vingers van onze patiënte te verkrampen. De hele hand wordt tot een vuist die niet meer open kan en hierdoor niet te verzorgen is. De neuroloog vindt geen verklaring voor de verkramping. Ondanks een intensief revalidatietraject persisteren ernstige beperkingen.

Nu zult u zich afvragen waarom een neuroloog geïnteresseerd in bewegingsstoornissen hierover begint. Eind jaren negentig bezoeken enkele CRPS patiënten met verkrampingen aan handen of voeten onze polikliniek. Dit probleem was toen

helemaal nieuw. Raadpleging van de literatuur leert dat er voor deze verkrampingen geen goede verklaring bestaat en dat sommige experts het als een psychogeen verschijnsel duiden. Dit laatste lijkt minder waarschijnlijk omdat de verkrampingen van CRPS patiënten over de hele wereld hetzelfde patroon vertonen. Waarom zouden al deze patiënten los van elkaar op het zelfde patroon uit komen?

Er bestaat een bewegingsstoornis die dystonie wordt genoemd. Deze wordt gekenmerkt door onwillekeurige spiercontracties waardoor langzame draaiende bewegingen of abnormale standen ontstaan. Dystonie kent vele oorzaken, maar of dystonie ook kan ontstaan na een letsel aan een arm of been is controversieel. Hoe is dit zo gekomen ?

Historische ontwikkelingen van het dystonieconcept

Traditioneel heeft de Neurologie vorm gekregen door klinische verschijnselen te relateren aan letsels in het zenuwstelsel. Bij de meeste vormen van dystonie worden er echter bij aanvullend onderzoek in de hersenen geen afwijkingen gevonden. Dit is dan ook de reden waarom gedurende lange tijd vele vormen van dystonie als een psychogeen verschijnsel zijn geduid. Pas in 1985 beschrijft Marsden patiënten met een halfzijdige dystonie met letsels in de diepe hersenkernen. Enerzijds kreeg dystonie hiermee bestaansrecht. Anderzijds droeg deze bevinding bij aan het ontstaan van een tunnelvisie op dystonie, die mede door deze publicatie gekoppeld is aan betrokkenheid van de diepe hersenkernen. Bij aandoeningen als CRPS, waar betrokkenheid van de diepe hersenkernen nooit aantoonbaar was, voldeden de verkrampingen niet aan het heersende concept van dystonie.

De laatste jaren heeft de visie over dystonie een aantal belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt. De eerste

ontwikkeling betreft de oude visie in de Neurologie waarbij verschijnselen gekoppeld worden aan specifieke hersengebieden. Inmiddels is het een gegeven dat alle functies in het centrale zenuwstelsel tot stand komen door samenwerking van meerdere gebieden die in een netwerk verenigd zijn. Het traditionele concept van verschijnselen koppelen aan specifieke gebieden in het zenuwstelsel heeft plaats gemaakt voor netwerk-denken. Zo zijn er ook netwerken die de basis vormen van ons bewegen. Deze netwerken lopen vanaf het ruggenmerg tot de hersenschors. Op ieder niveau van het netwerk kan een stoornis ontstaan, maar gelijk aan een storing bij de Nederlandse Spoorwegen, heeft dit op de ene plaats grotere gevolgen dan op een andere plaats.

Het is tegenwoordig mogelijk om zo'n netwerk met neurofysiologische onderzoeken op verschillende plaatsen door te meten. Bij verschillende oorzaken van dystonie hebben dergelijke onderzoeken ons geleerd dat er langs het hele netwerk meetbare afwijkingen zijn. Deze afwijkingen komen in grote lijnen erop neer, dat de controle op de functie van een bepaald gebied verloren is gegaan. Het zenuwstelsel oefent deze controle uit door zenuwcellen van een bepaald gebied meer of minder af te remmen. Een netwerk met een gebrek aan remfunctie, is kwetsbaar omdat ontremde zenuwcellen gevoeliger zijn en door lichte prikkels al geactiveerd worden.

