

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/113300>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

3231

J. M. Keppel Hesselink

De ziekte van Parkinson

Een medisch-historische analyse van de begripsontwikkeling in
verband met de ziekte van Parkinson vanaf 1817 tot 1961



DE ZIEKTE VAN PARKINSON
Een medisch-historische analyse
van de begripsontwikkeling in verband met
de ziekte van Parkinson vanaf
1817 tot 1961

Keppel Hesselink, Jan Marius

De ziekte van Parkinson een medisch-historische analyse van de begripsontwikkeling in verband met de ziekte van Parkinson vanaf 1817 tot 1961/Jan Marius Keppel Hesselink – Zeist Kerckebosch – Ill – (Filosofie en geneeskunde, 2)

Proefschrift Nijmegen – Met lit opg , reg – Met samenvatting in het Engels

ISBN 90-6720-022-0

SISO 606 1 UDC 616 8“1817/1961” UGI 562

Trefw ziekte van Parkinson, geschiedenis, 1817-1961

De uitgave van deze studie werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van Hoffmann-La Roche BV, Mydrecht

© 1986, Kerckebosch bv - Zeist

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotocopie, microfilm of op welke andere wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Een medisch-historische analyse
van de begripsontwikkeling in verband met
de ziekte van Parkinson vanaf
1817 tot 1961

Proefschrift
ter verkrijging van de graad van doctor in de Geneeskunde
aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen,
op gezag van de Rector Magnificus Prof. Dr. J. H. G. I. Giesbers,
volgens besluit van het College van Dekanen
in het openbaar te verdedigen op
donderdag 9 januari 1986, des namiddags te 2.00 uur precies

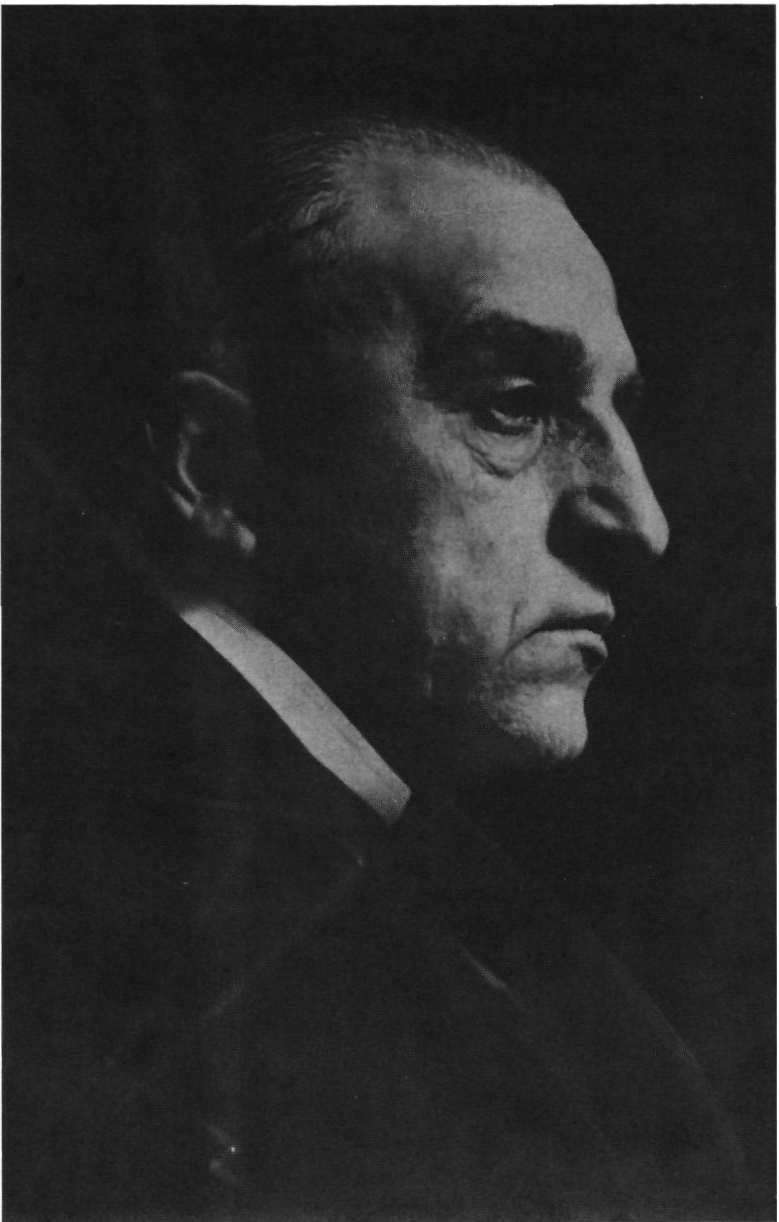
door

JAN MARIUS KEPPEL HESSELINK
geboren te Arnhem

KERCKEBOSCH BV - ZEIST 1986

Promotor: Prof. Dr. B. P. M. Schulte
Co-referent: Dr. G. Verwey

Aan mijn Ouders



Jean Martin Charcot (1825-1893) was een van de grootste neurologen aller tijden. Hij was een briljant nosograaf. Zijn beschrijvingen zijn met veel plezier ook nu nog te lezen. Hij zag als eerste het verschil tussen multiple sclerose en de ziekte van Parkinson.

Deze originele foto (± 1890) is welwillend beschikbaar gesteld door Ton Wollenberg, AV-dienst, Kliniek voor Neurologie, Academisch Ziekenhuis Utrecht.

INHOUDSOPGAVE

1.	<i>Inleiding</i>	11
2.	<i>De geschiedenis van de ziekte van Parkinson</i>	20
2.1.	De periode vóór de monografie van James Parkinson	20
2.2.	James Parkinson in zijn tijd	24
2.2.1.	De monografie van James Parkinson: 'An essay on the Shaking Palsy' (1817)	27
2.3.	Inleiding 1817-1867	31
2.3.1.	Tussen Parkinson en Ordenstein (1817-1867)	32
2.3.2.	Samenvatting 1817-1867	48
2.4.	Inleiding 1868-1895	51
2.4.1.	De dissertatie van Ordenstein (1868)	51
2.4.1.1.	Charcots vijftiende klinische les (1868)	53
2.4.2.	Tussen Charcot en Brissaud (1868-1895)	58
2.4.2.1.	Etiologie	58
2.4.2.2.	Pathogenese	61
2.4.2.3.	Neuropathologie	65
2.4.2.4.	Symptomatologie	72
2.4.2.5.	Differentiële diagnose	81
2.4.2.6.	Therapie	84
2.4.3.	De klinische lessen van Brissaud (1895)	85
2.4.4.	Samenvatting 1868-1895	88
2.5.	Inleiding 1895-1925	89
2.5.1.	Tussen Brissaud en Foix & Nicolesco (1895-1925)	89
2.5.1.1.	Trétiakoffs dissertatie (1919)	89
2.5.1.2.	De monografie van Lewy (1923)	94
2.5.2.1.	Etiologie	98
2.5.2.2.	Pathogenese	103
2.5.2.2.1.	De endocriene pathogenese	103
2.5.2.2.2.	De myogene pathogenese	109
2.5.2.2.3.	De vasculaire pathogenese	114
2.5.2.2.4.	De 'neuritis ascendens' pathogenese	117
2.5.2.2.5.	De ziekte van Parkinson als neurose	118
2.5.2.3.	Neuropathologie	120
2.5.2.4.	Symptomatologie	140
2.5.2.4.1.	Een criticus over de symptomen: Cruchet (1925)	148
2.5.2.5.	Differentiële diagnose	149
2.5.2.6.	Therapie	153
2.5.3.1.	De studie van Foix en Nicolesco (1925)	155
2.5.3.2.	De kritiek van Kinnier Wilson (1925)	156
2.5.3.3.	Het postencefalitisch parkinsonisme	160

2.5.4.	Samenvatting 1895-1925	163
2.6.	Inleiding 1925-1953	164
2.6.1.	Tussen Kimmier Wilson en Greenfield & Bosanquet (1925-1953)	164
2.6.1.1.	Hasslers 'Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus' (1938)	164
2.6.1.2.	Klaue's 'Parkinsonsche Krankheit (Paralysis agitans) und postenzephalitischer Parkinsonismus' (1940)	169
2.6.2.1.	Etiologie	171
2.6.2.2.	Pathogenese	173
2.6.2.3.	Neuropathologie	175
2.6.2.4.	Symptomatologie	186
2.6.2.5.	Differentiële diagnose	189
2.6.2.6.	Therapie	192
2.6.3.1.	Greenfield en Bosanquet: 'The brain-stem lesions in Parkinsonism' (1953)	194
2.6.3.2.	Meyers' kritiek op de term 'extra-pyramidaal systeem' (1953)	195
2.6.4.	Samenvatting 1925-1953	197
2.7.	De ziekte van Parkinson als neurose	198
2.8.	Het begin van de neurofarmacologische periode (1953-1961)	205
3.	<i>Inleiding bij de veranderde inzichten rond de ziekte van Parkinson</i>	209
3.1.1.	Etiologie	209
3.1.2.	Pathogenese: inleiding	214
3.1.2.1.	De endocriene hypothese	215
3.1.2.2.	De vasculaire hypothese	217
3.1.2.3.	De myogene hypothese	219
3.1.3.	Het neurosebegrip: begripstransformatie 1769-1919	220
3.1.3.1.	De ziekte van Parkinson als neurose	223
3.1.4.	Neuropathologie	228
3.1.4.1.	Hersenen en gedrag, een causale relatie?	243
3.1.5.	Symptomatologie	245
3.1.6.	Differentiële diagnose	259
3.1.7.	Het definiëren van een ziektebeeld: de ziekte van Parkinson als nosologische eenheid?	263
3.2.	De ziekte van Parkinson in diverse leer- en handboeken: inleiding	268
3.2.1.	De positie van de ziekte van Parkinson in een selectie van leer- en handboeken uit de periode 1798-1925, van neurose tot extrapyramidale aandoening	269
4.	<i>Conclusies</i>	273

Samenvatting	288
Summary	293
Personalia van enkele auteurs die een belangrijke rol speelden in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson	298
Literatuur	300
Dankwoord	324
Levensloop	326



De kliniek te Parijs, 'La Salpêtrière', waar Charcot de scepter zwaaide. Deze kliniek was in de vorige eeuw het middelpunt van de neurologie in Frankrijk. De kennis over de ziekte van Parkinson werd hier gesystemiseerd door Charcot zelf en vele van zijn leerlingen. Aanvankelijk was de Salpêtrière een kruidfabriek, gebouwd onder Lodewijk XIII. Na 1650 zorgde kardinaal Mazarin ervoor dat het een ziekenhuis werd. Het onderzoek naar psychische afwijkingen in Frankrijk startte op deze plaats. Vooral Pinel en Esquirol speelden daarin een belangrijke rol.

Uit: L. C. McHenry, Garrisons history of neurology, 1969, Courtesy of Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois.

HOOFDSTUK 1 INLEIDING

'One can treat paralysis agitans without knowing about James Parkinson, and one could conceivably do research on the functions of the globus pallidus without having heard of Cecile and Oskar Vogt, but one will never understand the true nature of disease without reading the original descriptions and the most important contributions' (Barbeau, 1981, p 1)

De vraag naar de wijze waarop medische ordening en kennis tot stand komt, vormde de oorspronkelijke motivatie om deze studie te verrichten. Het is legitiem om met Barbeau te stellen dat het onmogelijk is de aard van een ziekte te begrijpen, zonder de oorspronkelijke bronnen te kennen. Door middel van het bestuderen van de monografieën die van belang zijn geweest voor een ziektebeschrijving, kan inzicht verkregen worden in de wijze van ordenen en in de wijze waarop een ziekte door een forum geconcipieerd wordt.

In de medische wereld wordt ordening van de ziekteverschijnselen bereikt door middel van nosografie (νόσος = ziekte, γράφια = beschrijving) en taxonomie (τάξις = rangschikking, νόμος = wet). In zeer ruime zin zou deze studie een analyse van de wijze van kijken en ordenen van de medicus genoemd kunnen worden. De vraag hoe de arts ertoe komt te beschrijven zoals hij doet, respectievelijk wat bepaalt wat hij ziet en hoe hij daarbij ordening aanbrengt, is te veel omvattend om beantwoord te kunnen worden. In deze studie wil ik mij beperken tot een veel bescheidener vraag hoe medici door de tijd heen (19e-20e eeuw) één bepaalde ziekte 'gezien' hebben.

Als onderwerp van beschrijving is de ziekte van Parkinson¹ gekozen. Het doel is een soort 'gestaltenleer' van deze ziekte te leveren.² Iedere 'gestalte' van de ziekte van Parkinson bevat een aantal descriptieve elementen. Deze zijn door hun oriëntatie aan – respectievelijk verankering in – de voorwetenschappelijke ervaring herkenbaar en onderling vergelijkbaar. Toetssteen van herkenbaarheid en van vergelijking vormt de kliniek – de basis van genoemde voorwetenschappelijke ervaring. Naast de descriptieve elementen bevat iedere 'gestalte' van de ziekte van Parkinson theoretische elementen die verband houden met de verschil-

¹ De term *paralysis agitans* is waar mogelijk vermeden. Met de ziekte van Parkinson wordt steeds de idiopathische variant bedoeld.

² 'Gestalt' in de zin van Kohn en Jansen (1957).

'Nicht allein das statische morphologische Bild offenbart die Gestalt der Krankheit, sondern erst die Summe aller klinischen, epidemiologischen, pathogenetischen und anatomischen Daten' (p. 6).

lende perspectieven waarvan de ziekte van Parkinson beschreven wordt. Deze theoretische elementen worden geformuleerd ten behoeve van een wetenschappelijke verklaring van de ziekte, zoals neuropathologische, etiologische en pathogenetische concepten, of ten behoeve van diagnostische, respectievelijk therapeutische doelstellingen.

Voordat nu ingegaan wordt op de vraagstellingen die in deze dissertatie beantwoord worden en op de verantwoording van de wijze waarop ik het primaire bronnenmateriaal gerangschikt heb, zal enige aandacht besteed dienen te worden aan het werk dat reeds op medisch geschiedkundig terrein over deze ziekte is verricht.

Parkinson als persoon en zijn werk zijn vele malen het onderwerp geweest van historische analyse (onder anderen Rowntree, 1912, Ebstein, 1912, Ostheimer, 1922, McMenemy, 1955, Elliot & Nashold, 1959, Anonymus, 1963, Schulte, 1968, Mulhearn, 1971, Jefferson, 1973, Lewis, 1975, Thackray, 1976, Yahr, 1978). De geschiedschrijving van de ziekte van Parkinson vertoont echter grote lacunes. Op het gebied van symptomatologie, etiologie, pathogenese en therapie bestaan geen medisch-historische beschrijvingen. Ook in de grote neurologisch-geschiedkundige handboeken wordt niet of nauwelijks aandacht besteed aan de ontwikkeling van inzichten in verband met de ziekte van Parkinson (McHenry, 1969, Riese, 1959).

Voorzover de geschiedenis van de ziekte van Parkinson wel ter sprake komt, is dat doorgaans een summere beschrijving met betrekking tot de ontwikkelingsgang van de neuropathologie (Greenfield, 1955, Hartmann-von Monakow, 1960, Richard, 1961, Denny-Brown, 1962, Eicke, 1968, Gray, 1972, Oppenheimer, 1976). Blijkbaar bestaat de neiging de progressie van ideeën omtrent de ziekte van Parkinson voor een groot deel te identificeren met de genoemde neuropathologische ontwikkelingsgang. De neuropathologie van de ziekte van Parkinson is daardoor wel een terrein, waarbinnen sprake is van consensus over de belangrijke bijdragen die uiteindelijk geleid hebben tot de opvatting van de substantia nigra als het substraat van deze ziekte (Hierbij worden achtereenvolgens genoemd Blocq en Marinesco, 1893, Brissaud, 1895, Manschot, 1904, Jelgersma, 1908, Lewy, 1912, 1913, 1913^a, 1923, Trétiakoff, 1919, C & O Vogt, 1920, Foix & Nicolesco, 1925, Hassler, 1938, Klaue, 1940, Greenfield & Bosanquet, 1953, Bethlem & Den Hartog Jager, 1960). Helaas wordt veelal volstaan met een opsomming van artikelen die van belang geacht worden voor de vooruitgang van inzicht vanuit het hedendaags perspectief. Hierdoor wordt het historische proces van kennisverwerving vrijwel onzichtbaar. Indien opsommingen gegeven worden van belangrijke gebeurtenissen in de loop van de tijd, valt een mate van willekeur op. Kapp & Leickert (1971) beschrijven in 'Stationen auf der Strecke' naast Parkinson (1817), Oppolzer (1861) en Ordenstein (1868) bijvoorbeeld ook Brown-

Séquard met zijn bariumchloride behandeling en Strumpell die de – door Charcot gesuggereerde – Belladonna-therapie overnam, terwijl de belangrijke les van Charcot (1868) en de monografie van Blocq en Marnesco (1893) ongenoemd blijven

Indien naast een opsomming tevens getracht wordt bepaalde aspecten bij de geschiedenis van de ziekte van Parkinson te interpreteren, ontstaan vaak onjuistheden of eenzijdigheden. Als voorbeeld kan de publicatie van Greenfield (1955) dienen, waarvan het historisch overzicht met 17 pagina's behoort tot een van de meest uitgebreide exposés over de ontwikkelingsgang van kennis in zake de ziekte van Parkinson. Zo is bijvoorbeeld de opmerking van Greenfield (1955) onjuist dat de nigra-hypothese van Brissaud (1895) geen invloed op het denken en onderzoeken van tijdgenoten heeft gehad, totdat Grétiakoff (1919) als eerste weer deze hypothese noemde en 'bewees'. Echter, Vires (1900), Alquier (1909) en Spielmeyer (1911) onderzochten de substantia nigra en vonden geen afwijkingen. Ballet en Rose (1904), Zingerle (1909), Castéran (1909) en Alquier (1909) noemden diverse redenen voor een mesencefale origine van de ziekte van Parkinson, onder andere steunend op Brissauds getuigenis. De aandacht in het begin van deze eeuw zou volgens Greenfield vooral de nucleus ruber en de basale kernen gelden. Het gebied van de basale kernen werd inderdaad veelvuldig bestudeerd, de nucleus ruber is bijna uitsluitend een hobby van Maillard (1907) gebleven. Bij Greenfield blijft onduidelijk wat de reden is van zijn stelling dat het onderscheid in vele tekstboeken gemaakt tussen de ziekte van Parkinson en de postencefalitische variant op de geschriften van de Vogts zou berusten. Maar ook voor de historische ontwikkelingsgang minder belangrijke geschriften worden door deze auteur onjuist weergegeven. Zo beweert Greenfield dat Ballet en Faure (1898) behalve lesies op het niveau van het ruggemerg afwijkingen in alle delen van het centrale zenuwstelsel en in de autonome centra gevonden hadden. In de oorspronkelijke tekst wordt echter juist gewezen op de afwezigheid van lesies in al deze gebieden. Indien er in de literatuur medisch-historische opmerkingen over andere gebieden dan de neuropathologie gemaakt worden, wordt de aandacht vrijwel exclusief gericht op de monografie van Parkinson, de door Parkinson beschreven voorgangers, zoals de Le Boe, Sauvages, Gaubius, of op de 'herontdekker' van Parkinson, Charcot (bijvoorbeeld Selby, 1968, Pallis, 1971). Chauvinistische tendenzen leiden er soms toe dat de klemtoon eenzijdig op de betekenis van het werk van landgenoten gelegd wordt (bijvoorbeeld Guillard & Fenclon, 1983, Nyssen, 1949).

De historie van de inzichten betreffende de ziekte van Parkinson maakt deel uit van de geschiedenis van de kliniek der bewegingsstoornissen.

De ziekte van Parkinson werd in de eerste helft van de negentiende

eeuw besproken samen met paralyzen, ziekten met tremoren en onwillekeurige bewegingen, zoals choreatische aandoeningen. Terwijl de verwantschap tussen de diverse syndromen die met onwillekeurige bewegingen gepaard gingen, aanvankelijk zuiver symptomatisch geformuleerd werd, vond men vanaf het einde van de vorige eeuw bij deze groep van ziekten afwijkingen van de basale kernen. De beschrijving van Anton (1896), die congenitale dubbelzijdige athetose relateerde aan bilaterale gliose van het putamen, vormde de eerste publicatie waarbij een nauwkeurig omschreven lesie en een ziektebeeld met onwillekeurige bewegingen met elkaar in verband gebracht werden.³ Aanvankelijk benoemd als striaire syndromen (Vogt & Vogt, 1920) werd de groep der onwillekeurige bewegingen relatief snel omgedoopt tot extrapyramidale aandoeningen⁴ (Spatz, 1921, 1922; Bostroem, 1922; Jacob, 1923; Lotmar, 1926).

In de loop van de tijd werden diverse nosologische entiteiten uit de groep der onwillekeurige bewegingen afgezonderd, waarbij gepoogd werd de ziektebeelden te relateren aan duidelijk omschreven lesies. Dit nogal rigide lokalisatie-streven heeft bij de groep der extrapyramidale aandoeningen tot vele dwaalwegen geleid (Martin, 1967; Eicke, 1968). De grote variabiliteit in symptomen en in neuropathologische afwijkingen maakte nauwkeurige classificatie uiterst moeilijk (Denny-Brown, 1962; Oppenheimer, 1976; Martin, 1967). Tegenwoordig bestaat de gewoonte om bij verschillende afwijkingen van het extrapyramidale systeem te spreken van meervoudige systeemdegeneratie, 'multiple system atrophy'. Afwijkingen als nigro-striatale degeneratie (Adams c.s., 1960; 1964), olivo-ponto-cerebellaire degeneratie (Déjerine, Thomas, 1900), progressieve supranucleaire verlamming van Steele, Richardson en Olszewski (1964), ziekte van Shy-Drager (1960), van Hallervorden-Spatz (1922), progressieve pallidum atrofie van Hunt-Van Bogaert (1917, 1930) vertonen qua symptomen en neuropathologisch beschreven afwijkingen overeenkomsten, zodat een strikte scheiding moeilijk, zo niet onmogelijk is. Vrijwel al deze ziektebeelden zijn in de periode 1900-1964 van de idiopathische ziekte van Parkinson afgesplitst.

De ontwikkeling van inzichten in andere extrapyramidale syndromen, zoals de chorea van Huntington, hepatolenticulaire degeneratie van Wilson, ziekte van Gilles de la Tourette, hemiballisme en het postencefalitische parkinsonisme gingen in sommige gevallen hand in hand met de progressie van inzichten rond de ziekte van Parkinson (bijvoorbeeld

³ Greiff (1883) en Canfield & Puthan (1884) hadden eerder een hemichorea gerelateerd aan lesies van het corpus Luysii, maar pas in 1927 beschreef J. P. Martin het hemiballisme als zelfstandig syndroom.

⁴ Toch had Debuck (1904) al veel eerder chronische chorea, athetose en myoclonieën, weliswaar samen met epilepsie, als hyperkinetische syndromen in relatie gebracht met lesies van wat hij noemde de 'faisceau extrapyramidal', de extrapyramidale banen.

Jelgersma, 1908) en hebben elkaars voortgang wederzijds beïnvloed, zowel op symptomatologisch als neuropathologisch vlak. Hoewel het belang van dergelijke 'kruisbestuivingen' erkend wordt, zal hierop in deze studie slechts marginaal ingegaan worden.

De vraag naar het ontwerp van een 'gestalte' van de ziekte van Parkinson is een vraag naar de wijze waarop de ziekte van Parkinson in de loop van de tijd beschreven en begrepen is en welke factoren daarbij een rol gespeeld hebben. Deze vraag kan alleen beantwoord worden aan de hand van een aantal deelvraagstellingen.

In de weergave en analyse van het historische materiaal zal bekeken worden welke ideeën, gebeurtenissen en veronderstellingen een rol gespeeld hebben bij de ontwikkeling van inzichten op het gebied van de ziekte van Parkinson. Hierbij is het noodzakelijk een selectie te maken op basis van verschillende categorieën van factoren die een invloed op de ontwikkelingsgang uitgeoefend hebben. Bij het beschouwen van de gebieden van etiologie, pathogenese, symptomatologie, differentiele diagnose en neuropathologie kunnen twee groepen van factoren onderscheiden worden: interne factoren, dat wil zeggen factoren die binnen het vakgebied ontstaan en daar hun invloed uitoefenen, en externe factoren, dat wil zeggen factoren van technische, politieke of maatschappelijke aard, die indirect hun invloed op de groei van inzicht doen gelden. Deze laatste categorie van factoren zal bij de bespreking uitgesloten worden, ondanks het feit dat het belang ervan onderkend wordt.

De vragen die gesteld worden om tot een beter begrip te komen van de wijze waarop de ziekte van Parkinson door de tijd heen is opgevat, zullen geformuleerd worden op de gebieden van de causaliteit, de (neuropathologische) lokalisatieleer, de symptomatologie en de taxonomie.

A Causaliteit

De ontwikkeling van visies in verband met de ziekte van Parkinson startte in de tijd dat de programmatisch mechanistisch georiënteerde geneeskunde ontstond (Verwey, 1980). Er zullen met betrekking tot de causaliteit vragen geformuleerd worden naar de wijze van argumenteren, naar het accepteren of het verwerpen van bepaalde verklaringen op de gebieden van etiologie, pathogenese en neuropathologie van de ziekte van Parkinson.

1. Reeds in de monografie van Parkinson komt het oorzakelijkheidsprobleem aan de orde. Welke oorzaken werden door hem genoemd, tot welke categorie behoorden de oorzaken en welke argumenten hanteerde Parkinson om zijn opvatting te adstrueren?

2 In de loop van de tijd zijn vele oorzaken genoemd. Op welke feiten waren deze etiologische factoren gebaseerd en welke redenering werd gehanteerd bij het ondersteunen of verwerpen ervan?

3 Welke rol hebben etiologische momenten gespeeld bij het definiëren van de ziekte en het categoriseren van de diverse vormen van parkinsonisme?

4 Heeft de neuropathologische gedachtengang invloed uitgeoefend op de waardering van de diverse soorten oorzaken?

5 Achtereenvolgens zijn er verscheidene pathogenetische mechanismen gepostuleerd. Welke invloeden en argumenten zijn te onderkennen bij de opkomst en ondergang van deze hypothesen?

B Lokalisatieleer

Parallel aan de ordening op symptomatologisch vlak ontstond de behoefte aan een bijpassende neuropathologische ordening, een ordening waarbij het syndroom (de verzameling symptomen) gecorreleerd werd aan een afwijking of afwijkingen binnen het centrale zenuwstelsel.

1 Bekijken zal worden welke argumenten er waren om 'de lesie' in bepaalde delen van het centrale zenuwstelsel te zoeken, welke verschuivingen er optraden in de waardering van de diverse lokalisaties en op welke wijze de nigra-hypothese tot stand kwam.

2 Vanuit de Cartesiaanse erfenis (lichaam-ziel dichotomie, tegenstelling tussen soma en psyche) binnen de geneeskunde valt te verwachten dat de neurosc-hypothese en de organisch-neurologische benadering op gespannen voet met elkaar staan. De vraag naar de vorm van de interactie tussen de ideeën uit deze verschillende denkkaders zal gesteld worden. (Onder de organisch-neurologische benadering, respectievelijk het organisch-neurologische concept wordt verstaan die opvatting volgens welke één bepaalde lesie als 'de' oorzaak van een ziekte aangewezen wordt.)

C Symptomatologie

De symptomen hebben een zeer belangrijke rol gespeeld bij de nosografie van de ziekte van Parkinson. De ziekte van Parkinson als verzameling symptomen heeft in de loop van de tijd verschillende veranderingen doorgemaakt. Ook de waardering van bepaalde symptomen vertoonde in de loop van de tijd wisselingen.

1 Welke argumenten hanteerde men bij de waardering van de symptomen en op basis waarvan traden verschuivingen op?

2 In de loop van de tijd zijn vele ziektebeelden van de ziekte van Parkinson afgescheiden. Daarvoor moesten demarcatiecriteria geformuleerd worden.

leerd worden De vraag naar de aard van de afgescheiden ziektebeelden en de argumenten voor de scheiding zal beantwoord worden

3 De gestalte van de ziekte van Parkinson is veelvuldig lapidair onder woorden gebracht door middel van een definitie In de definities, die in de loop van de tijd gegeven zijn, komt de gecompliceerde kennis, het 'essentiele' van de ziekte van Parkinson, tot uiting Welke elementen zijn in de definities opgenomen, tot welke categorieën behoorden deze en wat beoogde men met het geven van de definitie?

D Taxonomie

Ten slotte zal ingegaan worden op de plaats die de ziekte van Parkinson ingenomen heeft in een serie van toonaangevende leer- en handboeken

1 Welke ziekten werden geplaatst in dezelfde groep van de ziekte van Parkinson en welke criteria speelden een rol bij de wijze van rubriceren?