Verder is al lang bekend dat patiënten met bijvoorbeeld een dystonie van de nek bij het aanraken van de kin het hoofd weer in de rechte stand kunnen krijgen en dat patiënten met een dystonie van de mond met een plastic stokje tussen de tanden weer normaal kunnen praten. Dit fenomeen van “sensory tricks” illustreert het belang van gevoel ofwel sensorische informatie in het mechanisme van dystonie. Het laat goed zien hoe een gevoelsprikkel het mogelijk maakt om het probleem in het centrale zenuwstelsel te omzeilen zodat de gewenste

beweging alsnog uitgevoerd kan worden.

Samenvattend: dystonie was een puur motorische stoornis gerelateerd aan betrokkenheid van alleen de diepe hersenkernen. Dystonie wordt nu gezien als een gevolg van een functiestoornis in netwerken die sensorische en motorische informatie integreren. Gebrek aan remfunctie in deze netwerken is een belangrijk neurofysiologisch kenmerk van dystonie.

Het TREND consortium

Verkrampingen komen bij ongeveer een kwart van de CRPS patiënten voor en hebben flinke gevolgen voor de functie van de aangedane extremiteit. Kortom, hier lag een uitdaging voor onderzoek. Door gezamenlijke inspanningen met Prof. Frans van der Helm van de Sectie Biomechanica van de Technische Universiteit Delft is het gelukt om een nationaal door de overheid gefinancierd consortium voor onderzoek naar CRPS op te richten. Dit consortium heet Trauma-Related Neuronal Dysfunction (TREND). Gezamenlijke inspanningen van TREND onderzoekers van diverse universiteiten hebben geleid tot de ontwikkeling van een nieuw mechanistisch model voor CRPS.

In reactie op weefselschade reageert ons lichaam met een aantal reacties die tot doel hebben om de schade te beperken, herstel te bevorderen en onze afweer tegen potentiële binnendringende bacteriën ter plaatse van het letsel te versterken. CRPS begint meestal met verschijnselen die wijzen op een overmatige ontstekingsreactie. Deze ontstekingsreactie kan weer bijdragen aan het ontstaan van een doorbloedingsstoornis waardoor patiënten koude extremiteiten ontwikkelen. Bij de ontspoorde ontsteking spelen zowel het zenuwstelsel als het immuunsysteem een rol. Ook zenuwen kunnen stoffen afgeven die een ontsteking veroorzaken. Dit zijn de zenuwen die in de huid belangrijk zijn

voor het voelen van pijn en temperatuur. Een zenuw die bij het ontstekingsproces betrokken is, gaat op een andere manier communiceren met de zenuwcellen in het ruggenmerg. Als gevolg hiervan worden de zenuwcellen in het ruggenmerg gevoeliger. Dit proces wordt centrale sensitisatie genoemd en gaat gepaard met een gestoorde verwerking van binnenkomende sensorische informatie. Hierdoor wordt zachte aanraking van de huid al pijnlijk en krijgt de pijn een chronisch karakter terwijl het letsel al genezen is.

Maar zou centrale sensitisatie ook gevolgen kunnen hebben voor het bewegen? Veel patiënten met CRPS klagen over krachtverlies. Hierbij geven patiënten vaak aan dat dit niet zozeer komt door de pijn, maar door het verlies van controle op de aansturing van de spieren. In samenwerking met de Delftse Biomechanicagroep wordt met een speciale robot onderzoek gedaan naar het meet-regelsysteem voor krachtterugkoppeling. Uit dit onderzoek zijn recent aanwijzingen gekomen die er op wijzen dat dit reflexsysteem bij CRPS-patiënten met verkrampingen ontremd is. Dit gegeven sluit aan bij andere neurofysiologische onderzoeken bij CRPS-patiënten met verkrampingen, die laten zien dat op verschillende niveaus van het netwerk de remfunctie te kort schiet.

Als gebrek aan remfunctie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van verkrampingen, moet het mogelijk zijn om deze te behandelen met geneesmiddelen die de remfunctie versterken. Baclofen is zo'n geneesmiddel en werkt door de binnenkomende informatie uit spieren en huid af te remmen waardoor ontremde zenuwcellen in het ruggenmerg als het ware afgeschermd worden tegen een overvloed aan binnenkomende informatie.

Baclofen heeft wel als belangrijk nadeel, dat het in orale vorm het ruggenmerg slecht bereikt. Dit probleem is te omzeilen

door baclofen via een in het lichaam geïmplanteerde pomp direct in het hersenvocht, vlak bij de plaats van bestemming af te leveren. Uit onderzoek met deze behandeling blijkt dat de ernst van de verkrampingen bij ongeveer de helft van de patiënten aanzienlijk vermindert. En dat is winst, want deze verkrampingen staan bekend als onbehandelbaar. Vervolgonderzoek richt zich op ziektemechanismen bij patiënten die niet op baclofen reageren.

Samenvattend is de les van dit alles dat verstoorde communicatie tussen het perifere en centrale zenuwstelsel bij sommige mensen kan leiden tot een klimaatverandering in het centrale zenuwstelsel die het ontstaan van dystonie kan faciliteren.

Verschillende bewegingsstoornissen – gemene delers ?

Zes jaar later consulteert patiënte ons opnieuw omdat de dystonie zich heeft uitgebreid naar alle extremiteiten. Zij is hierdoor ernstig beperkt en kan met moeite nog haar elektronische rolstoel bedienen.

Ik ben mijn betoog begonnen met een Parkinsonpatiënt, die last heeft van gegeneraliseerde overbeweeglijkheid en eindig met een jonge CRPS-patiënt met gegeneraliseerde dystonie. Hebben deze twee patiënten iets gemeen?

Recent onderzoek naar het ziektebeloop van CRPS-patiënten met dystonie bracht een opmerkelijke bevinding aan het licht. Bij patiënten die eenmaal een dystonie hebben ontwikkeld, neemt de kans op het ontwikkelen van dystonie aan de overige extremiteiten toe met het aantal extremiteiten dat door dystonie is aangedaan. Het lijkt erop, dat als er eenmaal een knop om is, het proces zich versneld kan uitbreiden naar andere plaatsen.

Ook bij de ZvP komt een vergelijkbaar fenomeen voor. Van de patiënten die het geneesmiddel levodopa gebruiken, ontwikkelt zo'n 10% per jaar onwillekeurige bewegingen, die meestal beginnen met de extremiteiten waar de ziekte zich als eerste heeft gemanifesteerd. Ook hier geldt dat als er eenmaal onwillekeurige bewegingen zijn, deze zich uitbreiden naar andere lichaamsgebieden. Wat is nu de oorzaak van dergelijke bewegingsstoornissen?

Neuroplasticiteit – software aanpassingen

Op grond van erfelijke factoren worden zenuwcellen volgens een vast wegenplan in netwerken geïntegreerd. Het zenuwstelsel van de mens wordt op deze wijze voorzien van standaard “hardware”. Zenuwcellen communiceren met elkaar via contactplaatsen (synapsen) en beschikken over de mogelijkheid om het aantal contactplaatsen of de signaaloverdracht per contactplaats te veranderen. Hierdoor is het mogelijk om de informatieoverdracht van de ene zenuwcel op de andere zenuwcel te verzwakken of te versterken. Dit proces wordt neuroplasticiteit genoemd. Zodoende wordt er op de hardware steeds weer andere “software” gedraaid, iets waarbij vooral prikkels of ervaringen uit de omgeving een belangrijke rol spelen.

Hoe dynamisch dit proces is, wordt goed geïllustreerd door de hersenontwikkeling van een kind. In de oorspronkelijk aangelegde hardware, heeft een gemiddelde zenuwcel 2500 contactplaatsen met andere zenuwen. Rond de leeftijd van 3 jaar is dit aantal door de prikkelrijke omgeving van het kind toegenomen tot 15.000 contactplaatsen. Hierna neemt dit aantal met de leeftijd weer af, omdat weinig gebruikte verbindingen afgezwakt of opgeheven worden; “use it or lose it”. De snelheid waarmee software veranderingen plaatsvinden, maakt een TOM TOM van het zenuwwegennet onbruikbaar.