Deze vragen en vraagstellingen hebben voor het grootste deel een open karakter en zijn niet geformuleerd als hypothesen De reden hiervoor is, dat deze studie bedoeld is als een historische 'tour d'horizon', waarbij vooral de grote lijnen zichtbaar gemaakt worden langs welke het inzicht in de ziekte van Parkinson zich voltrok

Ten behoeve van de inzichtelijkheid is gekozen voor een gefaseerde presentatie van het primaire bronnenmateriaal De geschiedenis van de ziekte van Parkinson is daarvoor in zes perioden verdeeld Argumenten voor het onderscheiden van deze perioden werden gevonden bij het lezen van de bronnen en in de wijze waarop hedendaagse schrijvers refereren aan de oorspronkelijke bronnen Enkele publicaties blijken vaak genoemd te worden Deze publicaties zouden hoekstenen in de ontwikkeling van inzicht in de ziekte van Parkinson genoemd kunnen worden

Met het verschijnen van een dergelijke publicatie wordt vaak een nieuwe periode in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson geopend Natuurlijk blijft het indelen in perioden een arbitraire zaak, andere indelingen zijn niet bij voorbaat uitgesloten

De eerste periode is de periode voorafgaande aan de publicatie van Parkinson (1817), het eerste baken in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson Deze periode wordt voor een groot deel in Parkinsons monografie besproken Voorzover mij bekend zijn er geen studies verricht die Parkinsons interpretaties van zijn voorgangers verifiëren en andere dan de door hem genoemde bronnen vermelden In deze eerste periode, lopend van de geschriften van Galenus tot 1817 zijn incidenteel ziekten beschreven, waarbij enkele symptomen die Parkinson tot de 'paralysis agitans' rekende, voorkwamen Vooral de propulsie werd daarbij genoemd, zoals bijvoorbeeld door Boissier de Sauvages (1763),

die van 'sclotyrbe festinans' sprak ⁵

De tweede periode (1817-1868) eindigt met de dissertatie van Ordenstein (1868), die vele ideeën van de 'grand maître' Charcot uitwerkte, en met de beroemde vijftiende les van Charcot (1868), die samen met de dissertatie van Ordenstein als een historische eenheid opgevat kan worden. Hiermee werd een periode afgesloten, waarin de ziekte van Parkinson tamelijk onbekend was en niet onderscheiden werd van multiple sclerose.

In de derde periode (1868-1895) namen velen kennis van de ziekte van Parkinson en van de visie van Charcot. Er werd een begin gemaakt met het systematisch doorzoeken van delen van het centrale zenuwstelsel, waar dé lesie zich zou bevinden. Verwisselingen met multiple sclerose kwamen vrijwel met meer voor. In 1895 sprak Brissaud, een andere belangrijke leider van de Parijse neurologënschool, de hypothese uit dat de ziekte van Parkinson als oorzaak een lesie in de substantia nigra had. Deze derde periode toonde vooral de signatuur van de inzichten van de Franse neurologen waarbij de kliniek Salpêtrière een belangrijk centrum van kennis vertegenwoordigde.

In de vierde periode (1895-1925) was men vooral gepreoccupeerd met het pathogenetische en het neuropathologische probleem. Het zwaartepunt van het werk aan de ziekte van Parkinson verschoof langzaam naar Duitsland, waar neurologen van naam zich intensief met deze vragen bezig hielden (Oppenheim, Erb, Kleist, Lewy, Mendel). De aandacht van de neuropathologen was in deze periode al gericht op de basale kernen en het mesencefalon. De hypothese van Brissaud werd sterk ondersteund door het werk van Trétiakoff (1919). De nigra-hypothese zou in deze periode nog voornamelijk binnen Frankrijk opgeld doen.

De vijfde periode (1925-1953) begon met de extra ondersteuning van de nigra-hypothese door het werk van Foix en Nicolesco (1925). De aandacht in deze periode gold voor het grootste deel de neuropathologie. Etiologie en pathogenese werden nog slechts door een enkeling bestudeerd. In deze periode werd de nigra-hypothese stevig onderbouwd, met name door Hassler (1938) en Klaue (1940). Over de symptomen en de differentiele diagnose was men het langzaam eens geworden. De consolidatie van de nigra-hypothese werd voltooid door de studie van Greenfield en Bosanquet (1953). Ook op cellulair niveau waren criteria gevonden waaraan de ziekte van Parkinson voldeed, in de vorm van de lichaampjes van Lewy.

⁵ Parkinson beschreef hoe de term sclotyrbe door Sauvages gebruikt werd als aanduiding van een genus van bewegingsstoornissen met als 'soorten' de chorea minor en de 'sclotyrbe festinans'. Piorry (1850) noemde enkele synoniemen van de chorea minor, waaronder tevens 'sclotyrbe'. Isensee (1843) noteerde vreemd genoeg dat Plinius de term 'sclotyrbe' als synoniem voor scheurbuik gebruikte.

In de zesde periode (1953-heden) werd de basis gelegd voor de opvatting dat de ziekte van Parkinson een afwijking ten gevolge van een 'biochemische lesie' is, die onder andere zich uit in een defect in de dopamine-synthese Slechts de prelude van deze periode (1953-1961) zal hier worden besproken, de ontwikkeling van deze inzichten is immers nog gaande

De pathofysiologie en de genetica met betrekking tot de ziekte van Parkinson worden in deze dissertatie verder niet besproken, daar deze thema's relatief op zich zelf stonden, en vrij weinig effect hadden op de wijze van denken over de ziekte van Parkinson

Aangezien de primaire bronnen het ruwe materiaal representeren waarop de interpretaties gebaseerd zijn en deze in principe de mogelijkheid bieden tot het beantwoorden van ook andere vragen, hier niet gesteld, is getracht dit materiaal zo volledig mogelijk weer te geven Een tweede argument voor de in hoofdstuk 2 volgende uitgebreide weergave van die bronnen hangt samen met de moeilijke toegankelijkheid van dit materiaal Vele van de dissertaties uit de vorige eeuw zijn bijvoorbeeld alleen aanwezig in de medische universiteitsbibliotheek te Parijs

Volgend op hoofdstuk 2, waarin het historische materiaal gepresenteerd wordt, zullen in hoofdstuk 3 de geformuleerde vragen beantwoord worden, gevolgd door de conclusies (hoofdstuk 4) en een samenvatting (hoofdstuk 5) *

* De in dit werk opgenomen citaten stammen alle uit oorspronkelijke bronnen Indien in deze bronnen grammaticale onjuistheden staan, zijn deze zonder correctie overgenomen

HOOFDSTUK 2
DE GESCHIEDENIS VAN
DE ZIEKTE VAN PARKINSON

2 1 *De periode vóór de monografie van Parkinson*

Dick 'Why dost thou quiver, man?'
Say 'The palsy and not fear provokes me '
Cade 'Nay, he nods at us, as who should say,
I'll be even with you '
Shakespeare, Henry VI, part II

McHenry (1969) merkte in Garrisons 'History of Neurology' op dat Shakespeare in bovenstaand citaat vermoedelijk een beschrijving van een patient met de ziekte van Parkinson heeft gegeven

In hoeverre deze suggestie juist is, of dat hier bijvoorbeeld een seniele tremor in het geding was, is moeilijk uit te maken Wel staat vast dat vóór 1817 verscheidene artsen beschrijvingen hebben gegeven van de symptomen die ook bij de ziekte van Parkinson voorkomen Parkinson beschouwde zichzelf in zijn monografie dan ook niet als eerste auteur die over deze ziekte schreef Hij gaf de eer onder meer aan Galenus (138-201) en Franciscus de Le Boc, genaamd Sylvius (1614-1672) De Le Boc onderscheidde in navolging van Galenus twee vormen van tremor, een rusttremor en een tremor die op zou treden bij willekeurige bewegingen Eenzelfde soort indeling is terug te vinden bij Van Swieten (1700-1772) Deze auteur sprak van 'tremor coactus' en 'tremor a debilitate' (Van Swieten, 1761) Terwijl de eerste tremorvorm op een irritatie van het zenuwstelsel zou berusten, ontstond de tweede vorm tijdens beweging en deze zou volgens de beschrijving van Parkinson samenhangen met een onvermogen van de wil om de aanvankelijk goed gereguleerde beweging te handhaven

Boissier de Sauvages (1706-1767) heeft de ziekte van Parkinson vermoedelijk onder de naam 'scelotyrbie festinans' beschreven, daarmee het accent leggend op de propulsie (Boissier de Sauvages, 1763) Boissier merkte op

'Er bestaat een bijzondere vorm van scelotyrbie, bij welken de zieken, zodra zij op de gewone manier willen lopen, gedwongen worden te hollen De chorea St Viti heeft met deze scelotyrbie verwantschap, maar de buigzaamheid der spieren bestaat bij de scelotyrbie niet'

Vervolgens beschreef Boissier de Sauvages het bewegingspatroon van de patient

'Zo komt het dat slechts kleine bewegingen gemaakt worden, met

een moeite en onstuimigheid, die veel groter dan gewoonlijk is. Telkens wanneer de zieken er naar streven om die grote weerstand te overwinnen, gaan zij, alsof zij tegen wil en dank zich haasten, als voorover vallend of met haastig versnelde pas. De chorea St. Viti komt echter slechts voor bij jongens en meisjes voor de puberteit, deze 'festinia' daarentegen bij grijsaards⁶ (vertaling bij Manschot, 1904, p. 598).

Deze beschrijving past bijna zeker bij de ziekte van Parkinson. Zowel de propulsie, de schuifelende gang met het vooroverhellen, als de rigiditeit worden aangeduid. Dit laatste symptoom is niet afzonderlijk door Parkinson vermeld. Naast Sauvages noemde Parkinson ook Garquet en Gaubius. Gaubius (1705-1780) werd eveneens aangehaald:

'Cases occur in which the muscles duly excited into action by the impulse of the will, do then, with an unbidden agility, and with an impetus not to be repressed, accelerate their motion, and run before the unwilling mind. It is a frequent fault of the muscles belonging to speech, not yet of these alone: I have seen one, who was able to run, but not to walk' (Gaubius, 1781; bij Parkinson, p. 24).

Sagar (1776) vestigde in zijn 'Systema morborum' de aandacht op de speekselvloed, naast de propulsie en het moeizaam van richting veranderen (Manschot, 1904). Parkinson vermeldde niet de 'Croonian lecture' van John Hunter uit 1776:

'Lord L's hands are almost perpetually in motion and he never feels the sensation of them being tired. When he is asleep his hands, etc are perfectly at rest; but when he wakes, in a little time they begin to move' (bij Calne, 1970, p. 3).

Terwijl Parkinson geneigd was de beschrijvingen van de door hem genoemde auteurs op te vatten als voorbeelden van de 'paralysis agitans', concentreerden latere auteurs zich op de verschillen tussen het ziektebeeld zoals door Parkinson geschetst en zoals dat bijvoorbeeld door Boissier de Sauvages en Sagar beschreven werd. Zo vestigde men er de nadruk op dat deze auteurs eigenlijk slechts één symptoom van de ziekte van Parkinson beschreven hadden, namelijk de propulsie (Charcot, Vulpian, 1861; Lereboullet, Bussard, 1886). Charcot en Vulpian stelden dat dit symptoom, hoewel vaak voorkomend, echter geenszins als pathognomonisch opgevat kan worden. Ondanks het feit dat de scelotyrbe festinans en de ziekte van Parkinson veel punten van

⁶ 'Est peculiaris scelotyrbes species in qua aegri solito more dum gradi volunt, currere coguntur; est affinitas cum scelotyrbe, chorea viti, deest flexibilitas in fibris musculorum, unde motus breves edunt, et conatu seu impetu solito majori, cum resistantiam illam superare nituntur, velut inviti festinant, ac praecipiti seu concitato passu gradiuntur. Chorea viti pueros puellasve impuberes aggreditur; festinia vero senes' (bij Parkinson, p. 26)

overeenkomst hebben, zagen Charcot en Vulpian deze toch als afzonderlijke ziekte-eenheden, 'espèces morbides distinctes' in de door Roth in 1850 voorgestelde groep ziekten der 'musculations irrésistibles'. Ook G Séc (1851) wilde beide ziektebeelden als behorend tot verschillende categorieën opvatten en wees op het feit dat auteurs zoals Good en Todd beide beelden met elkaar verward hadden. Mendel (1911) was echter van mening (zonder dit nader te motiveren), dat de scelotyrbe festinus niets anders dan de ziekte van Parkinson kon zijn.

Het is inderdaad opvallend dat noch door Sauvages, noch door Sagar of Gaubius de tremor genoemd is, hoewel dit toch het meest in het oog springend symptoom lijkt te zijn. Hunter heeft nu juist weer alleen de tremor genoemd, met inderdaad karakteristieken van de tremor bij de ziekte van Parkinson, namelijk een rusttremor, afwezig tijdens de slaap. Ook andere extra-pyramidale aandoeningen kunnen echter een dergelijk soort tremor vertonen.

Andere auteurs die mogelijk de ziekte van Parkinson – zij het fragmentarisch – beschreven, waren volgens Copland (1858) Harscher, Diemberbroeck, Schelhammer, Hamberger en J. Frank. Bovendien noemde Copland nog twee auteurs die synoniemen gegeven zouden hebben van de ziekte van Parkinson, namelijk Swediaur. 'Tromos', en Good 'Synclonus ballismus'. De naamgeving doet echter vermoeden dat het bij 'Tromos' om een specifieke tremor of om een seniele (mogelijk ook essentiële) tremor gaat; terwijl 'Synclonus ballismus' wellicht een extra-pyramidiaal syndroom (zoals Gilles de la Tourette of hemiballisme) aan zou duiden. Charcot en Vulpian (1861) konden de door Copland (1858) genoemde auteurs ook al niet verifiëren, daar zijn bronaauiduiding te summier was. Zij waren van mening dat J. Frank de ziekte eveneens op onvoldoende wijze beschreven had:

'Nous ne voyons pas non plus, que J. Frank, cité encore par Copland, ait indiqué cette maladie, au moins d'une façon suffisante' (p. 766)

Dit lijkt heel goed mogelijk, daar de casus, beschreven door Frank en geregistreerd door Copland in 1858, een jonge vrouw met ruggijn en 'catamenia' (menstruatie) betrof, die na een stoombadbehandeling met koude begietingen vreemde bewegingen was gaan vertonen. Haar hoofd draaide voortdurend en er was een continue beweging van de extremiteiten. Na een adering naast de wervelkolom vond herstel plaats. Frank suggereerde dat de oorzaak van het lijden gezocht moest worden in een congestie van de venauze plexus in het wervelkanaal, waarvoor vooral 'plethorici' vatbaar zouden zijn.

Of de casus, zoals beschreven door Frank, inderdaad chronologisch gezien eerder kwam dan de klassieke beschrijving van Parkinson zelf, kan helaas niet achterhaald worden. Het lijkt erop dat deze casus, gezien het afwijkende bewegingspatroon en de korte duur, niet als een geval

van de ziekte van Parkinson opgevat mag worden

Ondanks de beschrijvingen van de door Copland (1858) genoemde auteurs van de ziekte van Parkinson, bleef deze ziekte volgens hem lange tijd onbekend

'Although it ('shaking palsy') was described by Harscher, Diemerbroeck, Schelhammer, Hamberger and others, and more recently by Parkinson and J Frank, it has not received the attention which the frequency of its occurrence, and the obscurity of its nature, should have obtained for it' (p 24)

Andere auteurs die volgens Mendel (1911) gevallen beschreven hadden die zonder enige twijfel tot de ziekte van Parkinson behoorden, zouden Schwarz in 1766, Cullen in 1778 en Donckers in 1782 zijn Mendel noemde echter niet de bronnen en beargumenteerde zijn stelling onvoldoende

Volgens Ganev (1983) zou de Rus O Ratschovski in 1816 een dissertatie bewerkt hebben, waarin een bijzondere vorm van 'chorea minor' beschreven was Deze ziekte vertoonde in het verloop veel overeenkomsten met de ziekte van Parkinson, terwijl er tevens melding gemaakt was van de neiging om met voorovergebogen bovenlichaam te lopen Ganev gaf echter geen duidelijke inventarisatie van de symptomen en geen exacte bibliografische gegevens

Marshall Hall (1836, 1841) beschreef enkele casus om de werking van de vis nervosa van Haller te demonstreren bij ziekten die hij in het ruggemerg lokaliseerde Behalve choreatische afwijkingen refereerde hij een beschrijving, door Heberden (1807) gegeven Deze schets toont verscheidene symptomen, later door Parkinson beschreven, te weten de propulsie en de onwillekeurige bewegingen, die door wilskracht te onderdrukken zijn ('Puero cuidam cum crura vehementer agibantur, motus involuntarii superabant omnes movendi conatus leniores, membrum autem, fortius impulsis morbus superabatur ergo currere potuit, qui non potuit ambulare', Marshall Hall, 1841, p 264)

Samenvattend lijkt het erop dat de 'paralysis agitans' vóór Parkinson door enkele auteurs waargenomen is, waarbij het accent op slechts enkele symptomen lag Daar deze beschrijvingen voor het grootste gedeelte fragmentarisch bleven, is een duidelijke vergelijking met de ziekte van Parkinson zoals wij die nú kennen, moeilijk Ook andere ziektebeelden met afwijkingen in houding en beweging kunnen bedoeld zijn

Aan James Parkinson komt dan ook zonder twijfel de eer toe, als eerste een uitgebreide beschrijving van de symptomen van de 'paralysis agitans' gegeven te hebben, waarover Bimond (1963) opmerkte, dat – ondanks een historie van ruim 150 jaar – op klinisch gebied eigenlijk niets wezenlijks aan Parkinsons oorspronkelijke publicatie toegevoegd is

James Parkinson (1755-1824) was een voorbeeld van de intellectueel uit het einde van de achttiende eeuw. Hij bewoog zich niet alleen binnen het gebied waarin hij een opleiding genoten had, de geneeskunde, maar was ook actief op het gebied van de palcontologie, de natuurkunde en de scheikunde. Hij was sterk maatschappelijk geëngageerd, publiceerde verschillende politiek getinte pamfletten waarin hij voor de armen opkwam, en schreef enkele werken op het gebied van de sociale geneeskunde met praktische wenken voor de patienten.

In zijn biografie zijn drie grote perioden te onderscheiden. De eerste periode had als zwaartepunt maatschappijkritiek. Parkinson was lid van twee verenigingen die zich inspanden voor maatschappelijke hervormingen; hij bracht zijn visie naar buiten in een groot aantal politieke vlugschriften, waarvan het laatste verscheen in 1795. De tweede periode strekte zich uit tot ongeveer 1805. Vooral op het gebied van medisch-sociale voorlichting verschenen toen publicaties van zijn hand. In de derde periode van zijn leven richtte Parkinson zich vooral op de wetenschap. Zijn werken op het gebied van jicht, appendicitis, 'paralysis agitans' en het driedelige werk over palcontologie vormden hoogtepunten.

Parkinson werd in 1755 in het kleine plaatsje Shoreditch, vlak bij London geboren. Zijn vader was apotheker en chirurgijn ('surgeon'). James Parkinson zou zijn hele leven in dit plaatsje blijven wonen, hij werd er gedoopt, trouwde er, en werd begraven in de kleine kerk van het stadje. Parkinson was in de leer bij zijn vader, die behalve praktizerend arts ook 'prosector' in de anatomie was bij de 'Company of Surgeons'. In de ziekenhuizen van London volgde hij colleges in anatomie, fysiologie en de klinische vakken. Hij zou later heftig van leer trekken tegen het opleidingssysteem, waarbij de fase van gezelschap niet veel anders inhield dan pillen draaien in de apothek. Al tijdens zijn opleidingstijd toonde Parkinson grote interesse voor exacte vakken. Dit kwam onder andere tot uitdrukking in het volgen en becommentarieren van een serie voordrachten over natuurkundige onderwerpen.

In 1784 stierf zijn vader en James nam de praktijk over. In dit jaar werd zijn naam ook bijgeschreven in de lijst van 'surgeons' van de 'Corporation of London'.

Ondanks zijn drukke praktijk, zag Parkinson kans om in 1785 een serie colleges van John Hunter te volgen. Omdat hij veel aantekeningen hiervan maakte, kon zijn zoon deze colleges in 1833 publiceren met als titel 'Hunterian Reminiscences'.

Rond 1791 begon hij zich ook op politiek terrein te bewegen. In ieder geval was Parkinson in 1792 actief lid van twee politiek getinte verenigingen, die zich richtten op sociaal-maatschappelijke hervormin-

gen, de 'Society for Constitutional Information' en de invloedrijke 'London Corresponding Society'

De tijd rond de Franse Revolutie en het onthoofden van de Franse koning in 1792 was ook een zeer turbulente tijd in Engeland. Vele verenigingen ontstonden, waarin men de landspolitiek besprak en bekritiseerde. In deze tijd was het heel gewoon politieke gedachten op papier te zetten en deze pamfletten in de verkoop te brengen. Ook Parkinson werd militant 'pamphleteer', en publiceerde een twaalfstal politieke geschriften, waarvan de meeste onder het pseudoniem 'Old Hubert'

De motivatie die Parkinson dreef tot het actieve politieke leven, zal deels voortgekomen zijn uit de sociale misstanden die hij als huisarts aantrof. Veel van zijn patienten kwamen uit lagere sociale milieus.

Parkinson werd betrokken in een rechtszaak wegens hoogverraad. Er was een complot aan het licht gekomen, dat de naam droeg van het 'Popgun Plot', waarbij een aanslag op de koning in het geding was. Aangezien Parkinson politiek activist was, werd ook hij gedagvaard om te getuigen. Dit had echter voor hem zelf geen nare consequenties, daar juist hij een pleitbezorger was voor 'Revolution without Bloodshed', zoals hij het pamflet noemde dat hij in 1794 schreef. Het laatste politieke pamflet in deze serie schreef Parkinson in 1795; dit was verhalend van opzet. 'Whilst the honest poor are wanting bread – a sketch'

Het eerste werk op het gebied van medisch-sociale voorlichting verscheen in 1799, 'Medical Admonitions addressed to families respecting the practice of Domestic Medicine and the preservation of Health, with observations on the excessive indulgence of children'. Het werd blijkbaar goed verkocht, want nog hetzelfde jaar verscheen de tweede druk. In dit werkje waarschuwde Parkinson onder andere voor wat we momenteel 'patients-delay' zouden noemen. In 1800 verschenen zelfs drie publicaties van zijn hand met praktische aanwijzingen over hygiëne, verzorging van eenvoudige wonden en de gevaren van verwondingen bij sporten. De derde publicatie, 'The Hospital Pupil, or, An essay intended to facilitate the study of Medicine and Surgery, in four letters', bevatte kritieken op het toen vigerende opleidingsstelsel en aanbevelingen voor een beter gefundeerde medische training, met meer praktische werkzaamheden. Critici uit die tijd schreven in lofrijke bewoordingen recensies over dit boek.

'This industrious and benevolent writer is so well known to the medical world that our commendations can add nothing to his fame'

(bij McMenemy, 1955, p. 86)

Waar Parkinson in zijn tijd de meeste roem mee oogstte, was het driedelige werk over paleontologie 'Organic Remains of a Former World'. In het eerste deel, dat in 1804 verscheen, beschreef Parkinson de plantaardige fossielen. In het tweede deel (1808) en het derde deel (1811)

kwamen de kwalachtigen, de stekelhuidigen, de schaaldieren, de geleedpotigen, de amfibieën en de zoogdieren ter sprake. De vorm van het werk was, evenals verschillende andere werken van Parkinson, geschreven in aan de lezer gerichte brieven. Het werk vormde in die tijd een bijdrage in de ontwikkeling van inzichten in de Britse fossielen. Later zou een fossiele boon, die Parkinson vond in de klei van het eiland Sheppey, door Brongniart 'Pandanocarpus parkinsonis' en door Mantell 'Nipadites parkinsonis' genoemd worden.

In 1822 verscheen een soort samenvatting van het driedelig werk 'Outlines of Oryctology. An Introduction to the Study of Fossil Organic Remains'. Oryctology werd door Parkinson als volgt omschreven:

'the science which inquires into the nature, origin, and the formation of those bodies which possess the figures, markings, or structure of vegetables or animals, whilst their substance evinces their having been preserved through many ages, by certain changes effected in subaqueous or subterranean situations' (bij Anonymus, 1963, p. 59)

In 1805 verscheen een studie over jicht, een ziekte waaraan hij zelf leed. De uiteindelijke oorzaak van jicht formuleerde Parkinson in termen afkomstig uit de humorale pathologie:

'a peculiar saline acrimony existing in the blood in such a proportion as to irritate and excite to morbid action the minute terminations of the arteries in certain parts of the body' (bij McMenemy, 1955, p. 93)

Of urinezuur, zoals in die tijd gedacht werd, de oorzaak van de ziekte was, bleef voor Parkinson nog een open vraag, het zou een natuurlijk bestanddeel van het lichaam kunnen zijn, maar ook een stof, veroorzaakt door een foutieve vertering. Het gebruik van onder andere de term 'saline acrimony' werd door Kinglake in 1807 sterk aangevallen, waarbij hij het gebruik van dergelijke termen een 'obscurum per obscurius' noemde. Ondanks de kritiek preec ook Kinglake Parkinson voor zijn inzichten en inzet:

'like the author's other publications, it at once abounds with proof of reputable talents and of an amiable disposition to benefit mankind' (bij McMenemy, 1955, p. 96)

Een belangrijke bijdrage op het gebied van het chirurgie leverde Parkinson in 1812. Hij beschreef, samen met zijn zoon, voor het eerst in Engeland een casus van appendicitis en was tevens de eerste die besefte dat de perforatie de doodsoorzaak vormde vanwege de cropvolgende gegeneraliseerde peritonitis.

De belangrijkste bijdrage die Parkinson leverde aan de geneeskunde, is ongetwijfeld de monografie over de ziekte die later door het eponym zijn naam zou dragen: de ziekte van Parkinson. Dit werkje verscheen

toen Parkinson 68 jaar was, in 1817 Getraind in het classificeren van fossielen in diverse categorieën, en mede daardoor een kundig waarnemer, beschreef Parkinson de symptomen zeer nauwkeurig, sindsdien alleen aangevuld door latere auteurs, nooit echter aangevallen

Er is geen portret bewaard van Parkinson, maar wel een karakterisering die een vriend van hem gegeven heeft

'Mr Parkinson was rather below expression of countenance, and of mild and courteous manners, readily imparting information either on his favourite science or on professional subjects' (bij Oliver, 1967, p 1, 2)

2 2 1 De monografie van James Parkinson 'An essay on the Shaking Palsy' (1817)⁷

Parkinsons studie werd in zijn tijd niet genoeg naar waarde geschat Dit blijkt onder andere uit de volgende twee feiten Allereerst duurde het tot de tweede helft van de negentiende eeuw voordat de ziekte van Parkinson meer algemeen genoemd werd Ten tweede zijn er slechts vijf exemplaren van Parkinsons oorspronkelijke publicatie bewaard gebleven, drie in Groot-Brittannië, twee in Amerika (Ostheimer, 1922)

In het voorwoord verontschuldigde Parkinson zich voor het feit dat hij slechts gebruik maakte van vooronderstellingen en analogieredenaties, in plaats van experimenten en anatomisch onderzoek, de enige zekere basis voor neuropathologische kennis Daarnaast merkte hij op dat de ziekte een langdurig verloop heeft, zodat het van belang is (wil men tenminste vroege en late symptomen met elkaar tot een samenhangend geheel verenigen) patienten gedurende langere tijd te vervolgen

In het eerste hoofdstuk gaf Parkinson een korte definitie van 'the shaking palsy' of met het Latijnse synoniem⁸ door Parkinson 'paralysis agitans' genoemd

'Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported, with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace the senses and intellects being uninjured' (p 1)

In deze definitie noemde Parkinson dus

- 1 onwillekeurige rusttremor,
- 2 afgenomen spierkracht,
- 3 anteroflexie van de romp,
- 4 propulsie,
- 5 ongestoord sensorium en intellect

⁷ Gebruik is gemaakt van de facsimile uitgave Reprinted by Photolitho for Dawsons of Pall Mall 16 Pall Mall, London, S W 1

Parkinsons essay bevat 66 pagina's, verdeeld over 5 hoofdstukken

⁸ De mening van Kinnier Wilson (1940) en Hartmann-von Monakow (1960) dat Marshall Hall voor het eerst in 1841 dit Latijnse synoniem gebruikte, is dan ook onjuist

In deze beschrijving van de symptomen werd echter, zoals reeds eerder opgemerkt, de rigiditeit der spieren niet expliciet genoemd.

Vervolgens beschreef Parkinson het verloop van de 'paralysis agitans' met kenmerken als:

1. Een bijna onwaarneembaar begin en een zeer langzaam progressief verloop.
2. Prodromale symptomen bestaan uit een gevoel van zwakte en een neiging tot tremor in een bepaald lichaamsdeel, soms het hoofd, meestal de handen of armen.
3. De symptomen breiden zich meestal binnen een jaar verder uit, met klachten in een ander lichaamsdeel.
4. Houdingsverandering van het lichaam, moeite met voortbewegen en staan.
5. Gevoelens van vermoeidheid en krachtsverlies in aangedane ledematen.
6. Willekeurige bewegingen verlopen moeizaam, er treden storingen op in de activiteiten van alledag.
7. Het looppatroon verandert, de patiënt leunt naar voren, loopt op de voorvoet en moet zich soms ongewild voortspoeden.
8. Constipatie treedt op, soms moet de faeces zelfs mechanisch uit het rectum verwijderd worden.
9. Dit invalideringsproces schrijdt voort: de patiënt kan zichzelf niet meer voeden, er komen slikmoeilijkheden, speeksel druipt uit de mond, de articulatie wordt onmogelijk, de tremor vererbert, de patiënt wordt incontinent en is uiteindelijk extreem uitgeput.

Parkinson illustreerde deze aspecten vervolgens aan de hand van casuïstiek. Het betrof zes patiënten, allen mannelijk, variërend in leeftijd van vijftig tot tweeënzeventig jaar. Hij wees er vervolgens op dat de tremor en de propulsie, door hem opgevat als twee pathognomonische symptomen van de 'paralysis agitans', door vroegere auteurs beschouwd werden als twee, van elkaar te onderscheiden, nosologische eenheden (respectievelijk 'tremor coactus', Sauvages, de Le Boë; 'scelotybe festinans', Sauvages).

Parkinson realiseerde zich dat het niet eenvoudig is een ziekte te beschrijven via het samenvoegen van symptomen.⁹ Er ontstaan vooral problemen bij het accentueren van de karakteristieke symptomen, die meestal een functie hebben bij de afgrenzing van de betreffende ziekte van andere, daarop gelijkende ziektebeelden.

In hoofdstuk III, 'Shaking Palsy distinguished from other diseases with which it may be confounded' trachtte Parkinson de 'paralysis

⁹ Parkinson stelde.

'Treating of a disease resulting from an assemblage of symptoms some of which do not appear to have yet engaged the general notice of the profession, particular care is required whilst endeavouring to mark its characters' (p. 27)

agitans' duidelijk af te grenzen van andere aandoeningen, zoals paralyse, convulsies, de alcoholtremor, de tremor ten gevolge van overvloedig koffie- en theegebruik, ouderdomstremor en paresen Terwijl paralyse, 'either consequent to compression of the brain, or dependent on partial exhaustion of the energy of that organ' (p 28) plotseling krachtsverlies toont, soms gepaard gaand met sensibiliteitsstoornissen, is de afname van de invloed van de wil over de spieren bij de 'paralysis agitans' zeer geleidelijk en gaat dit gepaard met 'agitations of the affected parts, and never by a lessened sense of feeling' (p 28) Het uiteindelijke verschil tussen de diverse tremorvormen en de tremor bij de 'paralysis agitans' is, dat de tremor bij de laatste ziekte altijd een rusttremor is en nooit een actietremor De tremor verdwijnt soms zelfs bij spiergebruik

In het vierde hoofdstuk speculeerde Parkinson over het neuropathologische aspect van de ziekte, waarbij hij uitging van analogieën met andere aandoeningen 'opinions and not fact can only be offered' (p 33) Parkinson veronderstelde dat de oorsprong van de ziekte in de medulla spinalis zetelde en wel in het cervicale gedeelte Dit vormde de 'proximate cause' (p 33) Het ziekteproces zou vervolgens kunnen opstijgen naar de medulla oblongata Als motief voor de veronderstelling dat de 'paralysis agitans' geen ziekte van de perifere zenuwen is, noemde Parkinson het ontstaan van de ziekteverschijnselen in uiteenlopende delen van het lichaam Gezien de lokalisatie van de symptomen en de volgorde waarin ze ontstonden, zag Parkinson de uiteindelijke oorzaak gelegen in de medulla spinalis superior Aangezien sensorium en intellect onaangetast bleven, zou het ziekteproces zich niet in het encephalon uitbreiden

Meer indirecte oorzaken, 'its remote causes' (p 34), zouden gevonden kunnen worden in plotselinge kwetsuren, ontstekingen en andere afwijkingen van de wervelkolom Geen van alle leken ze aannemelijk, zodat hij concludeerde 'on the subject of remote causes, no satisfactory accounts has yet been obtained from any of the sufferers' (p 35) Enkele andere auteurs hadden nog als indirecte oorzaken genoemd overmatig alcoholgebruik en te lang op een vochtige grond liggen

Aan de hand van casuïstiek trachtte Parkinson iets van de mogelijke relaties tussen indirecte oorzaken en symptomen zichtbaar te maken Eén casus betrof de graaf van Lordat Deze casus werd ontleend aan Maty en was beschreven in het derde deel van 'Medical Observations and Inquiries' 'Paralysis agitans' ontstond na een val met vermoedelijk als gevolg cerebrale beschadiging De graaf had in het voorjaar een heftige val gemaakt, waarbij het hoofd plotseling van links naar rechts was geknikt, met tevens weke-delenlesies aan schouder en hand Tegen het begin van de winter constateerde men bij de graaf een gering spraakgebrek, terwijl er een krachtsafname in de linker arm was Deze klacht verergerde en anderhalf jaar later ontstonden 'involuntary

convulsive motions all over the body' (p. 39). Slechts met grote moeite kon hij nog enkele woorden spreken, het lopen was zeer moeilijk, het speeksel droop uit zijn mond en het voedsel bestond alleen nog maar uit melk. Lezen was nog wel mogelijk en de graaf bleef tot het einde van zijn leven geïnteresseerd in diepzinnige geschriften. Vier jaar na het ongeval overleed de graaf van Lordat. Bij de autopsie bleek de 'pia mater' gevuld met bloed en lymfe (Parkinson bedoelt hier vermoedelijk de arachnoïdale ruimte). Verschillende 'hydatiden en suppuratieve processen' werden waargenomen bij de falx. De plexus chorioideus was vergroot en gevuld met gestold bloed. Bruine induratie werd gevonden in de cortex. De medulla oblongata was vergroot en verhard. De vliezen waren zeer taai, zodat tijdens de autopsie problemen ontstonden. De medulla zelf was vergroot en overmatig verhard:

'it had acquired such solidity as to elude the pressure of our fingers, it resisted as a callous body, and could not be bruised' (p. 42).

In hoeverre hier een laat gevolg van het schedeltrauma een rol speelde, gezien de bloedopeenhopingen en de neurologische hardverschijnselen, zoals de fatische stoornis, kan mijns inziens uit symptomen en autopsieresultaten niet opgemaakt worden. De harde plekken werden in het gehele cervicale deel van het ruggemerg gevonden. De overige bevindingen, zoals een extreem verkalkt sternum, enkele maagulceraties en dergelijke, konden niet in aanmerking komen als oorzaak. 'from these appearances, we were at no loss to fix the cause of this gradual palsy in the alteration of the medulla spinalis and oblongata' (p. 43).

In twee gevallen werd de suggestie gedaan, dat reuma een oorzakelijke factor zou vormen. In het eerste geval betrof het een patient met pijn in de hand, in het tweede geval pijn in de regio deltoïdea. De tremor openbaarde zich in beide gevallen in de getroffen ledematen. Parkinson meende dat dit het gevolg was van een geringe ontsteking van enkele innerverende zenuwen en de daarbij behorende ruggemergsegmenten. Dit zou eveneens de veronderstelling ondersteunen, dat de directe oorzaak van het ziekteproces in de medulla spinalis cervicalis lag. Aangezien de ziekte altijd het eerst de armen trof, en vervolgens benen, romp en hoofd (slik- en kauwproblemen) aantastte, leek het erop dat tijdens deze progressie ook de nabij gelegen delen van de medulla aangetast werden.

In het vijfde hoofdstuk over mogelijke therapieën begon Parkinson met een relativerende opmerking over de bewijskracht van de door hem aangevoerde casuïstiek. Deze zou slechts weinig meer om het lijf hebben dan het aantonen van correlaties en zou geen direct inzicht inzake de oorzaak-gevolg problematiek bij de besproken ziekte opleveren:

'All that has been ventured to assume here, has been that the disease depends on a disordered state of that part of the medulla which is contained in the cervical vertebrae' (p. 56).

In dit laatste hoofdstuk waren tevens enkele opmerkingen opgenomen in verband met een mogelijke pathogenese. De ziekte zou niet samenhangen met een algemene zwakte, maar met de onderbreking van de zenuwstroom naar de betreffende ledematen 'the interruption of the flow of the nervous influence to the affected parts' (p. 63)

Er zal hier niet verder ingegaan worden op de door Parkinson gesuggereerde therapieën, zoals blaren zetten en aderlaten.

In het slotwoord merkte Parkinson op dat alvorens een goede therapie gevonden kon worden, men eerst een gefundeerd inzicht in de pathologische anatomie van de ziekte (analoog aan het werk van Morgagni, Hunter en Baille) verkregen zou moeten hebben.

2.3 Inleiding 1817-1867

Béchet (1892) beweerde dat in de periode van 1817 tot 1850 in de medische literatuur geen aanwijzingen te vinden zijn, waaruit zou blijken dat de ziekte van Parkinson bekend was. Een uitzondering op die regel vormde Toulmouche (1833), wel door Béchet genoemd. Hoewel zeker gesteld kan worden, zoals Manschot (1904) deed, dat de kennis van de ziekte van Parkinson pas na 1850 algemener werd, is echter in de periode tot 1850 toch wel het één en ander erover gepubliceerd.

In deze periode werd incidenteel over deze ziekte geschreven, zowel in Engeland als in Frankrijk en Duitsland. Het zou echter tot de publicaties van Charcot en Vulpian in de jaren 1861/1862 en de invloedrijke klinische les van Charcot in 1868 duren voordat er meer aandacht ontstond voor de ziekte van Parkinson.

Boucher (1877) zag deze periode in drie gedeelten uiteenvallen. Het eerste deel, van 1817 tot 1839, werd gekenmerkt door een complete afwezigheid van aandacht voor de ziekte. Met Elliotson (1839) zou de tweede periode aanvangen, enkele artsen in Frankrijk (Sée als eerste), Duitsland en Engeland noemden de ziekte van Parkinson. De derde periode ving rond 1859/1860 aan, met de klinische lessen van Trousseau en Charcot en Vulpian. Deze periode werd volgens Boucher gedomineerd door de Fransen 'Ce sont des médecins français qui sont en tête de la troisième période' (p. 9). In april 1867 zou een nieuwe periode ontstaan, waarvoor het werk van Charcot en Ordenstein verantwoordelijk was.

'Jusque les derniers jours du mois d'Avril 1867, le diagnostic différentiel de la paralysie agitante était incomplet, on avait confondu avec elle une affection polymorphe, la sclérose en plaques disséminée' (p. 10)

Spoedig nadat de monografie van Parkinson het licht had gezien, maakte Cooke melding van de 'paralysis agitans as described by Mr Parkinson' (Cooke, 1820, bij McHenry, 1969) Daarna bleef het stil rondom deze ziekte, totdat Toulmouche (1833) te midden van andere voorbeelden van ziekten met onwillekeurige bewegingen, een casus beschreef waarbij het vermoedelijk om de ziekte van Parkinson ging, zonder echter deze naam te noemen Deze beschrijving werd later door Charcot en Vulpian erkend als zijnde een voorbeeld van de ziekte van Parkinson en door hen als illustratie voor de bij deze ziekte voorkomende tremorvorm gebruikt (Charcot, Vulpian, 1861)

De casuïstiek, waarvan de hier beschreven casus deel uitmaakte, was door Toulmouche bedoeld als toelichting om duidelijk te maken welke functies de grote hersenen, de kleine hersenen en het ruggemerg bij het tot stand komen van het bewegingspatroon hadden De vraagstelling hierbij was, in welk gedeelte van de hersenen de 'materiele oorzaak' van de onwillekeurige bewegingen gesitueerd zou zijn

'Maintenant, dans quelle partie de l'encéphale faut-il placer la cause matérielle de la névrose de l'appareil locomoteur dont il est question?' (p 369)

Aan de hand van de fysiologische experimenten van Magendie leek het voor Toulmouche het meest waarschijnlijk, dat de oorzaak gevonden zou kunnen worden in het witte gedeelte van het corpus striatum In die tijd dacht men dat de corpora striata de beide benen van bewegingsimpulsen voorzagen (bijvoorbeeld Marshall Hall, 1841, p 27)

In de eerste observatie werd door Toulmouche een 76-jarige man beschreven, met een sanguïsch temperament, van beroep president van een rechtbank Op 67-jarige leeftijd ontstond een tremor in de beide benen Deze, aanvankelijk lichte, tremor werd allengs heftiger, zodat tijdens de zittingen van de rechtbank de patient zijn benen in moest wikkelen met een schaapsvacht, daar anders het roffelende geluid van de benen op de parketvloer te veel lawaai zou veroorzaken (!) Langzamerhand ontstonden ook in de armen onwillekeurige bewegingen en ondervond de patient hinder van 'hersenstuwingen', 'des congestions sanguines cérébrales' (p 372) Na een paar jaar werd het lopen moeilijk en onregelmatig en verminderde de snelheid Bovendien was het voor de patient moeilijk om obstakels te vermijden, zonder dat hij daarbij het evenwicht verloor

's'il se présentait un obstacle mécanique à la marche, le malade semblait menacé de perdre l'équilibre, et était obligé, pour éviter de tomber, de se cramponner au premier corps qui s'offrait à lui' (p 372)

De rechter moest zijn werk opgeven, mede door afnemende intellectuele

mogelijkheden Zes maanden voor zijn dood ontstond een zeer ernstige 'congestie' van de hersenen, waarbij volgens Toulmouche vermoedelijk een bloeding in de rechter hemisfeer optrad, daar er klinisch sprake was van een hemiparese links De patient ging daarna sterk achteruit, werd dement en moest overal bij geholpen worden

Marshall Hall (1836, 1841) noemde de ziekte van Parkinson, waarvan de symptomen door Parkinson goed beschreven waren, een ziekte van de medulla spinalis met onbekende oorzaak De ziekte openbaart zich volgens hem op latere leeftijd en kan zowel gegeneraliseerd als halfzijdig optreden Als eerste symptoom treedt zwakte en tremor van het hoofd of van de ledematen op In één jaar tijds wordt ook de contralaterale kant aangedaan, zodat het lopen moeilijk wordt De tremor maakt lezen en schrijven onmogelijk door de continue aanwezigheid ervan Tijdens het lopen bestaat de neiging om voorover te vallen, zodat de patient zich vaak snel op de tenen voortbeweegt Als de ziekte in een verder stadium is, blijft de tremor, door het progressief karakter van de ziekte van Parkinson ook tijdens de slaap aanwezig, de algemene zwakte en de anteroflexie van de romp nemen toe Er treden problemen op met articulatie, kauwen en slikken, continentie voor urine en faeces en uiteindelijk is de patient in het stadium van delirium of lethargie gekomen Marshall Hall vond deze symptomen lijken op die van lesies van het 'tuber annulare' en de 'tubercula quadrigemina', zoals eerder beschreven door Serres De beschrijving van de ziekte van Parkinson eindigde met een schets van een halfzijdige vorm van deze ziekte Gezien het stotteren en de mogelijkheid dat de ogen een nystagmus toonden, is ook hier verwisseling met multiple sclerose mogelijk

'Macleod, aged twenty-eight, is affected by weakness and agitation of the right arm and leg, augmented on any occasion of agitation, and in moving, it is observed as he walks, or when he passes his cane from one hand to the other, there is, besides, a peculiar lateral rocking motion of the eyes, and a degree of stammering and defective articulation' (1836, p 141, 1841, p 321)

Elliotson gaf in 1839 een korte beschrijving van de ziekte van Parkinson, waarbij hij zich grotendeels hield aan de symptomen zoals Parkinson die had gegeven In de definitie noemde Elliotson de onwillekeurige, chronische tremor in die delen van het lichaam die onderworpen aan de wil zijn, met afgenomen spierkracht, neiging tot vooroverbuigen van de romp en propulsie, terwijl de zintuigen en het intellect ongestoord blijven Doorgaans begint de rusttremor en spierzwakte in één lichaamsdeel, bijvoorbeeld het hoofd, maar het meest frequent wordt een arm of hand het eerst getroffen Pas na maanden of zelfs jaren, kunnen ook andere lichaamsdelen in het ziekteproces betrokken worden De ziekte verloopt progressief, totdat uiteindelijk

het gehele lichaam heftig trilt. De patient loopt nu minder recht, voorovergebogen en op de voorvoet schuifelend met korte en snelle pasjes beweegt hij zich voort, waarbij hij zelfs overgaat tot bijna rennen. Indien de tremor in één arm vermindert, zien we direct een toename van de trilling in de andere arm, net zoals bij de St. Vitusdans Slechts in heel ernstige gevallen vindt de tremor ook tijdens het slapen plaats, meestal echter is de tremor tijdens de slaap verdwenen Uiteindelijk worden ook kauwbewegingen, slikken, articuleren aangedaan en er ontstaat incontinentie. Soms is de ziekte echter niet progressief. De tremor manifesteert zich dan alleen in het hoofd en blijft tot dat lichaamsdeel beperkt. We kunnen deze vorm bij vele oude mensen waarnemen. Bij de differentieële diagnose zal gelet moeten worden op tremoren veroorzaakt door alcoholintoxicatie, heftige emoties en delirium tremens. De tremoren hierbij hebben vooral een intentie-karakter, deze kunnen niet door de wil onderdrukt worden.

Elliotson vermoedde dat er twee vormen van de ziekte van Parkinson voorkwamen De eerste vorm zou een niet-organische basis hebben, zou voornamelijk bij jonge mensen voorkomen en zou soms te behandelen zijn, terwijl de vorm die bij ouderen voorkwam een organische basis zou hebben, vermoedelijk een 'induratieproces' Deze vorm zou vrij vaak voorkomen en niet te genezen zijn. De voorbijgaande vorm bij jongeren komt bij vrouwen op hysterische basis voor, terwijl bij mannen de oorzaak veelmeer te vinden zou zijn in de congestie van het hoofd. Elliotson meldde vaak jongeren gezien te hebben met deze ziekte die na aderlating en koortswerende middelen genazen. Zelf beschreef hij een casus van een 35-jarige man Hij leed aan hoofdpijnen, hittegevoelens in het hoofd en duizeligheid. Ondanks aderlatingen, trekpleisters, kwiktherapie, streng dieet en koortswerende middelen bleven de klachten aanhouden. Ook zink, bij de St. Vitus dans vaak effectief, had geen invloed. Uiteindelijk probeerde Elliotson 'ijzer-subcarbonaat', waarna de patient geheel genas. Bij vijf andere patienten had dit echter geen effect. De monografie van Parkinson werd door Elliotson opgevat als 'the best that has been written on the subject' (p. 510)

Behalve Marshall Hall en Elliotson beschreven ook Stokes in 1842 en R. J. Graves in 1843 in Engeland de ziekte van Parkinson, waarbij deze auteurs echter een minder volledig beeld schetsten in vergelijking met Parkinson's oorspronkelijke publicatie (bij Manschot, 1904).

In 1848 lanceerde Mobius in Duitsland de hypothese, dat de ziekte van Parkinson opgevat diende te worden als een stofwisselingsziekte, te vergelijken met de Morbus Basedow Er zou of een abnormaal stofwisselingsprodukt aanwezig kunnen zijn, of een noodzakelijke stof kunnen ontbreken (bij Manschot, 1904)

In het neurologische leerboek van Romberg werd in de druk van

1846 anderhalve pagina besteed aan een beschrijving van de symptomen van de ziekte van Parkinson Als bronnen wees Romberg op de monografie van Parkinson en het artikel in Todds 'Cyclopaedia of practical medicine' Als kenmerken noemde Romberg de langzame progressie, prodromale verschijnselen van gevoelens van zwaarte en lichte tremoren in handen, armen of soms het hoofd Na een langere tijd verliest de zieke het evenwicht en loopt voorovergebogen Ook de voeten zijn krachteloos geworden en beven De tremor wordt steeds ernstiger en is zelfs door ondersteuning niet te verminderen Bij het gaan steunen de zieken op de voorvoet en haasten zich daarbij, zoeer dat ze bij elke stap voorover dreigen te vallen Ook tijdens slaap blijft het beven dan aanwezig, waarbij het bed zo kan meertillen, dat de zieke er wakker van wordt De patient moet in deze fase gevoerd worden, is niet meer in staat te schrijven, kauwt zeer moeizaam en het speeksel loopt uit de mond Vrijwel altijd is constipatie aanwezig Uiteindelijk verliest de patient het vermogen tot praten geheel en na sopor treedt de dood in Het is een ziekte van de oudere mens met onbekende oorzaak

Romberg beschreef drie eigen waarnemingen, waarbij alleen bij de eerste twee patienten werd ingegaan op de tremoren Alle vormen van therapeutische interventie bleven zonder resultaat De laatste patient die beschreven werd, was een 65-jarige man, die gedurende tien jaar aan tremoren ('Zitterkrampfe') leed, gepaard gaand met een neiging tot achteruitlopen De casus van Elliotson werd tenslotte gememoreerd, als voorbeeld van genezing door applicatie van 'ferrum-subcarbonicum'

In 1851 vulde Romberg nogmaals de symptomen aan met beschrijvingen van enkele patienten Hij maakte melding van twee patienten met de reeds genoemde constante neiging tot achteruitlopen Om vallen te voorkomen werd tijdens het lopen het hoofd sterk voorover gebogen gehouden De kracht bij het bewegen was in alle gevallen sterk verminderd, terwijl de ledematen, zo meldden de patienten, als lood aanvoelden Nieuw was de melding van Romberg over de etiologie Bij één patient scheen hem de oorzaak van reumatische aard te zijn, het betrof hier een persoon, die in 1813 in Maagdenburg door Kozakken van zijn kleren beroofd werd en die vervolgens enkele uren op de natte aarde had gelegen Een tweede patient had aan malaria ('Intermittens quartana') geleden, daarna ontwikkelde zich de ziekte van Parkinson Over emoties durfde Romberg zich niet uit te laten

' ob ein von Gram und Sorgen getrubtes Leben eine atologische Beziehung zur Paralysis agitans hat, muss dahingestellt bleiben' (p 373)

Bij één geval had Romberg vermindering van de symptomen waargenomen door het toedienen van warme baden en koude begietingen van de nek en rug, en met als medicatie driemaal daags ijzercarbonaat

In 1851 besprak See de ziekte van Parkinson als laatste onderdeel in

de reeks 'hysteric, névroses musculaires, convulsions, tics musculaires et tremblements' (See, 1851) Sée wees er als eerste op dat de ziekte van Parkinson door diverse auteurs met de 'chorea festinans' van Sauvages verward werd (bijvoorbeeld Good in Todds 'Cyclopaedia') Als symptomen van de ziekte van Parkinson noemde Sée gevoelens van zwakte gekoppeld aan een neiging tot tremor, hetzij in het hoofd, hetzij in armen of handen, verlies van het evenwicht tijdens het lopen, verlies van de macht over de benen, onrust en slik- en fonatieproblemen De tremor is tijdelijk door de wil te stoppen Er treedt incontinentie op en uiteindelijk sterft de patient door algehele uitputting, 'marasmus' Volgens Sée moest de ziekte van Parkinson als 'entité morbide' gescheiden worden van de gewone chorea, de tremor ten gevolge van 'uitgebreide contracturen' en de 'hysterische chorea'

In 1851 verscheen van de hand van E. Blasius een publicatie over de lichaamsstabiliteit en de zogenaamde stabiliteitsneurosen, waarvan de ziekte van Parkinson er één zou zijn Als meest voorkomende stabiliteitsneurose noemde Blasius het beven Verwant hiermee was het beven bij de 'paralysis agitans, Schüttellähmung' Hierbij ging het echter niet, zoals de naam zou doen vermoeden, om een verlamming, daar er van verzwakking van de spieren geen sprake was De tremor bij de ziekte van Parkinson zou tijdens de slaap verdwijnen Blasius vulde Marshall Hall aan, die als oorzaak van de ziekte van Parkinson emoties noemde met de opmerking dat ook verkoudheid een oorzaak zou kunnen zijn

Cramer (1852) beschreef 'een geval van paralysis agitans' met resultaten van autopsie Het betrof een patient die vanaf het twintigste levensjaar symptomen toonde en op 68-jarige leeftijd overleed Aanvankelijk begonnen hoofd, armen en handen te beven, later ook de benen De tremor was afwezig in rust en tijdens de slaap Zodra de patient bewoog, ontstonden 'schuddende bewegingen terwijl deze bevingen eerst weer na geruime tijd nalieten' (p. 145) Bij het lopen had de patient steun nodig en liep dan 'met wel is waar kleine, doch zeer schielijke schreden' (p. 145) De patient stotterde erg en vermeed conversatie Hulp met bewegen werd als volgt verleend

'Men had eene, eenigszins zonderlinge, wijze om het beven een oogenblik te doen bedaren, zoodat hij dan eenige beweging konde ten uitvoer brengen Zoo werden dan n l, door den hem oppassenden huisgenoot, beurtelings zijne beide armen en handen eenige tijd zoo schielijk mogelijk in een boog rondgeslingerd, waarop hij dan met dezen arm eenige beweging volvoeren kon, zonder dat het beven dadelijk tevoorschijn trad' (p. 145-146)

Ook schudden voor een gesprek en voor de maaltijd scheen te helpen de patient kon dan even praten of eten Bij het neuropathologisch onderzoek werden geen afwijkingen in de medulla oblongata, medulla

spinalis, pons en corpora quadrigemina gevonden

Leubuscher (1854, bij Ordenstein, 1868) beschreef bij een jonge vrouw algemene zwakte, tremor, vooral van gelaat, neiging tot voorovervallen en tekenen van hyperpathie. Bij autopsie bleek er een tumor in de pons gelokaliseerd te zijn.

Hasse (1855) vermeldde in zijn leerboek over speciele pathologie geen nieuwe waarnemingen. In verband met de tremor stelde Hasse

‘ auch ist das Zittern nicht beständig vorhanden, sondern stellt sich nur zuweilen ein, oft unerwartet bei intendirter Bewegung es tritt nicht immer in den nahmlichen Körpertheilen auf, sondern wandert von einer Stelle zur anderen. Anfangs kann das Zittern noch auf Augenblicke durch den Willenseinfluss unterbrochen werden, später ist diess nicht mehr möglich’ (par. 355)

Hasse meende dus dat de tremor vaak juist een intentietremor zou zijn, een merkwaardige opmerking, daar Parkinson nu juist de rusttremor, als kenmerkend opvatte. Mogelijk kan ook hier de slechte onderscheiding tussen multiple sclerose en de ziekte van Parkinson een rol gespeeld hebben. Hasse noemde als meest genoemde oorzaken verkoudheden en emoties en in sommige gevallen hysteric, ‘hoofdstuwingen’ en meningitis. De lokalisaties van de lesies in het zenuwstelsel waren volgens deze auteur de pons, de corpora quadrigemina en de daarbij liggende hersendelen. Therapeutisch was weinig bereikt, alleen van bepaalde baden was effect gemeld.

Copland gaf in 1858 de volgende definitie van de ziekte van Parkinson:

‘This disease is characterised by a tremulous agitation – a continued shaking, and by great weakness of one or more parts or members of the body’ (p. 17)

Copland noemde ook nog enkele synoniemen van de ziekte van Parkinson: *sclothyric festinans* (Sauvages), *synclonus ballismus* (Good), tremor (J. Frank), *tromos* (Swediaur). Zonder nadere bronnen te vermelden werden als voorlopers van Parkinson genoemd de auteurs Harscher, Diemberbroeck, Schelhammer en Hamberger. Zoals eerder opgemerkt konden Charcot en Vulpian in 1861 deze bronnen reeds niet meer verifiëren.

In het algemeen is alleen de ‘power of motion’ (p. 24) gedeeltelijk afgenomen. Copland beschouwde de ziekte als een incomplete verlamming. Hij noemde als prodromen gevoelens van zwakte in de ledematen, gevolgd door het ontstaan van de tremor, die zich meestal voor het eerst manifesteerde in het hoofd. Deze tremor zou vooral bij emoties en lichamelijke inspanningen verergeren. De tremor van het hoofd werd beschreven als een ja-knik beweging, met soms een rotoire component. De ziekte van Parkinson zou volgens Copland zowel als primaire ziekte voorkomen, alsmede in combinatie met andere

ziekten, waarbij de ziekte tijdens en ook na de begeleidend aandoening zou kunnen ontstaan. De ziekte van Parkinson zou meer voorkomen bij mannen, en daarbij vooral blonde patiënten van het sanguinische temperament treffen. In zeldzame gevallen komt het voor dat hysterie een vorm aanneemt, die sterk aan de ziekte van Parkinson doet denken. Ondanks het feit dat er geen post-mortem onderzoeken verricht waren, leek het Copland aannemelijk dat de medulla oblongata en de cervicale medulla spinalis de plaatsen zouden zijn waar de afwijking gelokaliseerd zou kunnen worden.

Lebert besteedde aan de beschrijving van de ziekte van Parkinson in zijn handboek uit 1859 één pagina, waarbij hij vrijwel geheel Hassé citeerde. Als zeldzame voorbeelden van genezende therapieën noemde Lebert de zwavelbaden van Canstatt, de koude begietingen van Romberg en het ijzerhydrocarbonaat van Elliotson.