Neuroplasticiteit kent verschillende vormen die geleidelijk aan beter gekarakteriseerd worden. Zo maakt neuroplasticiteit het onder andere mogelijk om de software noodzakelijk voor het maken van nieuwe bewegingen, aan te passen. Iets dat bijvoorbeeld belangrijk is geworden na de introductie van het mobieltje, want onze duim heeft voor het intypen van informatie een nieuwe functie erbij gekregen.

Door neuroplasticiteit kunnen gezonde zenuwcellen de functie van zenuwcellen uit een beschadigd gebied overnemen waardoor een zekere mate van herstel mogelijk is. Op grotere schaal is het zelfs mogelijk dat een hersengebied de functie van een op afstand gelegen hersengebied overneemt. Zo kan een persoon die blind wordt, door Braille te leren de bedrading tussen de zenuwcellen voor taal en het zien opnieuw verbinden met zenuwcellen die belangrijk zijn voor het tastgevoel.

Door middel van neuroplasticiteit kunnen wij dus leren, onthouden en ons aan een nieuwe omgeving aanpassen. Zonder neuroplasticiteit wordt uw spelletje golf of tennis nooit wat en heeft een patiënt met een hersenbeschadiging ook geen kans op herstel. Door neuroplasticiteit is het zelfs mogelijk dat oude honden nog trucjes leren.

Maar plastisch is niet altijd zo fantastisch. De laatste jaren blijkt dat neuroplasticiteit ook nadelig kan zijn en verantwoordelijk is voor het ontstaan van diverse stoornissen. Bij patiënten met de ZvP kunnen bijvoorbeeld de receptoren waar de medicatie op aangrijpt, overgevoelig worden. Als gevolg hiervan kunnen patiënten last krijgen van overbeweeglijkheid of bloeddrukverlaging. Maar ook dystonie, chronische pijn, neiging tot verslaving, angststoornissen en depressie zijn uitingen van abnormale plasticiteit. Abnormale neuroplasticiteit ontstaat door een samenspel van erfelijke- en omgevingsfactoren. Erfelijke factoren maken ons meer of minder kwetsbaar voor bepaalde omgevingsfactoren.

Omgevingsfactoren zijn door het lichaam opgedane ervaringen zoals het trauma bij CRPS en de blootstelling aan geneesmiddelen als levodopa bij de ZvP. Leeftijd is een belangrijke risicofactor voor abnormale neuroplasticiteit. Hoe jonger de patiënt, hoe makkelijker uitingen van abnormale neuroplasticiteit ontstaan en uitbreiden.

Bij het uitvoeren van een taak als bijvoorbeeld het luisteren naar een verhaal, blijken er bij vrouwen veel meer hersengebieden actief te zijn dan bij mannen. Vrouwen zijn ook beter dan mannen in het gelijktijdig uitvoeren van meerdere taken, iets dat alleen maar mogelijk is als verschillende zenuwnetwerken actief kunnen zijn zonder elkaars functioneren te verstoren. Opvallend is verder dat uitingen van abnormale neuroplasticiteit zoals overbeweeglijkheid bij de ZvP, dystonie, chronische pijn, angststoornissen en depressie veel vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomen. De reden hiervan is nog onbekend. De voorlopige gegevens lijken te suggereren dat het zenuwstelsel van de vrouw over een andere vorm van software beschikt dan de man.

Het groeiende inzicht in neuroplasticiteit heeft ook gevolgen gehad voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Bij chronische pijn is de functie van pijn als zinvol waarschuwingssignaal verloren gegaan. De pijn heeft dan niets meer te maken met de oorspronkelijke bron van de pijn, maar wordt in stand gehouden door de door neuroplasticiteit veranderde software. De pijn heeft als het ware een prominente plaats gekregen in het pijngeheugen. Met behulp van methoden als spiegeltherapie is het bij sommige oorzaken van chronische pijn mogelijk gebleken het zenuwstelsel opnieuw op te voeden of wel verkeerd aangeleerd gedrag af te leren.