Trousseau gaf in 1859 een klinische les in het 'Hôtel-Dieu' over de ziekte van Parkinson, waarbij hij deze ziekte indeelde bij de choreatische stoornissen (Trousseau, 1862). De seniele tremor moest niet met de tremor bij de ziekte van Parkinson verwisseld worden. De propulsie werd door Trousseau gerelateerd aan de verplaatsing van het zwaartepunt naar voren, ontstaan door de gebogen houding. Zonder hulp zou het voor de patiënten onmogelijk zijn van plaats te veranderen. Een stok bij het lopen is vaak niet voldoende, de hulp van iemand die voor de patiënt loopt, zodat op diens schouders gesteund kan worden, is vaak noodzakelijk. Trousseau maakte als eerste auteur een opmerking, mogelijk duidend op de rigiditeit:

'Je dois vous dire toutefois que l'affection nerveuse affecte toujours une forme paroxystique, et, après un accès qui peut durer de dix à quarante minutes et même davantage, il y a, non pas de la douleur, mais une fatigue musculaire identique avec une courbature qui serait le résultat d'un exercice violent' (p. 179).

Cohn (1860) publiceerde in het Wiener Medizinische Wochenschrift drie opeenvolgende artikelen over de ziekte van Parkinson. De artikelen waren gelardeerd met vele ex cathedra uitspraken.¹⁰

¹⁰ Over de betekenis van Cohns bijdrage aan het inzicht in de ziekte van Parkinson waren niet alle auteurs gelijkgestemd. Manschot (1904) besteedde in het geheel geen aandacht aan de publicaties van Cohn, maar legde de nadruk op de bijdrage van Charcot en diens promovendus Ordenstein. Hij meende dat de geschiedschrijving van de ziekte van Parkinson kan beginnen bij de klinische les van Charcot uit 1868. Mendel (1911) zag juist de bijdrage van Cohn als belangrijke mijlpaal en wees erop dat zijns inziens in de publicaties van Elliotson, Marshall Hall, Graves, Blasius, Sée, Romberg, maar ook bij Charcot en Vulpian de ziekte van Parkinson en multiple sclerose met elkaar verward waren. Cohn was volgens Mendel de eerste auteur die op het verschil van beide ziekten gewezen had, waarbij vooral de rusttremor en de intentietremor als demarcatiecriteria gehanteerd werden. Forster (1912) kwam weer in visie overeen met Manschot en gaf de eer aan Charcot en Ordenstein, zonder Cohn te noemen.

Cohn opende zijn uiteenzetting met de opmerking dat er toentertijd zo bijzonder weinig substantiele literatuur over de ziekte van Parkinson bestond, terwijl juist de neuropathologie, met haar streng natuurwetenschappelijke benadering, de weg vrijgemaakt had om helderheid in problemen rond een dergelijke ziekte te verschaffen. Cohn meende twee redenen te kunnen geven voor de geringe literatuur. Als eerste reden noemde hij dat hij zelf in een praktijk van acht jaar in een van de belangrijkste klinieken van Duitsland slechts zes gevallen van de ziekte van Parkinson had waargenomen. Een tweede reden was de ervaring dat vele, uiteenlopende lesies van hersenen en ruggemerg met diverse lokalisaties gemeld waren, zonder dat er duidelijk constante neuropathologische bevindingen waren. Bovendien was er melding gemaakt van vormen zonder macroscopische afwijkingen. Dat vormen van de ziekte van Parkinson, veroorzaakt door bepaalde metaalvergiftigingen, te genezen waren, vormde voor hem een argument voor de opvatting dat bij deze ziekte vermoedelijk geen sprake van 'eine tiefe Desorganisation der Hirnstruktur' (p. 275) als basis voor deze ziekte was. Cohn meldde in de gelegenheid geweest te zijn, niet alleen het gehele verloop van de ziekte te hebben kunnen volgen, maar ook door sectie inzicht te hebben verkregen in de materiele basis ervan. Daarbij deed Cohn een uitspraak over de mogelijkheid om via de symptomen, waargenomen tijdens de ziekte, haarscherp de anatomische lokalisatie van de ziekte te voorspellen. Helaas gaf Cohn geen voorbeeld van zijn these:

'Ja es waren in einzelnem Fallen die Erscheinungen in so prägnanter Weise während des Lebens in die Augen getreten, dass man schon lange vor dem Tode haarscharf die Localisation der anatomischen Grundlage zu fixieren vermochte' (p. 273)

De ziekte van Parkinson is in wezen een soort verlammingstoestand, 'eine lahmungsartige Schwäche. Niemals liegt ein Reizzustand, eine Action erhöhter Innervation zu Grunde, immer ist es eine Depressionserscheinung, eine Paralyse niederen Grades' (p. 289)

Vaak werd een tremor gezien in aanwezigheid van afname van hersenweefsel, van een 'hydrocephalus ex vacuo'. Wanneer de hersen-substantie zo veranderd was, werd het ook onmogelijk 'stroming' van perfect naar centraal en vice versa plaats te doen vinden. Cohn schetste hoe deze impulsgeleiding gedacht kon worden, daarbij voor een duidelijke ontologisch materialistische opvatting kiezend:

'Denken wir uns den Innervationsvorgang, wie man dies in neuester Zeit mit Recht behauptet hat, als eine wirklich materielle, an das Hin- und Herrollen von Nerven-Kügelchen und Zellen gebundene Thätigkeit, so muss begreiflicher Weise mit dem Schwund dieser Nervensubstanz auch der Strom ein bedeutend schwächerer werden' (p. 289)

De seniele processen in het zenuwstelsel zouden via het hier beschreven

mechanisme tot spierzwakte en tremor aanleiding geven Tremoren in het algemeen kunnen 'immateriele' oorzaken hebben, waarbij het pathologisch-anatomisch onderzoek geen afwijkingen laat zien, maar waarbij er wel van uitgegaan kan worden dat fijne structuren gestoord zullen zijn. De oorzaken omvatten typhus, malaria, acute exanthemen, uitputtend sexueel contact, uitputtende geestelijke arbeid, abnormaal gebruik van koffie, thee en spiritualien, langdurende slapeloosheid, epilepsie en neuralgieën. Materiele oorzaken van tremoren zijn de reeds genoemde atrofische hersenprocessen, ziekten van het ruggemerg, de veranderende hersenstructuur bij chronisch alcoholgebruik, apoplexie, verwekingen, tumoren en induraties Apoplexie geeft op zichzelf staand geen tremoren, maar alleen een slappe paralyse, daar de zenuwopsporing totaal vermeld is De omgevende zenuwelementen kunnen echter geprikkeld raken en zo de aanleiding zijn voor de tremor. Aangezien juist bij hersenverweking en induratielittekens tremoren gevonden worden, pleit dat eens te meer voor de opvatting dat de ziekte van Parkinson in wezen een verlamningsverschijnsel is en geen prikkelingsverschijnsel of convulsie

In het laatste deel van de serie publicaties ging Cohn verder in op de ziekte van Parkinson (p 305-308). Het is dit gedeelte dat voor de differentiele diagnose tussen de ziekte van Parkinson en multiple sclerose van belang is Bij de ziekte van Parkinson gaat het om een ziekte waarbij de wil geen invloed op de betrokken spieren kan uitoefenen. Er treedt een verlamming op, soms gepaard gaand met afgenomen sensibiliteit. Later in het verloop ontstaat incontinentie. Nu zijn er ook ziekten waarbij verlammingen met tremoren als symptomen optreden, zonder dat deze ziekten ziekte van Parkinson genoemd mogen worden. Hierbij is de relatie met hersenverweking algemeen bekend Deze tremor stopt pas bij volledige verlamming Een dergelijke hersenverweking vond Cohn in twee gevallen van 'multiloculaire induraties' van de medulla oblongata en de medulla spinalis De tremor was hierbij een later optredende complicatie van de parese, en was alleen aanwezig bij geïntendeerde bewegingen, nooit in rust of tijdens de slaap Ook de tremoren van de tong en het stotteren, vroeger 'Monomanie de grandeur' genoemd, gingen gepaard met materiele afwijkingen van de cortex cerebri Dit zou 'symptomatische paralysis agitans' genoemd kunnen worden Bij de werkelijke ziekte van Parkinson gaat het om een vrijwel continue tremor, ook gedurende rust, gepaard met de niet te remmen neiging voor- of achterwaarts te gaan

Tenslotte noemde Cohn twee voorbeelden van de ziekte, waarbij sectie had plaatsgevonden.

'Der eine dieser Falle war ein so zu sagen cerebraler und erregt grade deshalb ein besonderes Interesse, weil er Veranlassung zu einem bemerkenswerthen anschaulichen Vergleich mit dem zweiten

gibt, der seine Wurzel in einer Erkrankung des Cervicaltheils des Rückenmarks hat' (p. 308).

Samenvattend lijkt het grote belang van Cohns artikelen niet te liggen in de onduidelijke relatie die er gelegd wordt tussen de ziekte van Parkinson en de bevindingen bij autopsie, maar in de scheiding die getrokken werd op symptomatische en neuropathologische gronden tussen de ziekte van Parkinson en de 'multiloculaire induraties' in het centrale zenuwstelsel, waarmee vrijwel zeker multiple sclerose bedoeld zal zijn

De monografie van Cohn werd door Charcot en Vulpian (1861a) wel genoemd, de auteurs hadden echter geen kans gezien het werk van Cohn in te zien. Naar aanleiding van een casus uit de kliniek van Oppolzer¹¹ publiceerden deze auteurs in 1861 en 1862 een drietal artikelen over 'paralytic agitante' in de *Gazette Hebdomadaire*¹²

Gezien het grote belang van de publicaties van Charcot en Vulpian en de opvatting van vele tijdgenoten dat het hier om een nieuwe aanzet tot verwerving van inzicht in de aard en het wezen van de ziekte van Parkinson ging, is het zinvol deze bijdragen integraal te bespreken.

Charcot en Vulpian (1861a) openen hun studie met een citaat uit Todd. Het was geen letterlijke vertaling, meer een soort uittreksel van het hoofdstuk 'History' van Parkinsons hand. Op de vertaling die beide auteurs gaven, steunde volgens Manschot (1904) het merendeel van de latere schrijvers.

Het is volgens Charcot en Vulpian onbetwistbaar dat Parkinson voor het eerst een heldere scheiding aanbracht tussen de ziekte van Parkinson en ziekten als chorea en de diverse tremorvormen die door intoxicaties veroorzaakt zouden worden. Voorheen werd door auteurs te veel nadruk gelegd op het een of andere symptoom, zoals bijvoorbeeld door Sauvages en Sagar, die de neiging om snel te lopen benadrukten. Dit is echter wel een symptoom dat vaak de ziekte van Parkinson begeleidt, maar het is in geen geval een pathognomonisch

¹¹ Deze casus was beschreven door Stoffella en in Frankrijk geïntroduceerd door Spielmann

¹² Deze bijdrage werd later samen met de klinische lessen van Charcot in dezelfde tijd opgevat als toonaangevend op het gebied van de ziekte van Parkinson. In het door Alquier (1903) gepubliceerde artikel merkte deze auteur over het werk van Charcot en Vulpian op: 'Le travail de Charcot et Vulpian et les leçons de Charcot réferment presque la totalité de nos connaissances sur la symptomatologie de la maladie de Parkinson' (p. 685). Het jaar 1862 werd ook door Lereboullet en Bussard (1886) genoemd als een historische caesuur in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson. Veel promovendi uit de Salpêtrière werkten aanwijzingen van Charcot uit en spraken over de meester in superlatieven. Leroux (1880) sprak van 'le savant professeur de la Salpêtrière'. Louis (1862) promoveerde in Straatsburg op 'De la tremulance paralytique progressive', waarbij hij over de artikelen in de *Gazette Hebdomadaire* opmerkte: 'C'est à cette source, nous répetons, que nous avons largement puisé pour nous éclairer dans notre travail' (p. 7)

symptoom Ondanks het feit dat de 'scelotyrbé festinans' en de ziekte van Parkinson vele punten van overeenkomst vertonen, werden ze als twee gescheiden nosologische eenheden, weliswaar náást elkaar, door Charcot en Vulpián gegroepeerd onder de categorie 'musculations irrésistibles' (p 766) Nieuwe observaties waren sinds Parkinson zeldzaam

De observatie uit de kliniek van Oppolzer werd vervolgens beschreven als voorbeeld van een casus, waarbij zowel symptomen als neuropathologische bevindingen genoemd waren Het betrof een 72-jarige man met een heftige tremor, die zich voor het eerst manifesteerde tijdens de beschieting van Wenen in 1848 De tremor was steeds heftiger geworden, kwam aanvankelijk alleen in de armen voor, later echter ook in de benen Zelfs tijdens rust was deze tremor storend Bij het staan was er een sterke neiging voorover te vallen De zintuigen en het intellect werden gaandeweg slechter Thee-, koffie- en alcoholgebruik verergerden de tremor

Na vijf weken kreeg de patiënt plotseling een aanval van heftige duizeligheid en bemerkte hij dat het onmogelijk was geworden uit een stoel op te staan Slechts met de grootste moeite gedurende zeer korte momenten was het mogelijk te wandelen De spraak werd onverstaanbaar De patiënt was zeer mager, had een met schilfers bedekte huid, zweette met name in het gezicht sterk en had een lage huidtemperatuur Behalve de zeer sterke tremor waren er ook contracturen

'Les muscles atteints de tremblement sont en même temps le siège de contractures, principalement les muscles du cou et des épaules' (p 767)

De pupillen waren verwijd, maar reageerden normaal op licht De mond kon niet geheel gesloten worden en het speeksel droop uit de mondhoeken De sensibiteit was niet veranderd De patiënt had vaak last van aanvallen van duizeligheid en soms van hoofdpijn De gelaatsuitdrukking was onverschillig Voorgescreven werd ijzercarbonaat De patiënt stierf tenslotte aan een pneumonie

Bij autopsie kwamen verschillende afwijkingen aan het licht tuberculeuze cavernen in de longen, hepatitisatie van een onderste longkwab, gedilateerde hartventrikels en gestenoseerde aortakleppen met stolsels Bij hersensectie bleek het volgende een verdikte en adherente dura mater met serieuze exudaten, die ook in de arachnoidea aangetroffen werden De cerebrale windingen waren smal, de corticale substantie was bleekbruin, de medullaire substantie was bleek, met multiple vaatinjecties In de ventrikels was veel vocht en het ependym was in de achterhoorns korrelig In de 'couche optique du côté droit on trouve un kyste apoplectique du volume d'un petit haricot' (p 767) Deze cyste was gepigmenteerd De pons en het verlengde merg waren sterk geïndureerd Microscopisch bleek dit bindweefselproliferatie In

het ruggemerg vond men bindweefsel, 'aux stries opaques observées dans les cordons latéraux de la moelle, elle dépendent de la présence de tissu conjonctif en voie de développement' (p. 767). Als belangrijkste symptoom noemden Charcot en Vulpian (1861^b) de tremor, soms in de ledematen, soms in het hoofd. Hiermee begint de ziekte veelal Meestal ontwikkelt de tremor zich eerst eenzijdig.

Er werden voorbeelden gegeven van Hillairet, die een patient beschreef waarbij de bovenste extremiteiten allereerst aangedaan waren; en van Toulmouche, die een patiënt had met trillende benen. Het hoofd beweegt meestal van links naar rechts, soms echter ook complexer met een voor-achterwaartse component. 'En général, l'agitation est plus marquée dans la station verticale qu'elle ne l'est dans l'attitude assise' (p. 817). De wil kan de tremor tijdelijk onderdrukken. Emoties van uiteenlopende aard kunnen de tremor verergeren. Over de afwezigheid van de tremor in de slaap bestonden meningsverschillen. Terwijl sommigen stelden dat de tremor stopt, hebben anderen, waaronder Parkinson en Blasius, ook tijdens de slaap de tremor waargenomen. Volgens Charcot en Vulpian hing dit samen met het feit dat de tremor alleen tijdens diepe slaap verdwijnt. Vervolgens classificeerden de auteurs 'symptômes accessoires', waaronder intacte spierirritabiliteit, intacte sensibiliteit, soms werden pijnen in de aangedane ledematen beschreven. De in enkele gevallen gemelde verminderde pijn- en temperatuurzin en hyperesthesie vormen uitzonderingen. Terwijl afgenomen kracht in de aangedane ledematen relatief frequent voorkomt, zijn contracturen en gevoelens van stijfheid zeldzaam. Evenzo komen 'epileptiforme' accessen en hemiplegiën weinig voor. Bij het lopen blijkt er propulsie te zijn, het lichaam is voorovergebogen, zodat de patiënt als het ware zijn zwaartepunt naar voren verplaatst heeft. Hierdoor wordt het snelle gaan noodzakelijk. R. J. Graves had melding gemaakt van een casus met retro pulsie, 'tendance à la rétrocession'. De propulsie is echter duidelijk een symptoom, behorend bij gevorderde gevallen en komt in het begin van de ziekte dan ook niet voor, bovendien is het symptoom niet obligaat.

In het begin van de ziekte blijven de psychische functies behouden, pas later vindt een afname daarvan plaats. Aanvankelijk is er een 'obstipatie van het opium type', terwijl later incontinentie voor faeces en voor urine optreedt. De ziekte van Parkinson is een progressieve ziekte met een fataal einde, haar beloop varieert van tien tot zelfs vijftien jaar. Prodromale verschijnselen komen weinig voor, meestal is de tremor het eerste symptoom, maar bij één patient was er een lange periode (voorafgaand aan het manifest worden van de tremor) van duizeligheid.

Er kunnen als oorzaak twee soorten factoren aangewezen worden, zo vervolgen Charcot en Vulpian (1862) hun betoog in het laatste deel van de serie artikelen: koude, gecombineerd met vocht en schokken van

het zenuwstelsel, zoals bij heftige en plotselinge emoties

'Deux ordres d'agents paraissent devoir figurer au premier rang, dans l'étiologie de la paralysie agitante. c'est d'une part, l'influence du froid et de l'humidité combinés, et d'autre part, celle de l'ébranlement du système nerveux que déterminent les émotions à la fois violentes et soudaines' (p. 54).

Het bestaan van twee soorten oorzaken werd vervolgens aannemelijk gemaakt door enkele casus te beschrijven, waarbij de (vochtige) koude of de emoties op het eerste gezicht inderdaad een oorzakelijke factor zouden kunnen zijn. Beide oorzaken zijn volgens de auteurs vaak binnen de literatuur ter sprake gebracht. Soms hadden de zieken gedurende lange tijd op een vochtige plaats geleefd, zoals Canstatt berichtte, soms ook was het contact met vochtige koude slechts van voorbijgaande aard. Het meest duidelijk in het laatste geval zijn die voorbeelden, waarbij de ziekte ontstaat tijdens, of direct na het optreden van de oorzaak. Ter illustratie memoreerden de auteurs een casus besproken door Gull (een persoonlijke communicatie) en de beschreven casus van Romberg.

In het eerste geval ging het om een 45-jarige, goed uitziende man, die in oktober, tijdens koud weer, een lange tijd doornat in een café zat. Die nacht sloep de man op de brug van een stoomboot. De volgende ochtend was het lopen moeilijk, want de ledematen waren stijf. Na vier dagen begon zijn rechter hand te trillen, zodat schrijven onmogelijk was. Tenslotte trilde de gehele rechter arm. Binnen acht maanden trilde ook het gehele rechter been. Na een periode van vier maanden werd ook de linkerzijde aangedaan, eerst de arm, later het been. Uiteindelijk trilde zijn gehele lichaam.

Bij de casus van Romberg, betrekking hebbend op een man die in 1813 door Kozakken van zijn kleren beroofd werd, was het volgens Charcot en Vulpian moeilijk om één oorzaak aan te wijzen. Hier konden immers zowel de vochtige koude, als de heftige emoties oorzaak zijn.

Als voorbeeld van de ziekte van Parkinson veroorzaakt door heftige emoties, fungeerde het voorbeeld dat R. J. Graves gegeven had. Het betrof hier een jonge vrouw van 25 jaar, die in een huis sloep waar vele lieden uit lagere klassen (onder invloed verkerend) aanwezig waren. Men wilde haar bang maken en spande een laken in de donkere tuin uit, zodat het op een onthoofd persoon leek. Toen het meisje in bed ging liggen, keek ze toevallig naar buiten, zag het verschijnsel, waardoor ze enorm schrok en flauw viel. De angst verwarde haar zenuwstelsel volkomen. Ze kreeg last van heftige duizelingen, verloor eenzijdig de macht over haar ledematen, en moest drie maanden in bed blijven. Later verminderde de hemiplegie, maar na zeven jaar was deze verlamming nog niet geheel verdwenen. Tijdens deze periode ontstond ook een nieuw symptoom, een amaurosis aan beide ogen, waarvan slechts één oog zich herstelde. 'A présent elle offre un spécimen remarquable de

paralysie agitante' (p 54) (De casus lijkt op het eerste gezicht niet specifiek voor de ziekte van Parkinson Overwogen zou moeten worden in hoeverre hier van een conversieverlamming met een blindheid op basis van een hysterische karakterstructuur of van multiple sclerose sprake zou kunnen zijn)

Naast deze twee duidelijke soorten oorzaken worden er ook wel andere oorzakelijke verbanden genoemd Allereerst zou de oudere leeftijd predisponeren, hoewel er ook jeugdige mensen zijn die aan de ziekte van Parkinson lijden De relaties die gelegd zijn met constitutionele ziekten, zoals chronische reumatische aandoeningen, zijn niet geheel evident De aanwezigheid van vage pijnen bij patienten met de ziekte van Parkinson, gelijkend op reumatische pijnen, en de invloed van vochtige koude, lijken niet voldoende om te besluiten dat de reumatische diathese leidt tot de ziekte van Parkinson

Charcot en Vulpian bespraken vervolgens de vigerende therapieën, en voegden uit eigen observaties toe dat ook het geven van ergotamine, gecombineerd met ijzercarbonaat geen enkel effect had

Bij het bespreken van de neuropathologie wezen de auteurs erop, dat de bevindingen van Parkinson en Oppolzer met elkaar in overeenstemming waren Ook was melding gemaakt van 'sclerotische induraties' in het ruggemerg en bij dezelfde patient ook in de 'protuberance annulaire' (Lebert) In de pons en het verlengde merg waren door verschillende onderzoekers verwekingen, degeneratie en vasculaire dilataties gemeld Terwijl dus de aard van het pathologische proces verschilt, is er bij enkele auteurs wel overeenstemming wat de plaats betreft Anderen maken echter melding van compleet negatieve bevindingen bij autopsie, zoals bijvoorbeeld Canstatt

Al met al is het moeilijk een definitie van de ziekte van Parkinson te geven, waarin naast de symptomen ook etiologische momenten en neuropathologische resultaten opgenomen zijn Veel aandacht is gegeven aan het exact beschrijven van de symptomen De definitie, zoals die geformuleerd zou kunnen worden, dient dan ook hierop gebaseerd te zijn

'Ainsi tremblement rythmique, continu, à marche progressive, et auquel vient fréquemment s'adjoindre une tendance plus ou moins marquée à la propulsion, tels sont les seuls éléments qui, dans l'état actuel de la science, nous paraissent devoir constituer la définition de l'affection décrite sous le nom de paralysie agitante' (p 56)

Als aandoeningen die betrokken moesten worden in de differentiele diagnose van de ziekte van Parkinson, noemden Charcot en Vulpian de seniele tremor (deze tremor is vaak minder intens dan de tremor bij de ziekte van Parkinson), de tremoren op basis van intoxicaties (bijvoorbeeld kwik, waarbij de tremor heftiger is en gepaard gaat met bijverschijnselen), en de bewegingen bij choreatische ziekten De ziekte

van Parkinson moet echter niet, zoals wel eens gedaan is, opgevat worden als een soort chorea. Charcot en Vulpian besloten hun studie met enkele overwegingen in verband met de pathofysiologie van de ziekte van Parkinson en tremoren in het algemeen. Er werd onder andere een experiment beschreven waarbij een door nicotine geïnduceerde tremor bij een kikker na verwijderen van het gedeelte van het centrale zenuwstelsel analoog aan de medulla oblongata verdween, terwijl dit niet het geval was bij verwijderen van meer rostraal gelegen delen. Medulla oblongata (en pons) zouden de structuren zijn die mogelijk bij de ziekte van Parkinson de tremor deden ontstaan.

In 1862 promoveerde Louis op een studie over de 'trémulance paralytique'. Hij zag zichzelf slechts als vertolker van de ideeën van zijn leermeester Schutzenberger en van figuren van het eerste uur als Charcot en Vulpian. De publicaties van Charcot en Vulpian werd door Louis als het tot dan enige complete overzicht in de Franse taal van de ziekte van Parkinson gezien. De definitie die hij gaf, was dan ook die van Charcot en Vulpian. Louis was wel een voorstander van een ander synoniem, namelijk 'trémulance paralytique', daar de tremor op de eerste plaats en de paralyse op de tweede plaats kwam. Louis volgde de visie van Charcot en Vulpian geheel voor zover het de verschillen tussen 'scelotyrbé festinans' en 'paralysie agitante' betrof en ook in verband met de oorzaken en differentiele diagnose. De auteur vroeg zich af of de ziekte van myopathische of van neuropathische aard was. Hij voerde twee argumenten voor een 'neuropathie' aan. Allereerst komen er soms gelateraliseerde vormen van de ziekte van Parkinson voor. Ten tweede verdwijnt de tremor tijdens de slaap, hetgeen zou samenhangen met het feit dat dan ook de neurotonus afgenomen is. Louis meende dat het onmogelijk was om vast te stellen of de aandoening van centrale of van perifere aard was. Dit hing samen met de totale onwetenschap op het gebied van de neuropathologie.

Handfield Jones (1864) meende dat er twee vormen van ziekte schuilgingen onder de verzamelnaam ziekte van Parkinson: een vorm voornamelijk voorkomend bij ouderen op basis van organische atrofische veranderingen van delen van het zenuwstelsel, en een tweede vorm die vooral bij jongeren gevonden kon worden. Deze zou beter therapeutisch benaderbaar zijn en zou niet op organische veranderingen gebaseerd zijn. Dit demonstreerde hij aan de hand van een selectie van waarnemingen van voorgangers. Als voorbeelden van de eerste vorm maakte Jones gebruik van de beschreven casus van Oppolzer, waarbij een apoplectische cyste in de rechter thalamus opticus werd gevonden met induraties van de pons en de medulla oblongata en van een casus van Cohn en Skoda, die bij een vrouw van 34 jaar induraties in pons en medulla oblongata gevonden hadden, en een opvallende stijfheid van het weefsel van het ruggemerg en de tractus optici opmerkten.

Als voorbeelden van de tweede vorm noemde Jones allereerst een melding van Reynolds. Het betrof een man van 57 jaar, met als klachten duizeligheid en een paralytische tremor in de rechter bovenarm. De sensibiliteit was ongestoord. De therapie bestond uit vijf toedieningen van een '120-link Pulvermachers chain',¹³ waarna de tremor verdween, terwijl na een maand ook de spierkracht weer vrijwel hersteld was. Ook de casus van R. J. Graves van de 25-jarige vrouw met paralyse en amaurosis werd als voorbeeld aangehaald. Vervolgens beschreef Jones drie gevallen uit de eigen praktijk, waarbij de eerste twee volkomen specifiek waren. De beschrijvingen zijn te summier om conclusies te trekken. Bij de derde patiënt ging het om een 47-jarige man met klachten van tremoren in de rechter arm, met behoud van spierkracht. Behalve de arm was ook de musculus pectoralis aan de rechterkant aangedaan. Alleen bij rusten verdwenen de tremoren. Ook in de benen was een lichte tremor te bespeuren, als ook een zwakte van de spieren en stijfheid rond de knieën. In de hand werden soms prikkelingen gevoeld, maar er was geen sprake van dove gevoelens. Er ontstonden vreemde oogbewegingen: 'When first attacked his eyes were always 'winking'' (p. 266). Terwijl gezicht en gehoor onaangedaan waren op het moment van deze beschrijving, waren er eerder niet alleen problemen met het zien, maar ook met het spreken en met het geheugen geweest. De patiënt had veel last van nachtzweeten. De aandoening was al gedurende twee jaar ernstig van aard. De behandeling bestond uit strychnine, ijzer, ether en faradisatie van de arm. Vooral de electriciteit deed geen goed, en Jones verving dit door Hyoscyamusdruppels, met gunstig resultaat.

De voorbeelden die Jones gaf, vormden zijns inziens een ondersteuning voor zijn mening dat er een functionele zenuwaandoening bestond, die erg op de ziekte van Parkinson lijkt. De ziekte van Parkinson zou niet veel verschillen van chorea. Daar elektrische stroom en strychnine geen genezing teweegbrachten, meende Jones dat de aard van de ziekte dan vermoedelijk zou samenhangen met een verhoogde excitabiliteit van het zenuwstelsel. Zo zouden de slechte therapeutische resultaten met de tonica verklaard kunnen worden. Het lijkt dus aangewezen bij de ziekte van Parkinson sederende middelen voor te schrijven. Jones suggereerde dat het in principe mogelijk is, dat lichte vormen later over gaan in de ernstiger vorm, met organische afwijkingen. Het beste medicament zou ijzer zijn. Ook bij ver voortgeschreden gevallen met weinig hoop op genezing zou Jones een behandeling instellen. Hij

¹³ De ketting van de heer J. L. Pulvermacher, afkomstig uit Wenen, bestond uit houten kralen omwikkeld met messing en zink. De ketting werd op de huid gedragen en werd gedoopt in een geleidende vloeistof, zoals azijn. Deze 'chaines hydro-electriques' zouden therapeutisch werkzaam zijn bij uiteenlopende aandoeningen, zoals verlammingen en reuma (by Pulvermacher, 1856, met dank aan Prof. Dr. D. de Moulin).

suggererde dat dan 'hydr bichlorid in tr. cinchon with ol morrh , and sulphuret of potassium baths' (p. 269), een zinvolle therapie is

Topinard (1866) beschreef de ziekte van Parkinson als een zeldzame ziekte, met als synoniemen chorea festinans (Sauvages) en chorea procursiva (Bernt).

Hij maakte melding van een nieuw, door hem gesignaleerd symptoom bij deze ziekte, namelijk glucosurie Het ging om een patient van 62 jaar, die vaak blootgesteld was aan grote klimaatwisselingen en snel vermoeid raakte Naast propulsie kwamen visusstoornissen, glucosurie en satyriasis voor. Aansluitend op deze symptomen ontwikkelde zich een tremor van de armen, en na vier jaar een lichte articulatiestoornis. De spierkracht, de sensibiteit en de intellectuele capaciteiten bleven ongestoord. Topinard geloofde niet de diagnose ziekte van Parkinson verder te moeten bewijzen Ondanks het feit dat sommige symptomen niet pathognomonisch zijn, zoals de propulsie, is de ziekte al op het eerste gezicht te herkennen

'Mais je ne crains pas de les déclarer tellement pathognomoniques, qu'il suffit de les remarquer d'un côté à l'autre de la rue sur un individu pour diagnostiquer immédiatement et sans l'arrêter une paralysie agitante' (p 82).

Het neuropathologisch substraat van de ziekte van Parkinson werd door Topinard vermoed in de nabijheid van de vierde ventrikel

2 3 2 *Samenvatting 1817-1867*

De tweede periode in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson, begrensd door Parkinsons essay uit 1817 en eindigend vóór de invloedrijke klinische les van Charcot van 1868 en de onder diens leiding bewerkte dissertatie van Ordenstein, is een periode geweest, waarin de ziekte van Parkinson relatief onbekend was en niet onderscheiden werd van multiple sclerose, chorea, seniele tremoren, tremoren veroorzaakt door kwik en andere neurologische beelden De symptomen verkregen in deze periode de meeste aandacht, waarbij het werk van Parkinson zelf en de beschrijvingen van Charcot en Vulpian met kop en schouders boven die van de overige auteurs uitstaken. Charcot en Vulpian waren ook de eerste auteurs die via dierexperimenteel werk inzicht in de pathogenese van de ziekte van Parkinson trachtten te krijgen In het artikel van Jones (1864) werd voor het eerst melding gemaakt van therapie met Hyoscyamusdruppels.



Moritz Heinrich Romberg (1795-1873). Romberg was auteur van het eerste systematische neurologische leerboek. Hij beschreef als eerste het verschijnsel van de retropulsie bij twee patiënten met de ziekte van Parkinson.

Uit: L. C. McHenry, Garrison's history of neurology, 1969, Courtesy of Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois.



Jean Martin Charcot (1825-1893).

In 1868 begint in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson een nieuwe periode, die voor een analyse van de genese van het neuropathologisch denken van groot belang is. Aangezien er nog geen algemeen geaccepteerde verklaring van de ziekte van Parkinson gevonden was, lanceerden diverse auteurs eigen pathogenetische modellen.

De in 1868 gepubliceerde dissertatie van Ordenstein, en de bekende vijftiende klinische les van Charcot, gehouden in 1868, openden deze derde periode. Ordenstein promoveerde bij Charcot, en werkte enkele ideeën van hem in zijn proefschrift nader uit. Charcot (1868, in Bournville, 1886) merkte over het belang van deze dissertatie en zijn eigen aandeel erin op:

‘La ligne de démarcation entre ces deux maladies a été indiquée par moi, si je ne me trompe, pour la première fois, dans la thèse de M. Ordenstein. Il importe donc d’établir un parallèle entre ces deux affections, en les comparant l’une à l’autre sous le triple rapport des symptômes, des causes et des lésions’ (p. 161).

Vandaar dat de klinische les van Charcot en de dissertatie van Ordenstein als een historische eenheid opgevat kunnen worden, terwijl zij de opening van een nieuwe periode vormden, waarin de multiple sclerose en de ziekte van Parkinson van elkaar onderscheiden werden.

2.4.1 De dissertatie van Ordenstein (1868)

Ordenstein (1868) sloot aan bij de visie van Charcot en Vulpian dat de ziekte die beschreven was onder de naam ‘scelotyrbé festinans’, als een afzonderlijke nosologische eenheid diende te worden opgevat. Deze ziekte vatte hij op als ‘une sorte de chorée’ (p. 6), daar de beschrijving van ‘scelotyrbé festinans’ niet de tremor omvatte. De ‘paralysie agitante’ had echter volgens Ordenstein maar matige belangstelling gekregen sinds de heldere uiteenzettingen van Parkinson: ‘Toutefois, il faut le dire, la maladie nouvelle n’éveilla que médiocrement l’intérêt des médecins français et étrangers’ (p. 6). Voor Ordenstein was de ziekte van Parkinson een neurose, gekenmerkt door een continu aanwezige tremor, met de neiging tot generaliseren, leidend tot een incomplete verlamming, langzaam progressief in verloop, en eindigend met de dood. Prodromale verschijnselen zijn specifiek. Ook kan de ziekte plotseling debuten, bijvoorbeeld na hevige schrik. De tremor van de angst blijft dan bestaan. De sensibiliteit blijft altijd intact. De scherpe, lancinerende pijnen, gemeld door Romberg, werden door Ordenstein nooit vernomen. Intelligentie en geheugen bleven tot de dood intact.

Aan het einde hadden sommige patienten een constipatie van het 'opium type' Behalve het belangrijke werk van Charcot en Vulpian kunnen in Frankrijk genoemd worden de auteurs Trousseau, Toulmouche, Hillaret, Louis, Sée, Axenfeld en Topinard; in Engeland Elliotsen, Marshall Hall, Stokes, Graves en Todd, en in Duitsland Romberg, Hasse en Oppolzer.

In navolging van de opvattingen van Vulpian in een serie klinische lessen wilde ook Ordenstein de pathogenese van de tremor verklaard zien door de verstoring van de normale, constant aanwezige excitatie vanuit centraal naar perifer. Dit was de reden dat de ziekte van Parkinson gerangschikt diende te worden onder de groep der paralyzen en niet opgevat mocht worden als convulsie. Het zou nooit om een verhoogde excitatie gaan. Dit werd door Ordenstein als volgt gemotiveerd

'A voir un malade affecté de paralyse agitante, personne ne voudrait attribuer comme cause à ces oscillations perpétuelles une innervation plus intense au lieu d'une interruption perpétuelle du courant innervateur normal Qui ne voit pas dans le tremblement du vieillard une diminution de l'action nerveuse?' (p. 19)

Vandaar dat bij een totale hemiplegie de tremor stopt, omdat dan immers de gehele motorische innervatie weggevallen is. Neuropathologische gegevens zijn van dien aard, dat een constante relatie tussen symptoom en lesie niet gevonden is. Ordenstein verrichtte drie autopsieën. Bij de eerste autopsie werd slechts een lichte afwijking in consistentie van het zenuwweefsel gevonden, in het tweede geval een verweking van de pedunculi cerebri, enkele lacunes in de pons en lesies van medulla oblongata, terwijl de derde autopsie volledig negatief was. De gevolgtrekking van Ordenstein was dan ook:

'Nous concluons de tous ces faits que la vraie lésion est encore à trouver, que celles qui ont été constatées jusqu'à présent sont de nature fortuite et nullement l'expression anatomique de la maladie en question' (p. 23).

Bij andere gevallen vond men soms tumoren, die tijdens het leven aanleiding gaven tot parkinsonisme, of een beeld gelijkend op multiple sclerose veroorzaakt hadden

De beschouwing die Ordenstein wijdde aan de etiologie sloot geheel aan op de indeling van Charcot en Vulpian. Het was een ziekte van de oudere mens, geen enkel geval van erfelijkheid is bewezen, koude en vooral vochtige koude, naast heftige emoties waren de meest voor de hand liggende oorzakelijke momenten. De differentiele diagnose is niet erg moeilijk, indien op de volgende vier aspecten de aandacht gericht zou worden. Ten eerste de periode waarin de tremor zich doet kennen, ten tweede het beloop en de intensiteit van de tremor, ten derde de duurzaamheid van de tremor, waarbij het geen invloed heeft welke

bewegingen de ziekte maakt en ten vierde de oorzaak. De tremor is vrijwel altijd het eerste symptoom. Alleen al daardoor is het onderscheid met hemiplegie mogelijk. Maar ook bij de multiple sclerose is dit gegeven van belang, daar Ordenstein de aandacht vestigde op het feit dat hier tremor nooit het eerste symptoom vormt. Indien later in het verloop als symptoom de karakteristieke deformatie van de handen en de afwijkende houding optreden, is vergissen niet meer mogelijk. Het is echter wel een feit, dat de symptomen van de multiple sclerose en die van de ziekte van Parkinson sterk op elkaar lijken.

'Les symptômes de la paralysie agitante présentent encore une grande ressemblance avec ceux de la sclérose en plaques généralisée' (p. 29)

In het tweede hoofdstuk van de dissertatie ging Ordenstein dieper op de multiple sclerose in. Aangezien de pathografie van de ziekte nog niet volledig bekend was, richtte de auteur zich op een gedetailleerde beschrijving van de symptomen. Tot het beklemtonen van de verschillen tussen de beide ziektebeelden kwam Ordenstein niet.

Op verschillende plaatsen legde hij de nadruk op het feit dat de ziekte van Parkinson een functionele afwijking is, terwijl bij multiple sclerose steeds een anatomische basis aanwezig is (p. 24, p. 49). Evenals voor de ziekte van Parkinson beschreef Ordenstein ook in verband met multiple sclerose, de literatuur, de pathologische anatomie en hij besprak uitgebreid de symptomen. Tot een expliciete vergelijking tussen de ziekte van Parkinson en multiple sclerose kwam Ordenstein echter niet.

2.4.1.1. *Charcots vijftiende klinische les (1868)*

In de serie klinische lessen die Charcot voor de artsen van zijn kliniek de Salpêtrière te Parijs hield, was de vijftiende les geheel gewijd aan de ziekte van Parkinson (Bourneville, 1886). De systematiek van de tremoren was één van de pijlers waarop Charcot de differentiele diagnose grondvestte tussen multiple sclerose en de ziekte van Parkinson, voorheen twee ziektebeelden die niet los van elkaar beschreven werden. De differentiele diagnose tussen multiple sclerose en de ziekte van Parkinson is in 1868 in zijn klinische les uitgewerkt. Over het verschil tussen de beide tremorvormen vinden we bij Charcot

'La distinction que je m'efforce de faire ressortir auprès de vous est, à mon avis, de la plus haute importance dans l'histoire des maladies chroniques du système nerveux qui s'accompagnent de tremblement' (p. 157).

Volgens noemde ook Charcot de tremorindeling van Van Swieten in de 'tremor coactus' en de 'tremor a debilitate', evenals de indeling die

Galenus maakte in 'τρεμος', 'c'est le tremblement paralytique' en 'παλμος', 'c'est le tremblement clonique, spasmodique, convulsif' (p 159)

Charcot was diep overtuigd van het belang om tot een hernieuwde afbakening tussen beide tremorvormen te komen voor de demarcatie tussen de ziekte van Parkinson en multiple sclerose

' la paralysie agitante et la sclérose en plaques disséminées, sont restées jusqu'à ce jour confondues sous une même rubrique, bien qu'elles soient, à tous égards, parfaitement indépendantes l'une de l'autre' (p 159)

Terwijl de ritmische trillingen van de ledematen bij de ziekte van Parkinson vrijwel continu aanwezig zijn, is de tremor bij patienten met multiple sclerose alleen aanwezig bij willekeurige bewegingen Dit kenmerk was voor Charcot voldoende om te stellen dat er tussen beide aandoeningen een duidelijke scheidslijn te trekken is Daarnaast noemde Charcot ook nog de nystagmus, wel voorkomend bij multiple sclerose, maar nooit bij de ziekte van Parkinson De ziekte van Parkinson was volgens Charcot een neurose, daar er (nog) geen bypassende pathologisch anatomische lesie was gevonden 'La paralysie agitante ne reconnaît aucune lésion matérielle déterminée' (p 162)

De ziekte debuteert meestal tussen veertig en vijftig jaar, zonder een absolute grens Het zou echter te ver voeren om van een sniele ziekte te spreken Oorzaken blijven meestal onbekend Charcot noemde ook hier twee soorten mogelijkheden, vochtige koude en heftige emoties ('le froid humide, les émotions morales vives') Dat dergelijke verklaringen a posteriori soms moeilijkheden zouden kunnen opleveren, illustreerde Charcot met een verwijzing naar een casus uit 1813, besproken door Romberg Zowel vochtige koude als heftige emoties speelden hierbij immers een rol Een andere oorzaak door Charcot gesuggereerd was de irritatie van perifere zenuwen ten gevolge van kwetsuren De vraag naar de erfelijke predispositie kon nog niet beantwoord worden, vanwege te weinig gegevens Het meest saillante symptoom was voor Charcot de rusttremor

'Les symptômes de la paralysie agitante n'ont pas tous une égale valeur Le plus saillant consiste dans un tremblement existant même au repos, d'abord limité à un membre, puis se généralisant peu à peu, tout en respectant cependant la tête' (p 162, 163)

Wat de redenen waren die Charcot tot deze visie brachten en welke criteria hij hanteerde bij het selecteren van belangrijke en minder belangrijke symptomen wordt in zijn klinische les niet duidelijk Vervolgens ging Charcot verder met een bespreking van de overige symptomen De bewegingen verlopen langzaam, voor een deel een gevolg van de rigiditeit De spierkracht lijkt ook af te nemen, onderzoek met een dynamometer liet echter zien, dat deze afname slechts een

ŒUVRES COMPLÈTES

DE

J.-M. CHARCOT

LEÇONS

SUR LES

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

RECUEILLIES ET PUBLIÉES

PAR

BOURNEVILLE



TOME I

AVEC 35 FIGURES DANS LE TEXTE ET 13 PLANCHES

PARIS

AUX BUREAUX DU PROGRÈS MÉDICAL

14, rue des Carmes

A. DELAHAYE & E. LECROSNIER

LIBRAIRES-ÉDITEURS

Place de l'École-de-Médecine

1886

Titelpagina van het eerste deel van de verzameling klinische lessen van Charcot, waarin ook de invloedrijke vijftiende les over de ziekte van Parkinson opgenomen is.

schijnbare was Tijdens het voortbewegen heeft de patient grote moeite met het bewaren van het evenwicht Er is een tendens tot propulsie of retropulsie Een bijzonderheid is de starre blik en het maskergelaat Deze behoren samen met de specifieke lichaamshouding ook tot de belangrijkste symptomen Ook het spreken gaat zeer moeizaam met korte zinnen, hortend en stotend Het slikken is echter minder gestoord, hoewel soms speeksel in de mond opgehoopt wordt en ongewild naar buiten druipt De ademhalingspijpen worden niet aangedaan Charcot wees op het feit dat de rigiditeit aan Parkinsons opmerkzaamheid voorbij gegaan was Deze rigiditeit betreft de spieren van de ledematen, de romp en vaak ook die van het hoofd Samen met het verschijnen rigiditeit hangt de merkwaardige houding, waarbij het hoofd voorovergebogen is en niet meer van stand verandert De diverse vormen van hand- en voetcontracturen werden eveneens nauwgezet beschreven, met bijpassende illustraties De patienten hebben ook moeite met het in beweging komen en het opstaan uit een stoel Eenmaal in beweging bestaat er een neiging om voorover te vallen Dit mag niet klakkeloos toegeschreven worden aan de verplaatsing van het zwaartepunt naar voren, daar het fenomeen van de retropulsie zo niet te verklaren is en er daarnaast ook patienten waren, zonder zwaartepuntverplaatsing en wel lijdend aan propulsie De zieken zijn erg te beklagen, want met krampen in de rigide spieren en gevoelens van extreme vermoeidheid hebben ze geen goede nachtrust meer Ze worden gekweld door impulsen die hen steeds aanzetten tot houdingsveranderingen Soms worden verpleegsters om het kwartier in de nacht geroepen om hen te helpen bij deze veranderingen Daarnaast hebben patienten last van gevoelens van extreme hitte, vooral in het maaggebied en in de rug, terwijl de centrale lichaamstemperatuur, rectaal gemeten, geen wezenlijke verhoging toont

Er zijn twee varianten voor het begin van deze ziekte, een plotseling en een geleidelijk ontstaan Het plotselinge begin volgt op een heftige emotie, waarbij de tremor zich direct in één of meerdere lichaamsdelen openbaart In het merendeel van de gevallen begint de ziekte echter zeer langzaam, eerst in één hand of voet, en blijft lang op hetzelfde niveau voordat progressie optreedt De tremor zou pathognomonisch genoemd kunnen worden

'Le malade rapproche les doigts du pouce comme pour filer de la laine, simultanément, le poignet se fléchit par secousses rapides sur l'avant-bras, celui-ci sur le bras' (p 164)

De tremor is ten tijde van de beschrijving door Charcot nog van voorbijgaande aard Indien de tremor in de linkerhand begint, zal vervolgens het linkerbeen aangedaan worden, waarna rechterarm en rechterbeen volgen, als bij een hemiplegisch patroon Charcot vestigde er nogmaals de aandacht op dat het hoofd niet trilt, zelfs niet in ernstige

CINQUIÈME LEÇON

De la paralysie agitante.

SOMMAIRE. — Du tremblement en général. — Ses variétés. — Tremblement intermittent. — Tremblement continu. Influence du sommeil, du repos et des mouvements volontaires. — Distinction établie par Van Swieten. — Opinion de M. Gubler. — Le tremblement d'après Galien. — Indépendance de la paralysie agitante et de la sclérose en plaques. — Recherches de Parkinson. — Travaux français : MM. G. Sée, Troussseau, Charcot et Vulpian. — La paralysie agitante prend droit de domicile dans les traités classiques.

Caractères fondamentaux de la paralysie agitante. — C'est une maladie de la seconde période de la vie. — Ses symptômes. — Modifications de la marche. — Tendance à la propulsion et à la rétropulsion. — Début ; ses modes : il est lent ou brusque. — Période d'état. — Le tremblement respecte la tête et le cou. — Changements dans la parole. — Rigidité des muscles. — Attitude du tronc et des membres. — Déformations des mains et des pieds. Ralentissement dans l'exécution des mouvements. — Perversions de la sensibilité. — Crampes ; sentiment général de tension et de fatigue ; besoin de déplacement. — Sensation habituelle de chaleur excessive. — Température dans la paralysie agitante. — Influence de la nature des convulsions (statiques ou dynamiques).

Période terminale. — Confinement au lit. Troubles de la nutrition. — Affaiblissement de l'intelligence. — Eschares sacrées. — Maladies terminales ; elles diffèrent de celles de la sclérose en plaques. — Durée de la paralysie agitante.

Résultats nécroscopiques. — Inconstance des lésions dans la paralysie agitante : flxité des lésions dans la sclérose en plaques. — Lésions du pont de Varole et de la moelle allongée (Parkinson, Oppolzer). — Physiologie pathologique.

Étiologie. — Causes extérieures : Émotions morales vives ; — action du froid humide, longtemps prolongée ; — irritation de certains nerfs périphériques. — Causes prédisposantes. — L'âge joue un certain rôle : la paralysie agitante se montre plus tard que la sclérose en plaques. — Sexe. — Hérité. — Influence de la race.

Messieurs,

Ceux d'entre vous qui, ce matin, ont parcouru nos salles, se

Lerste bladzyde van de vyftende klumsche les van Charcot, waarin de ziekte van Parkinson zeer nauwkeurig beschreven wordt. In deze les is ook voor het eerst in de geschiedenis het verschil tussen de ziekte van Parkinson en de multiple sclérose duidelyk gemaakt.

gevallen, dit in tegenstelling tot de multiple sclerose. Als prodromale verschijnselen noemde hij extreme vermoeidheid, pijnen die een reumatisch of neuralgisch karakter lijken te hebben, en die soms zeer heftig kunnen zijn in ledematen, die later door de tremor getroffen worden. Ook gevoelens van een samengeknepen maag konden als prodromale verschijnselen optreden. In de terminale fase tenslotte ligt de patient de gehele dag in bed, er is een duidelijke spieratrofie, decubitus, het bewustzijn is verduisterd en het gheuegen gaat verloren.

Charcot legde veel nadruk op een minutieuze symptoombeschrijving, omdat dat het enige was, wat duidelijkheid opleverde, in tegenstelling tot de neuropathologische gegevens. Drie groepen bevindingen konden echter vermeld worden:

1. Een groep autopsieën (3 gevallen) met compleet negatieve resultaten en een groep met specifieke afwijkingen, zoals seniele hersenatrofie.
2. Resultaten, zoals gepubliceerd door Bamberger, Lebert, Skoda, onder de noemer ziekte van Parkinson, terwijl het vermoedelijk om multiple sclerose ging.
3. De resultaten van Oppolzer met volumeafname en induraties in de pons Varoli, het verlengde merg en het ruggemerg.

Charcots eigen bevindingen stemden in grote lijnen overeen met die van Oppolzer; ook Charcot constateerde induratie van de pons en het verlengde merg. Na microscopisch onderzoek bleek dit te berusten op steunweefselproliferatie en hyperplasie. Charcot concludeerde 'Les considérations qui précèdent vous montrent, que la lésion de la paralysie agitante est encore à trouver' (p. 182). Vandaar dat de ziekte van Parkinson voor Charcot een neurose bleef.

2.4.2 Tussen Charcot en Brissaud (1868-1895)

2.4.2.1. Etiologie

Vrijwel alle auteurs uit de periode 1868 tot 1895 waren het met Charcot eens dat emoties een erg belangrijke rol spelen in de etiologie van de ziekte van Parkinson (Eulenburg, 1871, Handfield Jones, 1873, Rabot, 1874; Boucher, 1877; Saint Léger, 1879, Hammond, 1879; Leroux, 1880, Berger, 1882; Lhirondelet, 1883; Vaudier, 1886, Lereboullet en Bussard, 1886; Gowers, 1893, Brissaud, 1895). Zo omschreef Brissaud (1895) als 'causes déterminantes' allerlei emoties. De ziekte zou zich volgens Brissaud zowel direct na een emotionele belasting als enige tijd daarna

kunnen openbaren Grote calamiteiten, zoals bombardementen, zouden zelfs aanleiding kunnen geven tot het optreden van een soort epidemie van de ziekte van Parkinson

Een tweede oorzaak waarover vrijwel overeenstemming tussen de auteurs bestond, betrof koude en eventueel vochtige koude, reeds genoemd door Charcot en Vulpian (Rosenthal, 1870, Eulenburg, 1871, Boucher, 1877, Saint Léger, 1879, Leroux, 1880; Berger, 1882, Lhiron-del, 1883, Lereboullet en Bussard, 1886, Gowers, 1893).

Als derde, veel genoemde oorzaak werd in de literatuur trauma genoemd, vooral als perifere zenuwen getroffen zijn Brissaud (1895) merkte echter op dat het aanwijzen van trauma als oorzakelijke factor niet altijd even gemakkelijk was, daar meestal gelijktijdig ook emoties bij de patient aanwezig zijn

Andere oorzaken die in deze periode genoemd werden, leverden meer controversen op. Zo werden bijvoorbeeld door Hammond (1879) en Gowers (1893) dysenterie en typhus bij de oorzaken van de ziekte van Parkinson genoemd Gowers voegde daaraan nog de suggestie toe, dat malaria en andere acute infectieziekten een oorzakelijke rol zouden kunnen spelen. Een opponent van deze visie was Brissaud, die tegensprak dat infectieuze ziekten tot de oorzaken van de ziekte van Parkinson gerekend konden worden, zonder daarvoor argumenten te leveren. Ook werd vaak de relatie gelegd tussen chronische reumatische aandoeningen of de reumatische diathese en het ontstaan van de ziekte van Parkinson (Saint Léger, 1879; Hammond, 1879; Leroux, 1880, Lhiron-del, 1883). Boucher (1877) ontkende echter ten stelligste dat er een relatie zou bestaan. Andere auteurs in deze tijd onthielden zich van uitspraken omtrent dit thema Vermoedelijk lieten de auteurs die deze relatie wel als oorzakelijk verband wensten te zien, zich leiden door de vormverwantschap tussen de reumatische hand en de hand van de Parkinsonpatient, alsmede door de in die tijd heersende opvatting dat zowel de reumatische klachten als de ziekte van Parkinson geluxeed konden worden door vochtige koude Dit werd echter door geen der auteurs als argument gehanteerd; uitleg en motivatie ontbraken meestal Tot oorzakelijke factoren die in wisselende mate genoemd en tevens ontkend werden, behoorden de erfelijkheid en het temperament Alleen vanuit incidentele casuïstiek werden opvattingen omtrent mogelijke etiologieën ontwikkeld, slechts zelden was er sprake van theoretische overwegingen Tenslotte waren er enkele auteurs, die een nog al uitzonderlijke positie innamen in verband met de visie die zij hadden inzake de etiologie

Voor Handfield Jones (1873) konden ook sexuele excessen grote invloed uitoefenen op het verloop van de ziekte van Parkinson. Boucher (1877) sprak deze opvatting weer expliciet tegen Naast zware lichamelijke en geestelijke arbeid, gevolgd door uitputting, zag Jones ook kwik-

intoxicatie als oorzaak van de ziekte van Parkinson, vermoedelijk omdat de tremor mercurialis op de tremor bij de ziekte van Parkinson leek

Sommige auteurs trachtten systeem in de groepen oorzakelijke factoren aan te brengen. In navolging van de indeling, ontworpen door Charcot en Vulpian in 'causes extérieures à l'individu' en 'causes prédisposantes' ontstonden verschillende indelingsvarianten. Boucher (1877) stelde de volgende indeling voor:

1 'Causes prédisposantes'

a. 'Causes prédisposantes morbifiques générales', waaronder atmosferische factoren als temperatuur en vochtigheid. Sociaal milieu, geografische lokalisatie en jaargetijde speelden volgens Boucher geen rol.

b. 'Causes prédisposantes individuelles', waaronder de leeftijd boven de veertig jaar.

2. 'Causes déterminantes', waaronder hevige beschadigingen van het zenuwstelsel, heftige emoties, vochtige koude, irritatie van perifere zenuwen en blessures gerangschikt werden.

Ook Leroux (1880) volgde 'le savant professeur de la Salpêtrière', maar verving, evenals Boucher, de 'causes extérieures' door 'causes déterminantes'. Lereboullet en Bussard (1886) gaven in hun overzichtsartikel een samenvatting van de ideeën en opvattingen van hun tijd. De etiologie werd ingedeeld in:

1. 'Causes prédisposantes' Hieronder viel een leeftijd boven veertig jaar. Factoren als geslacht, erfelijkheid, temperament en voeding zouden een onduidelijke rol spelen.

2. 'Causes déterminantes' Heftige emoties, langdurige blootstelling aan vocht en irritatie van perifere zenuwen waren oorzaken, die eigenlijk moeilijk te ontkennen zouden zijn.

De visies die zich in deze tijd ontwikkelden in verband met de veronderstelde etiologieën, waren gebaseerd op incidentele gevallen. Als illustratie van de gevallen waarop ideeën over de etiologie gebaseerd waren, kunnen we de opsomming, gegeven door Lereboullet en Bussard, gebruiken.

In Wenen ontplofte een bom vlak voor de voeten van een inwoner, meteen startten de symptomen van de ziekte van Parkinson (Oppolzer). Tijdens de opstand van 1832 zag de vrouw van een officier het paard zonder haar echtgenoot na de veldslag terugkeren. Ze gaf een schreeuw van ontzetting en begon te trillen, dit werd als het begin van de ziekte opgevat (Charcot). Tegen het eind van een oorlog vluchtte een jonge vrouw voor rondvliegende projectielen, terwijl om haar heen slachtoffers vielen. Door de enorme angst die haar beving, verloor ze het bewustzijn. Nadat ze bijkwam begon eerst haar rechter arm en vervolgens het rechter been te trillen (Siredey).