Ook diepe hersenstimulatie, waarbij elektroden in bepaalde hersenkernen worden geplaatst, is een mogelijkheid om bepaalde uitingen van verkeerde neuroplasticiteit te behandelen. Zo wordt deze techniek al vele jaren succesvol

ingezet voor de behandeling van de overbeweeglijkheid bij de ZvP en sinds kort ook voor bepaalde vormen van dystonie. Helaas zijn de effecten van deze behandeling in de meeste gevallen symptomatisch omdat bij het wegvallen van de stimulatie de verschijnselen weer terugkeren.

De geschiedenis van de neurologie werd tot vrij recent gedomineerd door onderzoek naar hardware problemen. Met neuroplasticiteit is er een nieuwe periode voor de Neurologie aangebroken. De prevalentie van de uit software problemen voortkomende neurofunctionele stoornissen is hoog.

Neuroplasticiteit kan software blijvend veranderen. Inzicht in de mechanismen die hierachter schuil gaan zou ons veel kunnen leren over de chronificatie van klachten, een onderwerp met zowel grote maatschappelijke als economische consequenties.

Tot slot

Het onderzoek van de Leidse Bewegingsstoornissengroep gaat door op de oude leest. Dat wil zeggen dat de hoofdlijn van het onderzoek draait om de relatie tussen kliniek en ziektemechanismen bij de ZvP en dystonie.

In deze zal het onderzoek zich wel meer gaan richten op de pathogenese, evaluatie en behandeling van uitingen van abnormale neuroplasticiteit.

Cohorten vormen de basis voor het onderzoek en worden gebruikt voor het identificeren en karakteriseren van subtypes omdat deze in vergelijking met ongeselecteerde patiëntengroepen, een betere uitgangsbasis vormen voor onderzoek naar onderliggende ziektemechanismen.

Voor dit onderzoek zijn een aantal samenwerkingsverbanden

noodzakelijk. Dit betreft enerzijds samenwerking met klinische partners zoals de pijnpolikliniek, afd. Neurochirurgie en Revalidatie van het LUMC, alsmede enkele landelijke pijnbehandelcentra. Anderzijds betreft dit samenwerking met partners in fundamenteel onderzoek, zoals the Leiden Institute of Advanced Computer Sciences, de Biomechanica groep van de TU Delft, de sectie Biomoleculaire Massa Spectrometrie van het LUMC, en afdelingen genetica van het LUMC en VUMC. Deze samenwerkingsverbanden zijn al operationeel maar zullen verder geïntensiveerd worden.

Mijnheer de Rector magnificus, geachte aanwezigen,
Aan het einde van mijn betoog gekomen, wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

In de eerste plaats ben ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, en de voorzitter en Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen dat u met mijn benoeming toont.

Het bestuur van de Stichting van Alkemade-Keuls Fonds dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen en het mede mogelijk maken van deze leerstoel. Ik zal proberen een forse Leidse steen bij te dragen aan het onderzoek naar de ziekte van Parkinson.

Hooggeleerde Roos, beste Raymund. Van het begin dat je me benaderde om deel uit te maken van de staf Neurologie, heb je me gesteund en de ruimte gegeven om twee bijzondere onderzoekslijnen op te bouwen. Ik dank je voor het in mij gestelde vertrouwen en kijk uit naar de komende tijd om samen met jou bewegingsstoornissen in Leiden nog meer gestalte te geven.

Mijn dank gaat ook uit naar mijn opleiders, wijlen Prof. Bruyn en de Hooggeleerden Buruma en Wintzen voor ieders unieke bijdrage aan mijn vorming tot neuroloog en onderzoeker. De bijzondere combinatie van deze mensen stond garant voor lessen over het leren denken in hoofdlijnen, nuanceren en het bewustzijn dat het in de wetenschap niet alleen gaat om het genereren van nieuwe gegevens, maar ook om het ontwikkelen van nieuwe manieren van denken over bestaande gegevens.

Ik dank alle collegae stafleden, assistenten en medewerkers van de afdeling Neurologie en andere afdelingen van het LUMC voor hun steun en plezierige samenwerking. De enorme bereidheid om mee te denken en samen nieuwe uitdagingen aan te gaan is tekenend voor de sfeer die er in het Leidse hangt.