Rabot (1874) gaf een volgend voorbeeld. Het betrof hier een

achtienjarig meisje dat tijdens een dorpsfeest gedurende twee uren opgesloten was geweest in een kast Deze 'vive émotion morale' was er de oorzaak van dat het meisje na deze gebeurtenis hevig trilde Deze tremor verdween na drie dagen Toen echter na enkele dagen haar vriend ziek werd, kwam de tremor in volle hevigheid terug

De opvatting dat er een oorzakelijk verband scheen te bestaan tussen heftige emoties enerzijds en het ontstaan van de ziekte anderzijds, samen met het feit dat een duidelijke, constante lesie in het centrale zenuwstelsel niet kon worden aangetoond, heeft vermoedelijk de opvatting in de hand gewerkt dat de ziekte van Parkinson tot de neurosen gerekend moest worden Deze visie zou tot in de twintigste eeuw voortbestaan Toch waren er al snel opponenten van de neurose-idee Teissier (1888) verwierp deze opvatting op grond van het feit dat de ziekte een progressief en fataal verloop had Dit was volgens de auteur niet in overeenstemming met de idee van een neurose Als tweede reden gold dat de waargenomen stoornissen, zowel van motorische als vasomotorische aard, in de richting van een proces op spinaal niveau zouden wijzen

2 4 2 2 Pathogenese

Over de pathogenese is in de derde periode van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson niet veel gepubliceerd Lereboullet en Bussard (1886) bespreken in hun overzichtsartikel achtereenvolgens wel de geschiedenis, de symptomatologie, de formes frustes, de pathologische anatomic, de etiologie, de differentiele diagnostiek, de prognose en de therapie, maar niet de pathogenese Ook Vaudier (1886), Demange (1882), Boucher (1877) en vele anderen laten de pathogenese onge-noemd

Een duidelijke scheiding tussen pathofysiologie en pathogenese is bij het bespreken van dit historisch gedeelte moeilijk aan te brengen Zo schonk Alquier (1903) in zijn overzichtsartikel 'Pathogénie de la maladie de Parkinson' met betrekking tot de hier besproken periode voornamelijk aandacht aan de pathofysiologie van de diverse symptomen, zoals de tremor, de rigiditeit, de pro- en retropulsie, de paralyse, de sensibiliteitsveranderingen en de vasomotorische stoornissen Alquier besprak in dezelfde rubriek der pathogenese echter ook de mogelijke etiologieën

In deze periode werd voorzichtig gespeculeerd over de mogelijke pathogenetische mechanismen neurogeen, musculair, vasculair of trofisch, endocrien of psychisch

Handfield Jones (1873) zag het probleem van de ziekte van Parkinson gelegen in de motorische zenuwcellen, die ten gevolge van trofische stoornissen verzwakt zouden zijn ' that the motor nerve-cells in

paralysis agitans are in an enfeebled condition, probably due to defective nutrition' (p 249) Deze zenuwcellen zouden gesitueerd zijn in de corpora striata en de voorhoornen. Genoemde cellen worden gereguleerd door de neuronen uit de cortex cerebri die hen 'rustig' houden. Vervolgens verklaarde Jones de activiteit of inactiviteit en de eventuele pathologische activiteit met behulp van een soort psychofysisch parallelisme.

'Most of us, however, I suppose, hold that quiescence of the intellectual and volitional centres coincides with the same state of the motor centres, and vice versa, so that more need not be said on this point. In states of cerebral excitement, mania, and delirium, this faculty of quiescence is lost in the cells of the convolutions, and in great measure in those of the motor centres too, and here also the pathological change is commonly included by causes which depress and exhaust nervous energy' (p 249)

Fox (1874) meende dat gevallen van de ziekte van Parkinson voor de middelbare leeftijd optredend, te genezen waren. Hier zou geen sclerose (van het mesencefalon) te vinden zijn. De symptomen zouden veroorzaakt worden door afwijkingen in de circulatie, met als gevolg trofische stoornissen van de neuronen. Net zoals bij congestie van de medulla spinalis met als gevolg passagère paralyse zou de ziekte van Parkinson een dergelijke oorzaak kunnen hebben.

Hammond (1879) noemde een functionele verstoring van de motorische zenuwcellen in de substantia grisea van het ruggemerg als de oorzaak van de tremor. Hij vervolgde met de opmerking dat zeer veel met betrekking tot de pathogenese nog onduidelijk was, en dat er nog veel onderzocht moest worden, voordat enige opheldering gebracht zou zijn.

In de derde periode van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson werd de endocriene hypothese verder uitgewerkt. De eerste maal dat een endocriene pathogenese genoemd werd, was in 1848 door Mobius. De ziekte van Parkinson zou een stofwisselingsziekte zijn, vergelijkbaar met Morbus Basedow. Mobius trachtte zijn theorie in 1883 verder te onderbouwen. Hij rapporteerde een casus, waarbij zowel de ziekte van Parkinson als Morbus Basedow tezamen voorkwamen. Ook fenomenologisch meende Mobius overeenkomsten te zien. Beide ziekten werden gekenmerkt door tremoren, een subjectief hittegevoel, de neiging tot zweten, een gevoel van innerlijke onrust, een versnelde hartfrequentie en provocerbaarheid door psychische factoren. Mobius opperde dat er mogelijk een (nog nader te indentificeren) klier in het menselijk lichaam was, die op een bepaalde leeftijd zou atrofieren, waardoor de ziekte van Parkinson manifest zou worden. Over zijn eigen suggestie merkte Mobius vervolgens op, dat deze hem zinniger voorkwam dan het zoeken naar eventuele verharde plekjes in het

ruggemerg of de ontaarding van enkele bloedvaatjes De endocriene benadering zou in het begin van de vierde periode van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson meer aanhangers gaan vinden

De myogene hypothese ontstond rond 1888 Blocq (1888) gaf aan dat in de spieren van de patienten met de ziekte van Parkinson morfologische afwijkingen gevonden konden worden Meestal was het volume van de spieren niet afgenomen, atrofie was pas te constateren bij patienten in een terminale fase Een voorstander van een uitsluitend myogene hypothese was Gauthier (1888) Naar aanleiding van onderzoeken naar de samenstelling van de urine bij zes patienten met de ziekte van Parkinson, waarbij hij een verhoogde fosfaatuitscheiding aantrof, en op basis van de symptomen trok hij de volgende conclusies

- 1 De ziekte van Parkinson is geen neurose De symptomen hangen exclusief samen met problemen van het spiersysteem, waarbij de rigiditeit een centrale plaats inneemt
- 2 Dit belangrijkste symptoom wordt niet in stand gehouden door middel van het zenuwstelsel, het is een idio-musculaire eigenschap, met als gevolg de geconstateerde fosfaturie
- 3 De fosfaturie hangt samen met het snel optreden van een vermoeid gevoel in de spieren
- 4 Op grond van deze bevindingen kan de ziekte van Parkinson opgevat worden als manifestatie van een spierdystrofie

Gauthier (1895) kwam later met aanvullende gegevens na een onderzoek bij dertien nieuwe patienten Hij kwam tot de volgende uitspraken

- 1 Het kwam slechts zeer zelden voor, dat binnen de familie van de patient een hereditaire ziekte of een nerveuze stoornis gevonden werd
- 2 Het bleek dat de fosfaturie bijna zonder uitzondering voorkwam bij patienten die gewend waren zwaar werk te verrichten, die veel last hadden van spiervermoeidheid en wier dieet vrijwel geheel vegetarisch was
- 3 Een groot deel van de patienten klaagden in de loop van de tijd over reumatische spierpijnen, vooral bij verblijf gedurende langere tijd in een vochtig klimaat
- 4 De gegeneraliseerde rigiditeit trad op vóór de tremor

Een tweede lijn van betoog, door Gauthier gevolgd om een myogene pathogenese aannemelijk te maken, was zijn kritiek op de neuropathologische benadering Allereerst noemde hij de incomplete resultaten van autopsien, vervolgens de onverenigbaarheid van de diverse resultaten en tenslotte het feit dat de gerapporteerde lesies in het centrale zenuwstelsel vaak van specifieke aard zouden zijn seniele afwijkingen, gelokaliseerd in alle gedeelten van de pons, het ruggemerg, de zenuwen en de sympathicus De auteur vroeg zich af

pourquoi vouloir trouver à tout prix dans le système nerveux la

lésion propre d'une maladie qui, à tous les points de vue, ne se rattache en rien à ce système?' (p 242)

Gauthier gaf de rigiditeit een centrale plaats in het tableau der symptomen, in tegenstelling tot de toenmalige opinio communis, waarbij de tremor het belangrijkste symptoom was

'La maladie de Parkinson, sous les apparences d'une symptomatologie complexe, se réduit par l'analyse à un phénomène unique la raideur musculaire, le défaut d'élasticité musculaire' (p 242)

Alle symptomen, de tremoren, de houding, de vermoeidheid der spieren waren afgeleiden van de rigiditeit Hij beriep zich ook op Charcot, die aangegeven had, dat er 'formes frustes' bestonden zonder tremor, maar met aanwezigheid van spierstijfheid Bij de ziekte van Parkinson geldt dat ' tout est musculaire, rien que musculaire' (p 243)

Reeds in deze periode was er verdeeldheid omtrent de aanwezigheid van fosfaten in de urine, terwijl Cheron (1877), Laporte (1879), en Mossé en Banal (1889) ook meenden verhoogde fosfaatuitscheiding in de urine aan te treffen, konden de Saint Leger (1879), Démombré (1885) en Berger (1889) geen veranderingen in de urine vinden (bij Gastéran, 1909)

Er waren ook auteurs die wel afwijkingen aan het spierapparaat vonden, maar deze niet interpreteerden als bewijs voor een myogene origine van de ziekte Meestal zag men de spierafwijkingen als secundaire veranderingen ten gevolge van lesies in het centrale zenuwstelsel Ordenstein (1868) beschreef in zijn dissertatie tweemaal vette degeneratie van de spieren Leyden (1876) vond eveneens vette degeneratie in de spieren, de spieren waren bleek en atrofisch, de fibrillenstructuur was verdwenen, terwijl de dwarse streping intact bleef Tussen de spierbundels werden vele vetcellen gezien en de kernen van de spiervezels waren vermeerderd Het interstitiele bindweefsel was plaatselijk geprolifereerd Vessels en Pierret (1881) beschreven ernstige spierfibrose en cirrhose Borgherini (1890) maakte melding van brune atrofie van de biceps Von Sass (1891) vermeldde chronische interstitiele 'Myositis', waarbij eveneens de spiervezels in aantal verminderd en de kernen vermeerderd waren Moncorgé (1891) meldde atrofie van de muscoli interossei, thenar, hypothenar, musculus pectoralis en de onderarmspieren De vele, uiteenlopende pathogenetische verklaringsmodellen, 'nevrites, myopathies, dystrophie musculaire, phosphaturie cerebro-spinale de Chéron, phosphaturie musculaire de Gauthier, sclérose myelitique de Teissier' (p 193), maakten dat Moncorgé de ziekte van Parkinson niet meer tot de neurosen wilde rekenen

Ook Ketscher (1892) beschreef plaatselijke atrofie in de spieren, met vette en hyaliene degeneratie Ook hij sprak van vermeerdering van het interstitium Vette degeneratie werd eveneens door Dana (1893) gemeld Redlich (1894) tenslotte analyseerde de musculus quadriceps,

waarin hij atrofische spiervezels vond, proliferatie van de kernen en toename van het bindweefsel

Door velen werd de ziekte van Parkinson in deze periode echter wel opgevat als een neurose. De redenering dat de ziekte van Parkinson tot de neurosen behoorde, omdat er geen anatomisch substraat aangetoond was, werd zeer veel gehanteerd (Hammond, 1879, Démanage, 1882, Axenfeld, 1883, Lereboullet en Bussard, 1886, Gowers, 1893). Als voorbeeld van deze algemene opvatting volgt een citaat van Lereboullet en Bussard: 'la paralysie agitante est une névrose, c'est-à-dire une maladie sans caractère anatomique constant et uniforme' (p. 639).

Gowers (1893) zocht een soort verklaring om een relatie begrijpelijk te maken tussen de angst en het optreden van de ziekte van Parkinson. Emoties gaven aanleiding tot tremoren en verlamd-zijn door de schrik. Dergelijke ingrijpende gebeurtenissen kunnen een diepgaande invloed hebben op de voeding van delen van het zenuwstelsel. Bij mensen die daarvoor gepredisponeerd zijn, ontstaat dan de ziekte van Parkinson (bij ouderen) en chorea (bij jongeren).

2 4 2 3 *Neuropathologie*

De neuropathologie was, meer nog dan de etiologie en pathogenese, een terrein van vele tegenstrijdigheden en uiteenlopende bevindingen. Dit was deels te wijten aan het feit dat er (vooral voor 1868) autopsiebevindingen gepubliceerd waren die representatief voor de ziekte van Parkinson geacht werden, terwijl het vermoedelijk om multiple sclerose ging. Maar ook de documentatie van specifieke (seniele) lesies droeg bij aan de verwarring. Zonder direct Ketscher (1892) te volgen (die per definitie alle gevallen beschreef vóór Charcot (1868), verdacht vond, daar verwisseling met multiple sclerose niet uitgesloten kon worden), dienen de autopsieverslagen uit deze tijd toch met terughoudendheid beoordeeld te worden. Meestal zijn zowel de pathologische anatomie als de klinische bijzonderheden te summier beschreven.

Maar niet alleen de neuropathologie was een veld vol tegenstrijdigheden, ook andere pathologische bevindingen, bijvoorbeeld veranderingen van de intracerebrale en intraspinale artieren, leverden interpretatieve controversen op. In het algemeen waren de auteurs het wel eens over de aanwezigheid van atherosclerotische veranderingen.

Joffroy (1871) vond naast niet specifieke neurale veranderingen ook tekenen van vaatwandsclerose. Von Sass (1891), Koller (1891) en Dana (1893) beschreven afwijkingen van het glia- en zenuwweefsel op basis

van vasculair degeneratieve processen Borgherini (1890) en Ketscher (1892) zagen lokale bloedingen en miliare aneurysmata in medulla spinalis en pons Deze auteurs, en bijvoorbeeld ook Gordinier (1899), vonden dat de veranderingen om de sclerotische vaten in het zenuwweefsel zo extreem waren, dat ze de ziekte van Parkinson als een primaire ziekte van de bloedvaten wensten te zien ¹⁴

Veranderingen in de perifere zenuwen, 'neuritiden', werden ook veelvuldig gerapporteerd Leyden (1864) maakte het eerst melding van veranderingen aan de perifere zenuwen, namelijk van spoelvormige zwellingen en van toegenomen hardheid, terwijl tussen de zenuwbundels brune vetinduratie, bestaande uit grote vetcellen, te vinden was De zenuwbundel zelf was atrofisch ('chronisch interstitiele neuritis') Joffroy (1871) beschreef eveneens een perifere neuritis, die hij interpreteerde als een toevallsbevinding

Er waren echter ook auteurs, die aan de perifere zenuwen geen enkele verandering opgemerkt hadden, zoals Dana (1893) Daar de ziekte van Parkinson volgens velen mogelijkwerwijs een pathologisch proces in het ruggemerg als oorzaak had, is bij neuropathologisch onderzoek veel aandacht besteed aan medullaire lesies Joffroy (1871) beschreef drie gevallen, waarbij de 'lesions constantes' bestonden uit een obliteratie van het centrale kanaal, celproliferatie en pigmentatie van de zenuwcellen, vooral gelokaliseerd in de kolom van Clarke Verspreid door het ruggemerg kwamen 'corps amyloides' voor, die echter volgens Joffrey geen deel hadden aan de ziekte In één casus werd melding gemaakt van een sclerotische plaque, waarbij vele gekronkelde vaten gevonden werden Ook Cayley en Murchison (1871) vonden bij één geval het centrale kanaal opgevuld met geprolifereerd ependym Zij beschreven verder afwijkingen die overeenkwamen met normale seniele degeneraties, zoals cerebrale atrofie Door het gehele ruggemerg heen werden irregulaire, verdikte plekken van bindweefsel gevonden De cellulaire infiltraten in het ruggemerg werden toegeschreven aan typhus, de uiteindelijke doodsoorzaak

Dowse (1878) rapporteerde een geval waarbij macroscopisch geen bijzondere afwijkingen opvielen Microscopisch daarentegen werden pigment deposities en granulaire degeneraties gezien in de cellen van het ruggemerg, sclerotische afwijkingen van de achterstreng en de rechter laterale tractus, bijenraatachtige, miliare degeneratie in de nucleus dentatus, het cerebellum, de corpora striata en de thalamus opticus Deze laatste veranderingen achtte de auteur echter niet kenmerkend, daar ook bij andere autopsieën dergelijke veranderingen te constateren waren

¹⁴ De nog steeds gestelde diagnose atherosclerotisch parkinsonisme, een testimonium paupertatis, reikt met haar historische wortels dus terug tot omstreeks 1880

Westphal (1878) en Berger (1882) vonden echter in het geheel geen afwijkende processen in het ruggemerg

Demange (1882) zag in twee gevallen diffuse veranderingen in de Clarkse kolom, obliteratie van het centrale kanaal, pigmentatie van de voorhoorncellen,¹⁵ verspreide 'corpora amylacea'. Hij concludeerde dat het hier slechts ging om algemene seniele veranderingen. Vulpian (1886) beschreef de histologische techniek van zijn tijd als onvoldoende. Hij vond zelf geen aanwijzingen voor afwijkingen in het ruggemerg. Dubief (1887) bestudeerde drie autopsieën en beschreef eveneens hyperpigmentaties van de voorhoorncellen, obstructie van het centrale kanaal door proliferatie van ependym en gliaproliferatie. Ook zijn conclusie luidde dat het bij de ziekte van Parkinson ging om specifieke, seniele afwijkingen. Teissier (1888) vermeldde een diffuse sclerose van de kolom van Clarke. Borgherini (1889) beschreef uitgebreide proliferatie van ependym in het centrale kanaal, pigmentatie van de voorhoorncellen en specifieke veranderingen in de sympathicus. De proliferatieve afwijkingen werden ook beschreven door Von Sass (1891), Redlich (1894) en Campbell (1894).

Samenvattend werd op medullair niveau zeer dikwijls obliteratie van het centrale kanaal met proliferatie van het ependym gevonden, afwijkingen van de achter- en zijstrengen, pigmentaties van de motorische voorhoorncellen, verspreide corpora amylacea en andere specifieke veranderingen. Er zijn echter ook volkomen negatieve bevindingen. De meeste auteurs schenen het erover eens te zijn, dat de afwijkingen een seniele of vasculaire origine hadden.

De medulla oblongata was reeds door Parkinson (1817) en Oppolzer (1861) genoemd als lokalisatie van neuropathologische afwijkingen, waarbij vooral sclerotische veranderingen op de voorgrond stonden.

Dowse (1879) rapporteerde pigmentaties en degeneratie van verspreide neuronen. Deze afwijkingen werden onder andere op mesencefaal niveau gevonden. Hij vermeldde lesies ter hoogte van de decussatio pyramidum, de clivi, de nucleus nervi IX en de nucleus rhomboideus cerebelli. Herterig (1879) meldde een grauwoorde haar tussen pons en vierde ventrikel, doorlopend naar de linker pedunculus cerebri, gepaard gaande met enkele grijze plekjes in de medulla oblongata. Luys (1880) vond een verharde pons en medulla oblongata ten gevolge van 'interstitiele sclerose'. De grijze substantie was verkleurd ('gris rosé'), er werden talrijke vaatinjecties gevonden en sterk gezwollen cellen. Borgherini (1889) en Ketscher (1892) meldden specifieke vaatafwijkingen en gliaproliferatie. Von Sass (1891) vond een kleine verwekingshaard. Redlich (1894) beschreef verdikking van de vaatwanden, echter

¹⁵ Vermoedelijk wordt hier bedoeld op lipofuscine deposities

zonder de in de medulla spinalis gevonden perivasculaire sclerose

Op corticaal niveau werden weinig afwijkingen beschreven. Borg-herini beschreef toename in dikte van de vaatwand, gepaard met perivasculaire lacunae en bindweefselvorming. Dana (1893) zag celatrofie, voornamelijk gelokaliseerd rond de lobus paracentralis, met granulaire degeneratie van de dendrietten en in de thalamus capillaire vaatinjecties.

Schultze (1876) beschreef een autopsie bij een 68-jarige man, die aan een croupeuze pneumonie overleden was. De patient vertoonde een rusttremor in linker hand en onderarm, welke bij actie verminderde. De diagnose ziekte van Parkinson was volgens de auteur evident, gezien de overeenkomst met de tremorkarakteristieken zoals door Charcot beschreven. Bij sectie van het ruggemerg viel een speldeknopgrote haard op in de achterstreng van het halsruggemerg, grauw verkleurd. Na fixatie werden bij microscopisch onderzoek verscheidene haarden in de witte stof van de achterstrengen en zijstrengen gevonden, ook bleek er een leptomeningitis te zijn en waren er vaatwandverdikkingen met verkleving van de Virchow-Robinse ruimten in het ruggemerg. De haardvormige lesies leverden na de hematoxylinekleuring het beeld van de sclerotische degeneratie op. Ondanks het feit dat er tijdens het leven geen tekenen van multiple sclerose waargenomen werden (een neurologisch onderzoek werd echter niet vermeld) bleek dit wel uit het pathologisch onderzoek. Het was dus opvallend dat het klinische beeld van de ziekte van Parkinson zich ontwikkeld had op basis van multiple-scleroselesies. Schultze trok uit deze casus als conclusie dat het onjuist was het bestaan van multiple sclerose uit te sluiten, indien het symptomencomplex van de ziekte van Parkinson aanwezig was. Dat er echter vaak bij leven de ziekte van Parkinson gediagnostiseerd werd, zonder dat bij pathologisch onderzoek tekenen van multiple sclerose gevonden waren, zou er op wijzen dat de multiple sclerose niet altijd een oorzaak van de ziekte van Parkinson vormde, net zoals er bij multiple sclerose soms geen symptomen van de ziekte van Parkinson gevonden worden. Over de betekenis van de tremor voor de differentiele diagnose meende Schultze

‘... dass der Charcot'sche Unterschied zwischen den beiden Tremorarten überhaupt nicht wesentlich und durchgreifend für die Stellung einer anatomische Diagnose sei.’¹⁶ (p. 125)

De auteur tekende wel aan, dat een toevallige samenkomst van twee ziekten in één patient theoretisch mogelijk was.

Diverse auteurs beschreven naast deze meer verspreide lesies in bepaalde anatomisch omschreven gebieden, duidelijk gelokaliseerde

¹⁶ De felheid waarmee Schulze naar Charcot uithaalde, kan mede gezien worden in het licht van de Frankrijk-Duitsland controverse in die tijd.

pathologische processen, meestal van tuberculuze of neoplastische aard

Reeds vóór 1868 hadden Oppolzer (1861) en Leyden (1864) duidelijk circumscripte lesies gemeld. Beide auteurs vonden processen in de rechter thalamus opticus, respectievelijk een cyste en een appelgroot sarcoom.

Meynert (1871) is de eerste auteur geweest die tremor relateerde aan afwijkingen van het corpus striatum, in het bijzonder de nucleus lenticularis. Hij beschreef een geval van 'paralytischer Irrsinn', met een tremor rechts, afnemend tijdens rust en bij willekeurige bewegingen. Links wogen corpus striatum en nucleus lenticularis 6 gram minder dan rechts. De onwillekeurige bewegingen bij de ziekte van Parkinson werden door Meynert verklaard via een prikkelingstoestand van een deel van de basale kernen.

Voor Jaccoud (1873) was de ziekte van Parkinson een neurose van het mesencefalon ondanks het feit dat constante lesies niet bij alle gevallen gevonden waren. Sclerose in het mesencefalon was een veelvoorkomende neuropathologische bevinding.

Boucher (1877) beschreef een patient met een halfzijdig parkinsonisme, waarbij tijdens autopsie een osteofibroom ter grootte van een knikker in het rechter corpus striatum gevonden werd. Tevens werden twee oude meningo-encephalitische haarden in de rechter cortex gezien.

Bouchut (1879) vond bij een meisje van drieënhalf jaar oud, met een gegeneraliseerd Parkinsonbeeld (rechts overheersend), een groot, ovaal tuberculoom in de pedunculus cerebri sinister.

Mendel (1885) voerde eveneens bij een kind (4,5 jaar) een autopsie uit. Nadat het kind enkele koortsende ziekten doorstaan had, ontstond een tremor in rechter been en arm, gevolgd door een parese van het rechter been en van de spieren, geïnnerverd door de 3e, 7e, en 12e hersenzenuw. Er werd een amandelgroot tuberculoom gevonden in de linker thalamus opticus, waarbij het tegmentum aangetast was.

Leroux (1888) sprak van enkele, niet nader te kenmerken, witte en geelwitte tumoren in de beide corpora striata en de nuclei ventriculares.

Soullier (1888) beschreef een hemiparkinsonbeeld, geassocieerd met een sarcoom ter hoogte van de nucleus lenticularis.

Dutil (1891) vond in de thalamus opticus een gloom.

Béchet (1892) maakte melding van een nootgrote tumor in de rechter pedunculus cerebri bij een hemiparkinsonbeeld links. Door Blocq en Marinesco (1893) werd deze bevinding uitgebreid besproken. Charcot zelf had dit geval klinisch beschreven. Blocq en Marinesco spraken van 'een symptomatische hemiplegische tremor van het Parkinson type' en meenden dat de bevindingen waarvan ze melding maakten, niet alleen vanwege het uitzonderlijke karakter ervan van belang waren, maar vooral ook omdat een dergelijke casus kon bijdragen aan een beter begrip van de pathogenese van de tremor. Het

betrof een achtendertigjarige man, zonder bijzondere familie-anamnese en voorafgaande ziekten. De ziekte openbaarde zich twee jaar voor de dood tegelijkertijd met stijfheid bij het bewegen en doffe pijnen in de regio lumbalis, met uitstralende, scherpere pijnen naar de benen. Ook in het linker gedeelte van het gelaat en in de linker vingers bespeurde de patient een toenemende stijfheid. Na ruim een jaar voegde zich een progressieve tremor bij het symptomenbeeld. Uiteindelijk ontwikkelde zich een halfzijdig parkinsonisme met vrijwel alle symptomen: een maskergelaat, de typische handstand, een tremor links met een frequentie van 5 trillingen per seconde, voorovergebogen houding, stijfheid, algemene vermoeidheid. Er waren geen sensibiliteitsstoornissen, geen gevoelens van warmte en er was geen retropulsie. De pijnen in de benen waren minder geworden tijdens het verloop van de ziekte. De kniepeesreflex links was versterkt. Diverse malen werden er door de patient perioden van dubbelzien gemeld. De autopsie liet uitgebreide genitale, pulmonale en lumbale tuberculuze afwijkingen zien. Intracerebraal werd een tumor gevonden in de rechter pedunculus cerebri, iets groter dan een walnoot. De begrenzing van de tumor werd exact aangegeven:

‘en avant, par le pied du pédoncule, en arrière par le pédoncule cérébelleux supérieur et dedans, par les filets du nerf moteur oculaire commun, et dehors, par les éléments du ruban de Reil (Untere Schleife)’ (p. 107)¹⁷

Samenvattend kwamen Blocq en Marinesco tot de uitspraak ‘En somme, la tumeur intéresse principalement la substance de Soemmering’ (p. 107). Het vezelverloop tussen het gedeelte, direct grenzend aan de substantia nigra en de lemniscus medialis, ‘le ruban de Reil’, was dunner dan normaal. Vervolgens werd de samenstelling van de tumor uitgebreid histologisch besproken (fixatie volgens Muller, impregnatie met cellodine, kleuringen volgens Pal-Weigert, picrokarmijn, eosine-hematoxyline). Pons en medulla oblongata toonden geen afwijkingen. Lumbaal werden tuberculomen gevonden.

De auteurs noemden wel het probleem van de tuberculuze afwijking op het lumbale niveau, dat ook diagnostisch voor complicaties zorgde, maar kozen er (ongemotiveerd) voor zich te richten op de lesie in de pedunculus. Ondanks het feit dat het hier om genuïne ziekte van Parkinson zou kunnen gaan, waarbij het tuberculoom slechts een coincidentie zou zijn, meenden de auteurs dat het om een symptomatisch syndroom van Parkinson ging. Dit motiveerden de schrijvers door te wijzen op de verhoogde peesreflexen links en de exacte correlatie tussen de symptomen en de lesie. De auteurs trokken als conclusie dat

¹⁷ Dit was een grote lesie. Vrijwel zeker zullen de nucleus ruber en nabijgelegen mesencefale delen bij het pathologisch proces betrokken zijn geweest.

de uiteindelijke lokalisatie van de lesie bij de ziekte van Parkinson nog onbekend bleef.¹⁸

De volgende uitspraken mogen dienen als illustraties van de algemeen heersende opvatting dat de neuropathologie van de ziekte van Parkinson nog onbekend was.

Eulenburg (1871):

‘Wir können also nur sagen, dass die pathologische Anatomie der Paralysis agitans noch kaum begonnen ist, und dass wir weder von dem Sitze, noch von der Natur der veranlassenden Läsion eine bestimmte Kenntniss besitzen’ (p. 706).

Joffroy (1871) besloot de bespreking van drie autopsieën met de woorden:

‘De l’analyse de ces trois casus il résulte que la lésion de la paralysie agitante ne se trouve pas dans le bulbe’ (p. 602).

Handfield Jones (1873):

‘. . . we can conclude that the symptoms of paralysis agitans may occur with and without discoverable lesion, which, therefore, is not essential’ (p. 249).

Demange (1882):

‘En tous cas, dans la paralysie agitans, pas plus que le tremblement sénile, nous ne constatons dans la moelle aucune lésion constante et caractéristique. L’absence de lésions fait donc placer ces deux maladies dans le groupe des névroses’ (p. 79).

Trousseau (1885):

‘Au point de vue anatomique, ces maladies ne différaient pas moins, attendu que les lésions de la paralysie agitante, s’il y en a, sont encore inconnues et n’ont pas été constatées à l’oeil nu’ (p. 292).

Lereboullet en Bussard (1886):

‘Sans insister davantage, il est donc bien permis de penser que ces altérations n’ont aucun rapport avec la paralysie agitante et que les lésions médullaires ne peuvent pas constater la caractéristique anatomopathologique de la maladie qui nous occupe’ (p. 639).

In de periode die hier ter discussie staat, was er één auteur die de lokalisatiegedachte sterk aanviel. Dubief (1887) meende dat zowel de neuropathologie als de pathofysiologie nog geheel onduidelijk waren en dat het merendeel van de auteurs schipbreuk leed door het idee dat er bij dit klinische syndroom één omschreven lesie te vinden moest zijn waarvan de symptomen te begrijpen waren: ‘Cette préoccupation de localiser les lésions se trouve chez presque tous les auteurs qui ont

¹⁸ Blocq en Marnesco waren in tegenstelling tot wat algemeen gedacht wordt, niet de eerste auteurs die een afwijking in de substantia nigra vonden. Een autopsie door Luys, beschreven in de dissertatie van Latteux (1868) toonde afwijkingen van de substantia nigra en de nucleus ruber (bij Lereboullet en Bussard, 1886).

cherché à débrouiller cette question' (p. 1) Het was een grove fout van de pathologische gedachtengang om aan te nemen dat de oorzaak van de ziekte, die zoveel verschillende symptomen kent, zou liggen in één enkele lesie. Terwijl de wens tot lokaliseren bij een ieder bespeurbaar is, meent men de ziekte een neurose te kunnen noemen, indien geen omschreven lesie aanwijsbaar is. Uiteindelijk concludeerde Dubief dat er geen specifieke lesie te vinden is, maar dat het hier ook niet om een neurose gaat. Het anatomische substraat zou slechts seniele lesies omvatten, niet verschillend van de normale afwijkingen in hersenen in het senium, alleen vroegtijdig optredend en kwantitatief van ernstiger aard.

2 4 2 4 *Symptomatologie*

Eulenburg (1871) verstond onder de ziekte van Parkinson

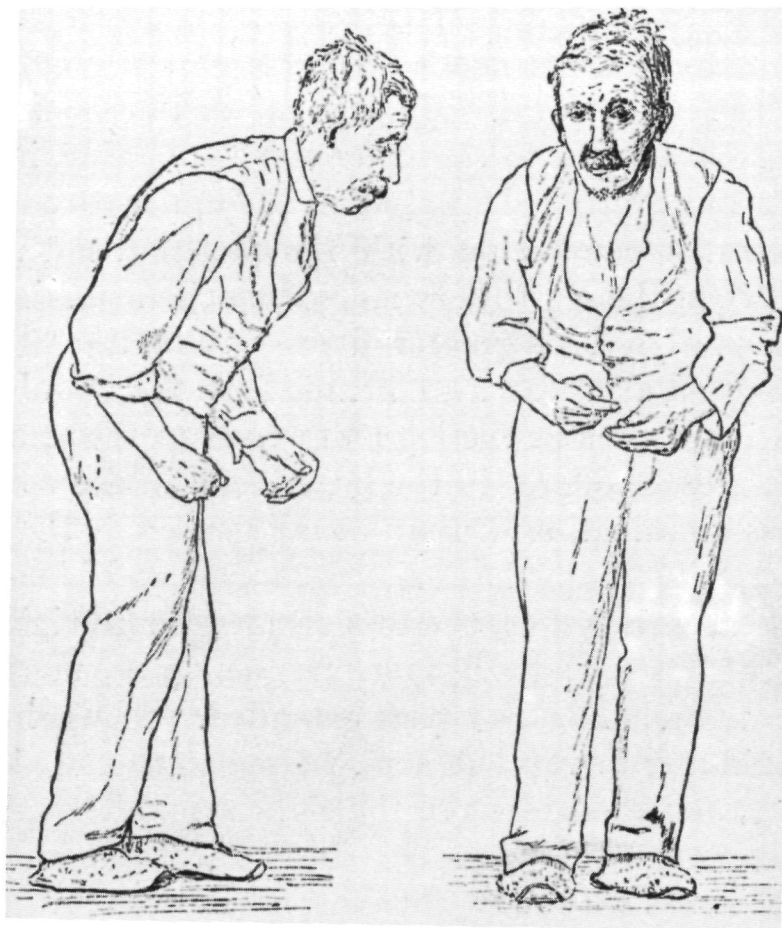
'einen Symptomcomplex, als dessen Hauptelemente, wie schon der Name besagt, zwei Erscheinungen anzusehen sind eine allmählig fortschreitende Bewegungschwache, und ein Zittern in den willkürlichen Muskeln des Körpers' (p. 700)

Als belangrijkste symptoom vatte Eulenburg de tremor op, een toenemende tremor bij lichamelijke of geestelijke inspanningen en emoties, onafhankelijk van willekeurige bewegingsimpulsen en van passieve bewegingen. Deze eigenschappen van de tremor maken het mogelijk te differentiëren tussen de ziekte van Parkinson, multiple sclerose en diverse choreavormen. Na het optreden van de tremor manifesteert zich secundair de paralyse, meestal niet generaliserend maar gelokaliseerd. De strekspiermusculatuur van de handen is vaak aangedaan. Ook de spieren die bij het ziekteproces betrokken zijn, blijven electrisch prikkelbaar.

De temperatuur van de patienten is ondanks de continue contractie niet verhoogd. Vaak worden 'Centralsymptome' aangetroffen: hoofdpijn, slapeloosheid, psychische veranderingen, zoals melancholie, hallucinaties, maniakale aanvallen, zwakte in denk- en oordeelsvermogen, afstomping van geestelijke vermogens. In de derde druk van zijn leerboek (1877) voegde Eulenburg de rigiditeit toe.

'In manchen Fällen entwickelt sich an der Musculatur der Gliedmassen, sowie auch des Rumpfes und Halses allmählich ein Zustand excessiver Spannung und eigenthümlicher, an Katalepsie erinnernder Rigidität' (p. 417)

Ook de houdingscontracturen, de propulsie (een 'Zwangsbewegung')



Figuur 148 (p. 639) uit het handboek van Govers (1893); het betreft hier een tekening uit de Franstalige dissertatie van Saint Léger.

volgens de auteur), de retropulsie, toegenomen subjectief warmtegevoel en overmatige zweetexcretie werden genoemd Eulenburg (1877) verklaarde vele symptomen zoals de voorovergebogen houding, het geflecteerde hoofd en de contracturen, vanuit deze rigiditeit.

Rosenthal (1870) noemde de ziekte van Parkinson een 'progressieve verlammingstremor'. Prodromen waren congesties van het hoofd, chronische slapeloosheid, snel geprikkeld zijn, een gevoel van zwakte in de ledematen, soms met schokken gepaard gaand. De ziekte begint echter met de tremor, meestal in de bovenste extremiteiten met afwisselende pro- en supinatie bewegingen van de onderarm. Tijdens het verloop kan de tremor zich via de hemiplegische vorm geheel generaliseren, waarbij ook het hoofd aangedaan is. Paresen en spieratrofie kunnen vroeg optreden. De ledematen tonen een contractuurstand, er is pro- en retropulsie, samenhangend met het streven het zwaartepunt niet buiten de steunbasis te laten vallen. Er zijn ook sensibiliteitsveranderingen gemeld. wattenachtige gevoelens in de vingers, neuralgische pijnen in de ledematen, pijn in nek en rug, drukpijnlijkheid van sommige zenuwen, gevoel van koude in de ledematen die aangedaan zijn. Galvanische prikkelbaarheid van de spieren blijft normaal. Psychische storingen behoren tot de terminale verschijnselen.

Claveira (1872) gaf de volgende definitie van de ziekte van Parkinson

'La paralysie agitante est une névrose dont les principaux symptômes sont un tremblement existant même au repos, une diminution apparente de la force motrice, la lenteur des mouvements, la perte de la faculté de garder l'équilibre pendant la progression et la marche lente et progressive' (p. 15).

Jaccoud (1873) was de eerste auteur die de term akinesie introduceerde: 'Plus tard, après plusieurs années en général, la débilité croissante de la force musculaire arrive à l'akinésie' (p. 448).

Fox (1874) meende enkele gevallen waargenomen te hebben, waarbij totaal herstel optrad. De symptomen zouden bij dergelijke gevallen optreden als gevolg van abnormale hersencirculatie, welke zich bij de juiste therapie herstelt.

Debove (1878) beschreef als eerste de 'latéropulsion oculaire', waaronder hij verstond het trage verspringen van de blik bij het lezen.

Charcot had op 10 november 1876 in een klinische les een 'forme fruste' van de ziekte van Parkinson beschreven, waarbij er geen of een zeer geringe tremor aanwezig was. In deze zelfde les wees Charcot op het feit dat de naam de onjuiste suggestie wekte, dat het om een verlamming zou gaan.

'Le mot 'paralysie' outre qu'il n'est pas justifié, a encore l'inconvénient d'inquiéter les malades, de les conduire à s'imaginer qu'ils ont une lésion organique grave, tandis que, en réalité, jusqu'ici, on n'a

jamais découvert d'altération sérieuse et constante'.

Bovendien is het bijvoegsel 'agitante' ook onjuist, gezien het voorkomen van tremorloze of -arme vormen. Vandaar dat Charcot voorstelde de ziekte met een eponym te benoemen. 'maladie de Parkinson' (bij Boucher, 1877).

Buzzard (1881) wees erop dat een verzameling symptomen, of een symptomencomplex, vervolgens voorzien van een naam, niet bij elk individu in zijn totaliteit te herkennen is. Sommige, aanvankelijk zeer onbelangrijk geachte symptomen kunnen bij een patient het gehele beeld domineren, terwijl het ook voorkomt dat symptomen die voor essentieel gehouden zijn, ontbreken. Axenfeld (1883) gaf als definitie van de ziekte van Parkinson:

'On désigne sous le nom de maladie de Parkinson une affection caractérisée par un tremblement d'une nature spéciale et par des symptômes de raideur musculaire qui donnent aux malades une attitude particulière (p. 676).

Een langzaam debuut is regel, een snel begin kan voorkomen. Bij het laatste worden als prodromen neuralgische of reumatoïde pijnen beschreven. Een snel begin volgt in de regel op een heftige emotie. De rusttremor verhevigt bij emoties en neemt af bij slaap, terwijl het hoofd niet aangedaan wordt. Indien het hoofd trilt, is dat een voortgeleide tremor, zo sloot Axenfeld bij Charcot aan. De tremor vormt een zeer belangrijk symptoom voor de differentiele diagnose ten opzichte van multiple sclerose. Nystagmus of oculaire tremoren komen bij de ziekte van Parkinson niet voor. De ziekte van Parkinson is eigenlijk geen echte paralyse, de agitatie is geen noodzakelijk symptoom.

Ook buiten Frankrijk zijn auteurs te vinden die op formes frustes wezen, waarbij de tremor afwezig was (Beevor, 1884-1885).

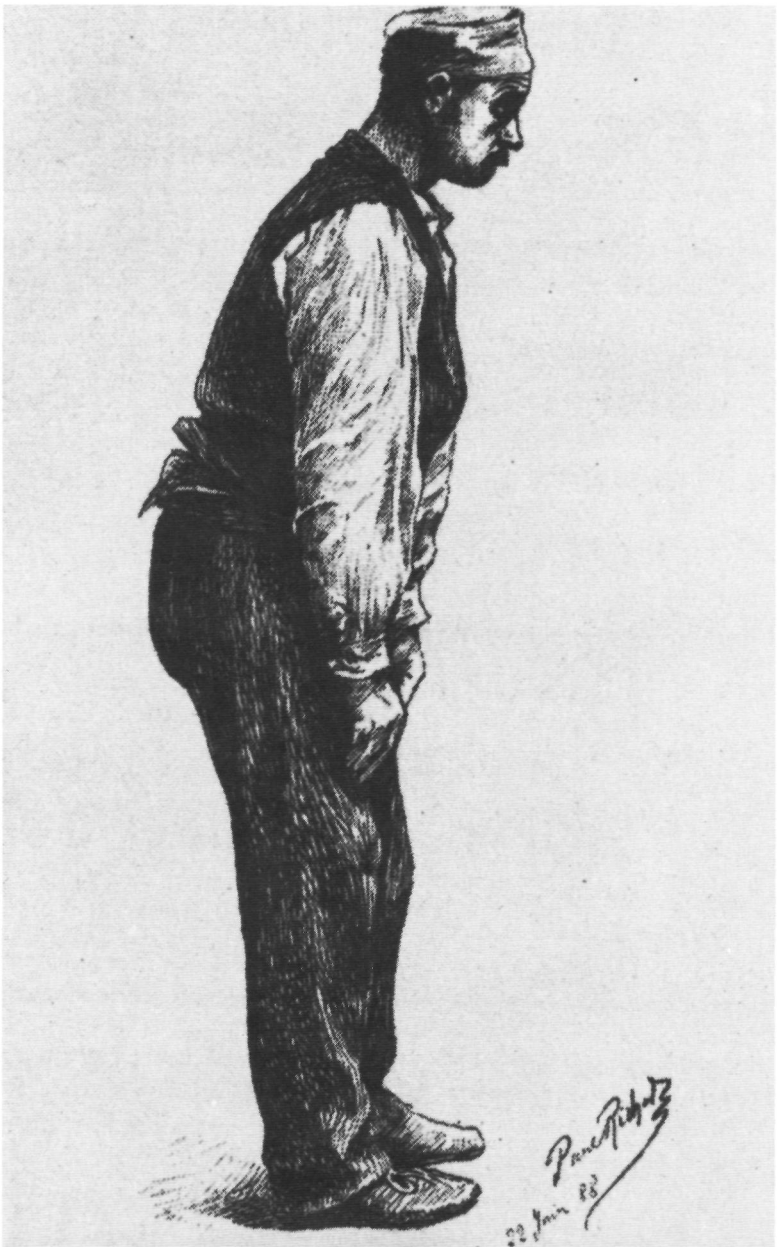
Trousseau (1885) besprak verschillende voorbeelden van patienten met de ziekte van Parkinson, die hij zag als een 'forme bizarre de chorée' (p. 284). De term 'paralysis agitans' zou onjuist gekozen zijn, aangezien het niet om een paralyse gaat.

Vaudier (1886) wilde de subjectieve gewaarwordingen niet bij de symptomen betrekken. Hij noemde achtereenvolgens als symptomen traagheid van bewegen, stijfheid van de spieren, onbeweeglijkheid van het gelaat, pro- en retropulsie, en oculaire lateropulsie.

Lereboullet en Bussard (1886) besteedden veel aandacht aan de rigiditeit. Gezien het feit dat binnen de kliniek van Charcot verscheidene formes frustes zonder tremor beschreven waren, zagen ook deze auteurs in de tremor niet een absoluut noodzakelijk symptoom.

In 1876 beschreven Lasègue één en Bourneville twee gevallen met als hoofdsymptoom rigiditeit, terwijl de tremor afwezig bleef.

In de loop van de tijd waren er in de school van Charcot formes frustes van de ziekte van Parkinson en vormen met atypische houdingen



Figuur 5 (p. 85) uit de dissertatie van B chet (1892). De hier afgebeelde patiënt, Ferdinand Bach re, werd op 7-10-1885 opgenomen in de kliniek 'La Salpêtrière'. B chet illustreerde met deze patiënt een afwijkende vorm van de ziekte van Parkinson, 'Type d'extension', waarbij er bovendien geen tremor aanwezig was.

beschreven Béchét (1892) verzamelde deze gevallen, met toevoeging van enkele eigen waarnemingen, waardoor Manschot in 1904 over de inventarisatie van deze vormen meende 'zoodat thans de abnormale lichaamshoudingen bij p a een vrij nauwkeurige bewerking hebben verkregen' (Manschot, p 645)

In zijn dissertatie nam Béchét een integrale beschrijving van de ziekte van Parkinson op, waarbij hij de symptomen als volgt indeelde

A Tremblement

B Rigidité musculaire

a Lenteur des mouvements

b Aspect de la physionomie – Faciès parkinsonniens

c Attitude

d Déformations

e Démarche

f Modifications de l'écriture

C Symptômes subjectifs

Opvallend hierbij is het onder één noemer brengen van een groot deel van de symptomen Als eerste symptoom merkten vele patienten het trager worden van de bewegingen op Béchét meende dat er naast de ziekte van Parkinson hysterische vormen voorkwamen die daar sterk op geleken Hij gaf een aantal voorbeelden van 'la simulation de la maladie de Parkinson' ¹⁹

Naast hysterische stigmata, zoals anesthesie en paralyse, vertoonden de patienten uiteenlopende, bij de ziekte van Parkinson behorende symptomen maskergelaat, tremor, typische houding van lichaam en handen, rigiditeit, afgenomen spierkracht, gevoelens van warmte en pijn in de ledematen en het lopen met kleine pasjes

Indien men nauwkeurig waarneemt, zal het mogelijk zijn te differentieren tussen de hysterische vormen en het samengaan van een ziekte van Parkinson met histerie Als eerste incomplete vorm van de ziekte van Parkinson beschreef Béchét de paralyse agitante sine agitative

'A partir du jour où la rigidité musculaire a été reconnue et signalée comme un symptôme capital de la paralysie agitante, le tremblement a cessé d'occuper la place prépondérante, et il a été bientôt établi que la maladie de Parkinson pouvait être constituée sans lui' (p 47)

Vooral de klinische lessen van Charcot zouden tot dit besef hebben bijgedragen Tot 1892 waren er zoveel van dergelijke gevallen beschreven, dat Béchét het ondoenlijk vond ze allemaal te noemen en te groeperen De diagnostiek hoefde geen problemen op te leveren, indien

¹⁹ Hij vermeldde enkele casus uit de literatuur Greindenberg, in *Wratch* no 40, St Petersburg, 1888, Rendu, in *Communication a la Societe medicale des hôpitaux*, 19 april 1889, Oppenheim, *Charité annalen*, 1889, 14 415, Boinet, Montpellier

men lette op de aanwezigheid van andere symptomen en het verloop.

Als tweede incomplete vorm besprak Béchét het type zonder rigiditeit, waarbij hij een persoonlijke waarneming beschreef. Dat hij twijfelde aan het bestaan hiervan, werd uitgedrukt in de titel van het desbetreffende hoofdstuk 'Maladie de Parkinson sans raideur musculaire? ou avec raideur musculaire à peine marquée' (p. 78). Sinds de tijd dat Charcot de aandacht vestigde op de rigiditeit, werd dit symptoom door bijna alle auteurs gevonden. Soms was de rigiditeit echter zo gering, dat deze geheel door de tremor gemaskeerd bleef

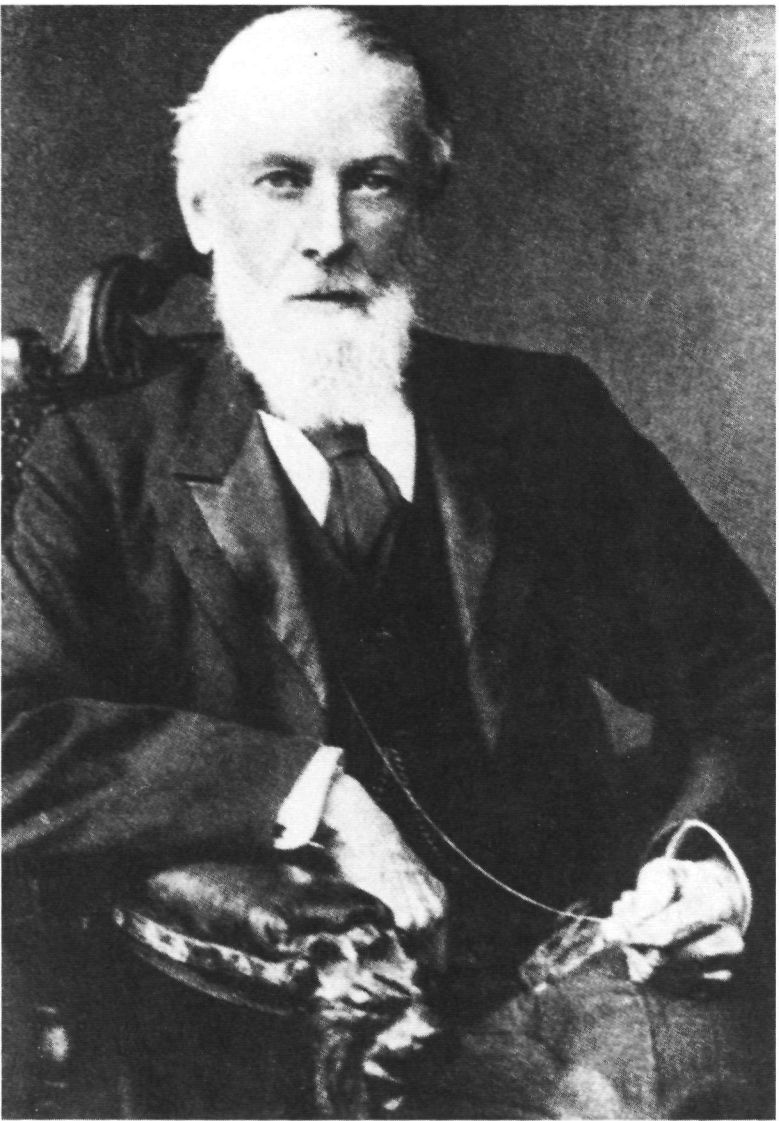
De diverse abnormale houdingen vatte Béchét op als modificaties van de rigiditeit, zoals vormen met extensie in plaats van flexie van de ledematen, het hoofd en de romp. Ook unilaterale vormen met abnormale hoofd- en halshouding gelijkend op torticollis werden door hem beschreven.

Als oculaire symptomen werden genoemd: starheid van de blik, opgetrokken wenkbrauwen, kleine oogspleet, moeilijke en langzame oogbewegingen, zeldzame lidslag, tremoren in de ooghoeken bij oogsluiting 'Latéropulsion oculaire' was zeldzaam.

Incidenteel werden door enkelen nog de volgende symptomen genoemd amaurosis, mist voor de ogen, gedeeltelijke oogspierparese, tranende ogen, diplocie, mydriasis. In het onderzoek van Parinaud en König bij de patienten van de Salpêtrière werden vrijwel nooit afwijkingen aan de ogen gezien (König, 1893). Gehoorstoornissen waren zeldzaam en vermoedelijk niet specifiek, maar samenhangend met de ouderdom. Atrofie van de huid aan handen en voeten kwam eveneens weinig voor. Als algemene vaso-motorische stoornissen noemde Béchét warmtegevoel, profuus zweeten, speekselvloed, oedemen van niet cardiale origine en symmetrische purpura. Een geringe spieratrofie zou normaal voorkomen, soms waren enkele spiergroepen selectief parëtisch.

Gowers (1893) handhaafde de term 'paralysis agitans' en beschreef de ziekte van Parkinson als 'a disease of the second half of life, characterised by the symptoms indicated by its name, muscular weakness and tremor, and also muscular rigidity' (p. 636). Gezien de leeftijd waarop de ziekte manifest wordt, noemde Gowers het een aandoening van het begin van het involutie-tijdperk. Hij besteedde in ruim tien pagina's veel aandacht aan de symptomen.

De houding is typerend, het hoofd voorover gebogen, de gezichtsuitdrukking angstig gefixeerd, andere emoties worden niet getoond door middel van mimiek. De armen zijn licht geflecteerd ten gevolge van de uitgebreide rigiditeit. De tremor is meestal ernstiger aan één lichaamszijde. Het prodromale stadium wordt in sommige gevallen gekenmerkt door reumatoïde en neuralgische pijnen. De eerste symptomen, de tremor, stijfheid of zwakte komen zeer geleidelijk, meestal



Sir William Richard Gowers (1845-1915) was net als Charcot een groot nosograaf. Hij besteedde in zijn leerboek veel aandacht aan de ziekte van Parkinson.

volgens op een emotie of vermoedheid Langzaam verspreiden de symptomen zich over het gehele lichaam De tremor, die in tweederde van de gevallen het eerste symptoom vormt, begint meestal in een hand, soms in de duim of wijsvinger De extremiteiten en rugspieren kunnen aangedaan worden, tremoren in de buikspieren nam Gowers nooit waar Meestal blijft het hoofd vrij van de tremor Indien het toch in trilling is, is dat het gevolg van tremulaties in andere lichaamsdelen Eénmaal vond Gowers een geringe rotatoire tremor vanuit de nekmusculatuur Tongspieren en musculus masseter zijn soms wel in de tremor betrokken, maar de andere gezichtsspieren slechts bij hoge uitzondering

De frequentie van de tremor ligt tussen 4,8 en 7 per seconde, meestal neemt deze frequentie af, als de bewegingsuitslag van de extremiteiten in tremor toeneemt Willekeurige bewegingen onderdrukken de tremor, maar tijdens rust blijft de tremor aanwezig De spierzwakte en de rigiditeit verschijnen als symptomen meestal samen De rigiditeit is de oorzaak van de uiteenlopende contracturen Ten gevolge van de rigiditeit is ook het bewegingspatroon verstoord en treedt er propulsie op De verklaring van Trousseau, dat de oorzaak van propulsie geheel gevonden kan worden in de verplaatsing van het zwaartepunt ten opzichte van het standvlak wees Gowers van de hand Er waren namelijk patienten die ondanks een anteroflectieve houding het verschijnsel retropulsie toonden Plotseling van richting veranderen was ook zeer moeilijk voor de zieken De oogspieren waren vrijwel nooit onderworpen aan de algehele traagheid Bij het kijken naar een zijkant werd eerst met de ogen gedraaid, later volgde het hoofd pas De traagheid van de oogspieren, gemeld door Debove, werd door Gowers als een uitzonderlijk fenomeen opgevat

De spraak toonde, net zoals het gelaat, een gebrek aan expressie en, zoals bij het bewegingspatroon, een neiging tot versnelling Deze 'spraakfestinatie' is het tegenovergestelde van de spraakafwijking die bij bepaalde patienten met multiple sclerose te constateren is De rigiditeit kan lange tijd het enige symptoom blijven, voordat de tremor manifest wordt Kniepeesreflexen zijn niet verhoogd en zelden wordt een voetclonus waargenomen Incontinentie werd door Gowers nooit gezien, wel soms een lichte verzwakking van de sfincteren Spierirritabiliteit blijft meestal aanwezig, is slechts soms iets afgenomen De sensibiliteit is nooit gestoord Soms maken de patienten melding van een gevoel van hitte, dat kan samengaan met een objectief koude huid in de extremiteit waarin het gevoel gelokaliseerd is Sommige patienten zijn op warmte gesteld, anderen weer op koude Oedemen en hyperhidrosis komen voor Meestal blijven de intellectuele functies intact

De inzichten van Charcot betreffende de differentiele diagnose, met name de afgrenzing ten opzichte van multiple sclerose, vonden vrij snel algemene verbreiding. Reeds in 1870 wees Rosenthal op de vaak gemaakte verwisselingen van de ziekte van Parkinson met andere ziekten die met tremoren gepaard gingen, waaronder hij expliciet 'die heerdartige Sclerose der Nervencentren' noemde (p 400). Deze is klinisch eveneens gekenmerkt door tremoren. Het verschil met de ziekte van Parkinson: de multiple sclerose is een ziekte die zich voornamelijk bij kinderen en kort na de puberteit manifesteert, de tremor en de verlammingen beginnen aan de onderste extremiteiten, de tremor wordt ernstiger bij inspanning of passieve bewegingen, na één tot twee jaar ontstaan er contracturen, articulatiestoornissen, reflexafname en incontinentie.

De ouderdomstremor, wordt gekenmerkt door het feit dat ook het hoofd in een voortdurende trillende beweging is, terwijl de neuralgische pynen, de hemiparese, de pro- en retropulsie ontbreken. De alcoholische tremor kan men herkennen aan de onrust van de patient, aan zijn hallucinaties en aan de afname van de tremor bij alcohol- en opiumgebruik. Tremoren ten gevolge van kwikvergiftiging gaan meestal gepaard met salivatie, ulcera in de mond, diarree, matheid en gebrek aan eetlust. In het verloop ontstaan vervolgens paresthesen van blaas en darmen, trillen van de romp, lallende spraak, duizeligheid, slapeloosheid en zintuiglijke stoornissen. Ook de tremor ten gevolge van loodintoxicatie is herkenbaar aan de begeleidende symptomen, zoals loodkolieken, arthralgieën, beslagen tong en paresthesen. De tremor bij opiumverslaafden tenslotte gaat gepaard met bleke gelaatskleur, 'matte' ogen, kleine pupillen, hardnekkige obstipatie, gebrek aan eetlust, aanvallen van duizeligheid en een onzekere lichaamshouding.