Ook ben ik veel dank verschuldigd aan alle collegae buiten het LUMC waarmee ik het grote genoegen heb te mogen samenwerken in het Parkinson en TREND onderzoek. Het zijn er teveel om ieder persoonlijk te bedanken.

De medewerkers van mijn team met als aanvoerders Han en Martine dank ik, want zonder jullie zou ik hier niet staan. Dank zij jullie inzet, teamgeest en enthousiasme is het een voortdurend genoegen om de uitdagingen van de wetenschap aan te gaan.

Dames en heren studenten,
Neurofobie, de angst van veel studenten voor de klinische Neurologie komt voort uit het gegeven dat het zenuwstelsel complexer is dan andere orgaansystemen. Vrees dan: dit zal door de kennisexplosie in de neurowetenschappen alleen maar erger worden. Om deze reden splitst het vak zich ook steeds meer op in deelspecialismen. Door de complexiteit van het onderwerp vertoont het Neurologieonderwijs dan ook grote overeenkomsten met het behalen van een

rijvaardigheidsbewijs. Als de student maar veilig kan autorijden zijn we tevreden, ook al beschikt deze niet over de kennis hoe de motor werkt. Toch bespeur ik een groeiend aantal aanvragen van studenten voor zowel klinische als onderzoeksstages. Een goede zaak, want juist in deze setting zult u proeven hoe geweldig dit vak is.

Lieve ouders, als kinderen uit een Shellnest hebben wij met jullie over de hele wereld gereisd. Die ervaringen hebben ons verrijkt en sterk gemaakt voor het aangaan van de uitdagingen die deze wereld met zich meebrengt. Ik ben jullie dankbaar voor de stimuli, de steun, en de liefde die jullie mij altijd hebben gegeven.

Maar bovenal gaat mijn dank uit naar het thuisfront Lidy, Femke en Bouke. Jullie hebben mij geholpen en gevolgd op de weg naar deze dag en kunnen als geen ander getuigen, dat je enthousiaste academici die zeggen dat het straks rustiger wordt, niet moet geloven. Dankzij jullie is mijn loopbaan geen stilstaan, maar bewegen, en daarom draag ik deze rede aan jullie op.

Ik heb gezegd.

Literatuur

- Beek van de WJT, Vein A, Hilgevoord AAJ, Dijk van JG, Hilten van JJ, Neurophysiologic aspects of patients with generalized tonic dystonia of reflex sympathetic dystrophy. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:77-83.
- Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001;57:2179-2184.
- Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun* 2002;16:622-653.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RAI, Steur ENHJ, Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- Breakefield XO, Blood AJ, Yuqing L, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:222-234.
- Brown TH. Learning and memory: basic mechanisms. In: Byrne JHRJL, editor. *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience*. Elsevier;2004:499-574.
- Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. History of Dystonia: Part 4 of the MDS-sponsored history of movement disorders exhibit, Barcelona, June 2000. *Movement Disorders* 2001;16:33-345.
- Hallett M. Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol* 1995;38:139-140.
- Hilten van JJ, van de Beek WJT, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625-30.
- Hilten van JJ, van de Beek WJ, Vein AA, van Dijk JG, Middelkoop HA. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurol* 2001;56:1762-5.
- Huang YZ, Trender-Gerhard I, Edwards MJ, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP. Motor system inhibition in dopa-responsive dystonia and its modulation by treatment. *Neurology* 2006; 66:1088-1090.
- Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm* 2002; 11:47-51.
- Jankovic J. Post-traumatic movement disorders: central and peripheral mechanisms. *Neurology* 1994; 44:2006-2014.
- Jankovic J. Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes! *Mov Disord* 2001; 16:7-12.

- Ji RR, Woolf CJ. Neuronal Plasticity and Signal Transduction in Nociceptive Neurons: Implications for the Initiation and Maintenance of Pathological Pain. *Neurobiology of Disease* 2001; 8:1-10.
- Jinnah HA, Hess EJ. A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? *Neurology* 2006; 67:1740-1741.
- Kemster PA, Huritz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology* 2007;69:482-485.
- Linazasoro G. New ideas on the origin of l-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:391-397.
- Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 1985;108:463-483.
- Mink JW. Abnormal circuit function in dystonia. *Neurology* 2006;66:959.
- Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FR, Middelkoop HA, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61:1222-8.
- Marinus J, Visser M, Verwey NA, van Hilten JJ, Lammert GJ, Stiggelbout AM. f sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Sleep* 2003;26:1049-54.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones: 1817, reprinted in: neuropsychiatric classics. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:223-236.
- Rijn van MA, Marinus J, Putter H, Hilten van JJ Onset and progression of dystonia in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*, 2007;130:287-93.
- Schon F, Hart P, Fernandez C. Is clinical neurology really so difficult. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* 2002;72:557-559
- Schouten AC, de Vlugt E, van Hilten JJ, van der Helm FCT Quantifying proprioceptive reflexes during position control of the human arm *IEEE trans Biomed Eng*, 2008;1:311-321.
- Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:818-829.
- Tisch S, Limousin P, Rothwell JC, Asselman P, Zrinzo L, Jahanshahi M et al. Changes in forearm reciprocal inhibition following pallidal stimulation for dystonia. *Neurology* 2006;66:1091-1093.
- Verbaan D, Marinus J, Visser M, Rooden van SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HAM, Hilten van JJ. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2007;78:1182-7.
- Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, and Hilten van JJ. Patient – reported autonomic symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 2007;69:333-41.
- Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, Hilten van JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:35-41.
- Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Hilten van JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;19:1306-12.
- Visser M, Verbaan D, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, Hilten van JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord*. 2007;22:2221-8.
- Weiner WJ. Can peripheral trauma induce dystonia? No! *Mov Disord* 2001;16:13-22.
- Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, Arabia G, Annesi F, Messina D, Pugliese P, Spadafora P, Tarantino P, Carrideo S, Civitelli D, De Marco EV, Cirò-Candiano IC, Gambardella A, Quattrone A. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch Neurol*. 2005;62:601-5

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidse wetenschappers. Leidenuniv.nl

PROF.DR. J.J. VAN HILTEN



- 1984 Arts, Universiteit Leiden
- 1989 Neuroloog, Academisch Ziekenhuis Leiden
(Prof. Dr. G.W. Bruyn)
- 1993 Promotie op Proefschrift “Assessment of motor activity in Parkinson’s disease” (Prof. Dr. G.W. Bruyn & Prof. Dr. H.A.C. Kamphuisen)
- 1989 - 1993 Universitair docent Academisch Ziekenhuis Leiden
- 1993 - 2005 Sectiehoofd polikliniek Neurologie en Universitair hoofddocent , Leids Universitair Medisch Centrum
- 2003 Universitair hoofddocent, sectie Man-machine Systems and Control group, Technische Universiteit Delft.

- 2004 Wetenschappelijk directeur TREND Consortium
- 2007 Benoeming tot Hoogleraar in Bewegingsstoornissen in de Neurologie waaronder de Ziekte van Parkinson, Leids Universitair Medisch Centrum.

Het onderzoek naar bewegingsstoornissen is ingebed in twee programma’s: de ziekte van Parkinson en dystonie. Ten aanzien van de ziekte van Parkinson betreft dit onderzoek (www.SCOPA-PROPARK.eu) klinimetrie, fenotypering, subtype analyses, modelering van ziekteprogressie en genotype-fenotype associaties. Aan de basis van dit werk ligt een longitudinale cohort studie. Ten aanzien van dystonie vindt het onderzoek plaats in het kader van het Trauma RElated Neuronal Dysfunction (TREND) consortium (www.trendconsortium.nl). Dit is een door de overheid gefinancierd nationaal consortium (BSIKo3016) voor onderzoek naar ziektemechanismen, evaluatietechnieken en behandeling van de sensorische, autonome en motorische manifestaties van het Complex Regional Pain Syndrome type 1. In TREND staat dit syndroom model voor andere aandoeningen die kunnen optreden in relatie tot weefselschade.



Universiteit Leiden