Ook Eulenburg (1871) sprak in duidelijke termen over de multiple sclerose:

'Von grosser Wichtigkeit ist dagegen die differentielle Diagnose zwischen Paralysis agitans und der zerstreuten, heerdweisen Sclerose der Nervencentra' (p 707)

Beide ziekten vertonen tremoren, progressieve verlammingen, spraakstoornissen, contracturen, neuralgieën, hypesthesieën en soms psychische stoornissen. Bij de multiple sclerose echter is het eerste symptoom een ernstige spierzwakte, vaak zelfs een verlamming, terwijl bij de ziekte van Parkinson als eerste symptoom de tremor ontstaat. De verlamming bij de multiple sclerose begint altijd in de onderste extremiteiten, terwijl in de regel bij de ziekte van Parkinson de bovenste extremiteiten het eerst aangedaan raken. De tremor bij de multiple sclerose lijkt wel op de tremor bij de ziekte van Parkinson, het verschil is echter dat hier geen

rusttremor, maar een intentietremor en een tremor bij passieve bewegingen bestaat. Minder belangrijke differentiele diagnostische overwegingen waren volgens Eulenburg de aanwezigheid van hoofdpijn en duizeligheid, in de periode voorafgaand aan het manifest worden van de multiple sclerose, de onregelmatige apoplectische en cataleptische aanvallen, de verhoogde peesreflexen en het voorkomen van deze ziekte bij jonge mensen.

Claveira (1872) volgde getrouw Charcots visie en zag in het onderscheid rusttremor – intentietremor ‘le caractère fondamental et distinctif de ces deux maladies’ (p. 17). De multiple sclerose zou verder te onderscheiden zijn door het verloop, waarbij de benen eerst aangedaan worden (waarna de paralyse opstijgt), de aanwezigheid van nystagmus, de gescandeerde spraak, de afwezigheid van het maskerge-laat en het voorkomen bij jongeren.

Boucher (1877) besprak enkele ziekten die bij differentiële diagnostische overwegingen van belang waren: ouderdomstremor, chorea, algehele progressieve paralyse, multiple sclerose, rusttremor tijdens typhus, tremoren ten gevolge van intoxicaties, chronische gewrichts-reuma en hersenverweking.

De ouderdomstremor wordt gekenmerkt door een algehele verzwakking, meestal bij bejaarden, soms bij vroegtijdig afgeleefden, ‘des individus atteints de décrépitude prématurée’ (p. 66). De wijze van uitbreiden verschilt totaal van het generalisatiepatroon bij de ziekte van Parkinson, het is immer symmetrisch, beginnend bij het hoofd en langzaam via de armen afdalend tot in de benen. Bovendien zal het hoofd bij de ziekte van Parkinson nooit primair trillen. Indien er een tremor van het hoofd bestaat, ligt de oorzaak van de tremor elders in het lichaam. De patiënten met ouderdomstremor hebben het vaak koud, stotteren en mompelen de gehele dag door.

Bij chorea, ‘chorée chronique’, laat de agitatie het hoofd eveneens niet ongemoeid, de bewegingen zijn saccadisch en niet gecoördineerd, het lijkt op schokken van de spieren ten gevolge van electriciteit, ‘délire des muscles’ (p. 68). Het schrift van patiënten met chorea is ook duidelijk anders dan het schrift van de lijder aan de ziekte van Parkinson, de letters zijn sterk onregelmatig wat vorm en grootte betreft, slordig en niet op een rechte lijn geschreven.

De algehele progressieve paralyse, ‘Paralyse générale progressive’, vertoont een halfzijdige of totale paralyse voordat de tremor manifest wordt. Deze werkelijke paralyse treffen we bij de ziekte van Parkinson niet aan. De paralytische aandoening tast bovendien de sfincteren en de bulbair spieren aan, met als gevolg incontinentie en bulbair dysarthrie. De tremor wordt heftiger bij willekeurige bewegingen. Gepaard aan de paralyse vinden we meestal een intellectuele deterioratie, die eindigt in dementie.

Multiple sclerose, door enkele auteurs vroeger omschreven met 'chroëe rythmique' en 'paralyse choréiforme', is een ziekte die zeer vaak met de ziekte van Parkinson verwisseld is. Dit zou vooral te wijten zijn aan de tremor, die bij beide ziekten een belangrijke plaats binnen het tableau van symptomen inneemt. Bij multiple sclerose is deze tremor echter tijdens rust afwezig en wordt daarentegen bij bewegen steeds heftiger, naarmate het doel van de geïntendeerde beweging genaderd wordt. De tremoruitslag is bovendien onregelmatig en ongelijk, met als gevolg dat het handschrift niet klein is, zoals bij de ziekte van Parkinson, maar wel onregelmatig van vorm. De tremor is bij het lopen aanwezig in hoofd, romp en ledematen, bij een zittende houding neemt de intensiteit van de tremor in de benen af en liggend is de patient geheel in rust. De vorm van de tremor lijkt nooit op het roten van vlas, zoals bij de ziekte van Parkinson. Bij multiple sclerose wordt de tremor vaak voorafgegaan door paresen of door een paraplegie. De tremor begint meestal in de benen, later worden de armen en het hoofd aangedaan. Tremor van het hoofd wordt bij de ziekte van Parkinson nooit waargenomen (p. 71). Symptomen die in het verloop van multiple sclerose optreden en niet bij de ziekte van Parkinson, waren volgens Boucher diplopie, amblyopie, nystagmus, vertigo, langzame slepende saccadische spraak, soms voorafgegaan door convulsieve trekkingen van de lippen. Vooral consonanten als l, p en g zouden moelijk uitgesproken worden.

De tremor bij typhus is alleen tijdens het ziekteverloop aanwezig, herkenbaar aan de begeleidende symptomen. Tremoren ten gevolge van intoxicaties ontstonden door alcohol, kwik, overmatig tabakgebruik, thee, koffie, absinth, opium, kamfer, hasjiesj, koolstofdissulfide, arseen en belladonna.

Chronisch gewrichtsreuma, 'Rhumatisme articulaire chronique', heeft enkele karakteristieken gemeen met de ziekte van Parkinson, namelijk: overeenkomstige houdingsafwijkingen in handen en wervelkolom, spiercontracturen en een gelijksoortige etiologie. Bij nauwkeurige studie blijkt echter dat de reumatische afwijkingen samenhangen met osteofytvorming, hydrarthrosis en zwelling van weke delen. Ook induraties, oedemen en koorts zijn symptomen die niet bij de ziekte van Parkinson voorkomen.

De 'hersenvetking' lijkt wel op de ziekte van Parkinson wat betreft de salivatie, de spraakstoornissen, het langzame verloop en de eenzijdige rigiditeit, maar bij de ziekte van Parkinson blijven de intellectuele capaciteiten behouden.

Buzzard (1881) merkte op dat de aard van de tremor bij de ziekte van Parkinson en multiple sclerose reeds het differentieren tussen beide ziekten mogelijk maakt. Bij het bespreken van de differentiele diagnose volgden Lereboullet en Bussard (1886) Charcot op de voet. Ze

vestigden allereerst de aandacht op de verschillen tussen de ziekte van Parkinson en multiple sclerose 'Aujourd'hui, dans la plupart des cas, il est permis de séparer nettement ces deux affections' (p 646) De tremor was weer het belangrijkste symptoom en van belang voor de differentiele diagnose Ook de relatie met de tremor van het hoofd werd weer genoemd, eveneens het kenmerkende verspreidingspatroon Alleen op basis van de verschillen in tremorvorm, de distributie en de aan- of afwezigheid ervan tijdens rust of beweging dachten de auteurs al dat het mogelijk zou zijn deze beide ziekten van elkaar te onderscheiden 'Ces caractères permettent déjà de différencier les cas ordinaires de ces deux maladies' (p 647) De bijkomstige symptomen werden in dezelfde volgorde opgenoemd als bij Boucher (1877) Andere ziekten die bij de differentiele diagnose overwogen moesten worden, waren de seniele tremor, chorea, athetose, gegeneraliseerde progressieve paralyse, tremoren ten gevolge van intoxicaties, chronisch gewrichtsreuma

Béchet (1892) noemde als twee fundamentele symptomen van de ziekte van Parkinson de tremor en de rigiditeit

'Ce qui domine toute l'histoire clinique de la paralysie agitante, c'est l'existence des deux phénomènes fondamentaux le Tremblement et la Rigidité musculaire' (p 45)

Béchet signaleerde dat er terecht meer de nadruk gelegd werd op de rigiditeit als belangrijk symptoom dan op de tremor, zoals voorheen gebruikelijk was De tremor kon namelijk ook afwezig zijn De scheiding tussen de ziekte van Parkinson, de ouderdomstremoren, en de multiple sclerose leverde geen nieuwe gezichtspunten op Bechet noemde ook nog de hysterische tremor Behalve dat deze vaak polymorf van vorm is, zijn bij de patienten typische hysterische tekens te vinden, zoals anesthesia totalis, tevens stigmata degenerationis zoals asymmetrie van gelaat en schedel en deformaties van het oor Het zou echter mogelijk zijn dat de ziekte van Parkinson gemengd met een hysterisch beeld voorkomt

2 4 2 6 Therapie

In het algemeen waren de meeste auteurs in deze periode nogal sceptisch over de therapeutische mogelijkheden Rosenthal (1870)

'In den meisten Fallen ist die Therapie nur vermögend, einzelne Symptome zu beschränken oder zu mildern Die ausnahmsweisen Erfolge sind fast immer bloss temporär' (p 401)

Ook Eulenburg (1871) sprak van zeer magere resultaten van de uiteenlopende therapieën Bovendien moet de vraag gesteld worden in

hoeverre het bij melding van succesvolle therapie wel om gevallen van de ziekte van Parkinson ging. Ondanks het feit dat zowel Jones als Charcot het positieve effect van tinctura Hyosiamu meldden, vond Eulenburg bij het voorschrijven van deze alkaloid-houdende extracten geen effect. Ook electrotherapie had geen effect, zelfs niet palliatief. Injecties met morfine en curare gaven een tijdelijke afname van de tremor te zien. Calabar, broomkalium, solutio Fowleri, en chloraalhydraat bleven zonder resultaat. In de Duitse literatuur werd veelvuldig gewezen op de ontspannende invloed van diverse soorten baden, variërend van warme zwavelbaden tot uiteenlopende soorten minerale baden.

2 4 3 3 1 *De klinische lessen van Brissaud (1895)*

Brissaud hield op zestien februari en driëntwintig februari 1894 twee klinische lessen over de ziekte van Parkinson, 'Pathogénie et symptomes de la maladie de Parkinson' en 'Nature et pathogénie de la maladie de Parkinson'. Omdat deze lessen een overzicht brachten van wat tot die tijd over deze ziekte bekend was en bovendien voor het eerst de hypothese bevatten dat 'de' lesie bij de ziekte van Parkinson in de substantia nigra gevonden moest worden, zullen ze hier uitgebreid worden besproken.

'La maladie de Parkinson est une de des affections qui renferment encore tant d'inconnues, elle reste pour nous un problème si absolument inexplicable, que nous y sommes sans cesse ramenés par l'attrait du mystérieux' (p. 469),

merkte Brissaud aan het begin van de eerste voordracht op. De ziekte van Parkinson karakteriseerde Brissaud als een 'neuropathie', niet als een neurose. Oorzaak van de ziekte was emotie, waarbij vooral angst en verdriet op de eerste plaats kwamen. Dat ook vaak traumata als oorzaak genoemd zijn, lag volgens Brissaud vooral aan het feit dat emoties hiermee gepaard gingen. Een direct effect van traumata sloot de auteur echter geenszins uit.

Het eerste opvallende symptoom bij patienten met de ziekte van Parkinson, was voor Brissaud de houding, resultaat van de rigiditeit der spieren. De auteur wees op de opvatting van Charcot, dat de rigiditeit wel eens afzonderlijk, zonder tremor, voorkwam maar dat tremor zonder rigiditeit nooit waargenomen was. Uiteindelijk is de rigiditeit er de oorzaak van dat de zieken er als onbeweeglijke standbeelden uitzien. De voorovergebogen houding en de positie van de ledematen maakt de diagnose op het eerste gezicht mogelijk. Er komen formes frustes zonder tremor voor, waarbij de arts goed moet opletten om niet de

diagnose chronisch reuma te stellen, vanwege de grote overeenkomst tussen de handvorm bij beide ziekten

De naam 'paralysis agitans' vond ook Brissaud fout gekozen, daar er volgens hem geen sprake van paralyse of parese is. De onwillekeurige bewegingen, hebben meer het karakter van onrust ('agitation') dan van tremor. Deze onrust is waar te nemen in alle delen van het lichaam, behalve in het hoofd. 'En réalité la tête ne tremble pas' (p. 476). Deze non-participatie van het hoofd is belangrijk voor de differentiele diagnose met de ouderdomstremor. Hier is het hoofd meestal het eerste lichaamsdeel dat tremor vertoont. Bij de differentiele diagnose tussen de ziekte van Parkinson en multiple sclerose is het belangrijkste symptoom de tremor.

De tremor bij de ziekte van Parkinson heeft de neiging synchroon op te treden in het hele lichaam, een aanwijzing om te veronderstellen dat het hier gaat om een centrale en geen perifere aandoening. Bij de ziekte van Parkinson zijn ook de oogspieren betrokken, de ogen zijn meestal gefixeerd in een onbeweeglijke positie, en ook de oogleden zijn verstijfd. De pupillen zijn nauw en lichtstijf. In zeldzame gevallen is wel eens melding gemaakt van voorbijgaande amaurosis. Naast pro-, re- en lateropulsie is er sprake van spraakversnelling en versterkte peesreflexen. Er zijn geen sensibiliteitsstoornissen.

Er komen ook halfzijdige vormen van de ziekte van Parkinson voor, waarbij het gelaat halfzijdig stijfheid toont, zodat er een gezichtsasymmetrie is waar te nemen. Brissaud wees op het feit dat patienten met pseudobulbaire paralyse veel trekken met patienten met de ziekte van Parkinson gemeen hebben het onbeweeglijke gezicht, de monotone spraak, de salivatie, het gebogen hoofd, de gefixeerde blik, het lopen met kleine pasjes en de spierstijfheid. Brissaud riep enkele patienten in de herinnering op, die onder andere dwanglachen en locomotieafwijkingen die passen bij de ziekte van Parkinson, als symptoom hadden. Gezien de lokalisatie van de lesie bij deze pseudo-bulbaire paralyse en de symptomen trok Brissaud de voorzichtige conclusie dat: 'la localisation de la maladie de Parkinson doit être sous-thalamique ou pédonculaire' (p. 487).

In de tweede voordracht vestigde Brissaud de aandacht op het feit dat lijdens aan de ziekte van Parkinson vaak kinds overkomen. 'On les considère la plupart du temps comme des ramollis, et on les traite comme tels' (p. 489). Ook de gelaatsexpressie doet vermoeden dat het hier gaat om patienten die totaal onverschillig tegenover hun omgeving staan. Dit is echter onjuist, de patient behoudt zeer lang zijn helderheid van geest. Het is voor hem alleen moeilijk zijn ideeën te uiten. Vandaar dat het van belang is om zijn geest, net zoals zijn lichaam, te blijven aanspreken. De parkinsonpatient dient ook geen teruggetrokken leven te gaan leiden, hij moet onder de mensen blijven. Dit eist inzet van de

omgeving, omdat men er van de patiënt schijnbaar weinig voor terug krijgt. Als de omgeving en de familie van de patiënt geen moeite meer doen om de patiënt overal bij te betrekken, dan wordt de patiënt achterdochtig en kan een psychische ontsporing het gevolg zijn: waanzin of extreme achterdocht, 'une véritable vésanie, d'une sorte de délire de la suspicion' (p. 490).

Als auteurs die eerder gewezen hebben op de psychiatrische problematiek bij de ziekte van Parkinson noemde Brissaud Ball (1882) en Parant (1884). Parant merkte op, dat de meeste auteurs slechts melding hadden gemaakt van algemene dementie in het terminale stadium van de ziekte. Ball had echter gewezen op het voorkomen van andere stoornissen, zoals geïrriteerdheid, hallucinaties, wanen (vooral achtervolgingswanen) en melancholie. Parant had de psychische problematiek van de patiënten onderverdeeld in drie groepen:

1. Patiënten met stemmingsveranderingen, zoals prikkelbaarheid, veelisendheid en constant aandacht vragen.
2. Patiënten met intellectuele stoornissen, variërend van afstomping tot totale dementie.
3. Een relatief kleine groep van patiënten met psychotische kenmerken, 'des phénomènes de vésanie franche' (p. 491).

Meestal gaat het om depressieve syndromen met melancholie, soms komen echter pogingen tot suicide, auditieve en visuele hallucinaties voor. Brissaud legde er ook hier weer de nadruk op dat soortgelijke psychische problemen gesignaleerd zijn bij patiënten met een pseudo-bulbaire paralyse.

Lange tijd heeft men geen constant neuropathologisch substraat voor de ziekte van Parkinson gevonden. De ziekte werd daarom wel als een 'caput mortuum' van de neuropathologie opgevat, als neurose. Brissaud vroeg zich af wat het voor soort neurose was, die een geheel leven duurt, waarbij er geen remissies voorkwamen en die langzaam progressief verloop tot de dood. Het zou echter goed denkbaar zijn dat een enorme schrik of een ander soort emotie een organische afwijking bewerkstelligde, net zoals de pseudo-bulbaire paralyse kan volgen op heftig verdriet. Het bleef echter een moeilijk te bewijzen stelling dat emoties een etiologische rol spelen. Brissaud wees de opvatting dat alléén emoties een etiologische rol zouden spelen van de hand. De lijst van ziekten die neurosen zouden zijn, is lang; hysteric, epilepsie, diverse tics, neurasthenie, alle ziekten zonder materieel substraat. Hij meende dat het organisch substraat van deze ziekten in de toekomst misschien wel gevonden zou worden. Neuropathologisch zijn er vele, uiteenlopende lokalisaties aangewezen in verband met de ziekte van Parkinson: 'Quant au siège de ces lésions, l'incertitude n'est pas moindre. Les uns, avec Chvostek, les placent dans la région du lobe pariétal, les autres, avec Leyden, dans l'insula ou dans la couche optique, d'autres

encore dans les corps opto-striés, Vulpian, dans la protubérance, enfin Charcot, Mendel, Blocq et Marinesco dans le pédoncule' (p 497).

Veel van de gemelde lesies zijn niet kenmerkend voor de ziekte van Parkinson, daar ze ook gevonden zijn bij seniliteit zònder tremor als symptoom. We zullen toch niet besluiten de ziekte van Parkinson op deze gronden een neurose te noemen, zo redeneerde Brissaud, maar andere mogelijkheden gaan onderzoeken.

Er zijn auteurs die de ziekte van Parkinson wenschen op te vatten als een myogene ziekte. De vermoedheid en de rigiditeit schijnen deze hypothese te onderbouwen, er werden echter slechts weinig specifieke spierlesies aangetoond.

Blocq en Marinesco hadden in 1893 een casus beschreven met uitgebreide lesies in de substantia nigra aan één zijde en een contralateraal hemiparkinsonisme. Deze locus niger, zo betoogde Brissaud, is een voor ons nog onbekend gebied. Is het niet toevallig, dat net in deze plaats zowel de zenuwvezels lopen die de willekeurige als ook de onwillekeurige motoriek beïnvloeden? Een lesie in dit gebied, vlak bij de bulbair kernen, kan de oorzaak zijn van de rigiditeit, de problemen van de mimische musculatuur en de psychische problematiek.

'Une lésion de cette zone, au voisinage des noyaux bulbaires de la face et du faisceau psychique, rendrait compte de la raideur, des troubles de la mimique et même des troubles apparents de l'état mental' (p 500)

Het is onbelangrijk wat de aard van de lesie is, het meest frequent zouden ischemische afwijkingen gevonden zijn. Multiple lesies, geven aanleiding tot verweking van de neurale substantie. Als basis vindt men vaak arteriele stenose en obliteratie. Het is niet ondenkbaar dat het plotselinge begin van de ziekte, bij sommige patienten na een heftige emotie, samenhangt met een circulatoire stagnatie voor een korte of langere tijd. Nogmaals vestigde Brissaud de aandacht op de overeenkomsten in symptomen en oorzaken van de ziekte van Parkinson met de pseudo-bulbaire paralyse. Bij de ziekte van Parkinson zouden de kleine, degeneratieve afwijkingen in de regionen van de hersenstam ('pédoncule ou la région sous-optique') dezelfde oorsprong kunnen hebben als de lesies bij de pseudo-bulbaire paralyse.

2 4 4 Samenvatting 1868-1895

De periode 1868-1895 is voor het grootste gedeelte gedomineerd door Franse neurologen, bij wie Charcot de belangrijkste rol speelde. Men besteedde veel aandacht aan het nauwgezet beschrijven van de sympto-

men Charcots visie diende als kristallisatiekern, waaromheen verdere theorievorming ontstond Zijn opvattingen inzake de etiologie, de symptomatologie, de differentiele diagnose en het neurosekarakter van de ziekte van Parkinson werden door het merendeel van de auteurs onderschreven De afgrenzing van de multiple sclerose, waarbij Charcot vooral aan de karakterstiek van de tremor grote waarde toekende, werd vrij snel gemeengoed Charcot zelf was weinig geïnteresseerd in de pathogenese Er ontstonden op dit terrein uiteenlopende hypothesen, waarbij men dacht aan vasculaire, myogene en endocriene mechanismen De neuropathologie en de pathologische anatomie bleven velden van aandacht met zeer vele, bontgekleurde resultaten Men meende op uiteenlopende lokalisaties van het perifere of centrale zenuwstelsel de pathognomonische lesies gevonden te hebben De bevinding van Bèchet (1892), uitgewerkt door Blocq en Marinesco (1893) vormde de basis van de door Brissaud (1895) voorgestelde hypothese, waarbij de substantia nigra binnen de neuropathologie van de ziekte van Parkinson centraal stond

2 5 *Inleiding 1895-1925*

Nu het symptomentableau van de ziekte van Parkinson genoegzaam bekend was en er overeenstemming heerste over de differentiele diagnose, richtte men zich in toenemende mate op neuropathologische en pathogenetische vraagstellingen

In deze periode werd het organisch-neurologische concept steeds duidelijker, waarbij de ziekte van Parkinson als een extra-pyramidale (degeneratieve) aandoening werd gezien in plaats van als een neurose Het grootste deel van de literatuur in deze periode concentreerde zich dan ook op neuropathologische themata Men trachtte de vraag naar de lokalisatie van *de* lesie bij de ziekte van Parkinson te beantwoorden

2 5 1 *Tussen Brissaud en Foix & Nicolesco (1895-1925)*

2 5 1 1 *Trétiakoff's dissertatie (1919)*

In de inleiding van zijn dissertatie, bewerkt onder Pierre Marie, vermeldde Trétiakoff als doelstelling het verrichten van een pathologisch-anatomische studie van de 'Locus Niger de Soemmering' Het verkrij-

gen van fysiologische kennis van dit gebied zou gecompliceerd worden door de ingewikkelde bouw van de pedunculi cerebri. De belangrijkste conclusie die Trétiakoff uit zijn onderzoek trok, formuleerde hij aldus:

'Ainsi donc les résultats de nos recherches nous amènent à dire que, entre les lésions du Locus Niger et la maladie de Parkinson, existent des relations très intimes. Il s'agit très probablement de relations de cause à effet' (p. 12).

In het begin van de studie werd een beschrijving opgenomen van de normale anatomie van de substantia nigra, waarbij gewezen werd op de morfologische verwantschap met de globus pallidus. In de substantia nigra werden twee zones onderscheiden, een bovenste gebied met meer en grotere neuronen, die voorzien waren van veel zwart pigment, en een onderste zone. Er werden efferente neuronen beschreven naar het tectum opticum, 'calotte pédonculaire', en afferente neuronen van de 'region frontale postérieure' en van de 'region rolandique'.

Trétiakoff beschreef vierenvijftig autopsieën van patienten die overleden waren aan de gevolgen van een neurologische ziekte, waarbij steeds de substantia nigra histologisch bestudeerd werd (methoden van de Mann, Nissl, Bielschowsky, en Alzheimer, gemodificeerd door Jacob). De resultaten groepeerde de auteur in twee delen, een groep waarbij geen lesies van de substantia nigra gevonden werden en een groep waarbij dit wel het geval was. In de eerste groep werden de volgende bevindingen en ziektebeelden opgenomen: seniele demencie (3x), de ziekte van Friedreich (3x), een abces in de grote hersenen (2x), multiple tuberculomen (1x), een cyste in de kleine hersenen (1x), influenza met wanen (2x), wanen met onduidelijke oorsprong (1x), demencie met onduidelijke oorsprong (1x), epileptische demencie (1x), myxoedeem bij cretinisme (1x), de ziekte van Landry (2x), tabes (2x), chronische chorea (2x), amyotrofische lateraalsclerose (2x), en spastische hemiplegie (2x).

De tweede groep was opgebouwd uit: spastische hemiplegie (1x), 'poliomyélite sub-aigue syphilitique' (1x), dwarslesie ten gevolge van een Pottse gibbus (1x), amyotrofische lateraalsclerose (1x), tumor in de basis van de grote hersenen (1x), gegeneraliseerde paralyse (1x), multiple sclerose (3x), encefalitis lethargica (2x), chorea van Sydenham (1x), torticollis (1x), seniele tremor (1x), intentietremor bij een lacunaire lesie in de pons (1x), atypische vormen van de ziekte van Parkinson (3x), de ziekte van Parkinson (9x), en een unilaterale vorm van de ziekte van Parkinson (1x).

De diagnosen waren volgens Trétiakoff voldoende gegarandeerd, daar ze in de neurologische kliniek van de Salpêtrière gesteld waren. In die gevallen waarbij afwijkingen aangetroffen werden in de substantia nigra, konden deze in vier verschillende klassen ingedeeld worden:

1. Lesies van infectieuze aard (encefalitis lethargica, chorea van Syden-

ham, algehele verlamming, diffuse tuberculomen, poliomyelitis en multiple sclerose)

2. Atherosclerotische lesies (seniele tremor en enkele gevallen van de ziekte van Parkinson).
3. Gelokaliseerde lesies, zoals tumoren en verwekingen
4. Lesies van niet nader te bepalen, degeneratieve aard, 'Lésions dégénératives de nature indéterminée' (p. 58) (ziekte van Parkinson, torticollis, amyotrofische lateraalsclerose, Pottse myelitis).

De pathologische veranderingen die op celniveau te constateren waren, werden door Trétiakoff in negen verschillende groepen beschreven:

1. Pigmentverlies: het meest opvallende en voorkomende verschijnsel.
 2. Celzwellling met hyalien protoplasma, weinig pigment en een randstandige kern, leidend tot hyaliene of granulaire degeneratie.
 3. Homogene cellen met karyolysis en verdwenen neurofibrillen, resulterend in een homogene 'vesicel' met argentofiele korreling. Trétiakoff vond deze veranderingen bij de processen van infectieuze aard, en vermoedde een overeenkomst met de degeneratieve verschijnselen, door Alzheimer beschreven bij atherosclerotische lesies onder de naam 'dégénérescence graisseuse à gros grains' (p. 60)
 4. Een aanvankelijk oedemateuze zwelling van de cellen, die bij chronische pathologische processen, zoals de ziekte van Parkinson, de seniele tremor, de multiple sclerose en de torticollis tot een korrelige degeneratie en karyolysis leidt, door Trétiakoff omschreven met 'la dégénérescence grumleuse' (p. 60)
 5. Bij bepaalde gevallen van de ziekte van Parkinson was het zwarte pigment verloren gegaan, maar bleven de kern en de protoplasmatische uitlopers intact. In het plasma werden Nissl-achtige corpora waargenomen, vermoedelijk ten gevolge van hypertrofie en fragmentatie van de neurofibrillen
 6. Intracellulair werden vaak lichaampjes van Lewy waargenomen, een enkele maal ook extracellulair
 7. Vooral bij de ziekte van Parkinson werden cellen met dubbele kernen beschreven.
 8. Degeneratieve verschijnselen, gepaard gaande met vacuole-vorming.
 9. Neuronen die waargenomen konden worden met pigment, maar zonder kern en protoplasma, waren volgens Trétiakoff artefacten
- Van het totaal van de achtentwintig beschreven gevallen, waarbij de substantia nigra pathologische veranderingen toonde, bleek in negentien van de gevallen dat deze gepaard gingen met symptomen als catatonie of rigiditeit volgens het Parkinsonstype, tremoren, choreatische bewegingen en torticollis. Deze symptomen plaatste Trétiakoff in één groep, namelijk die der motorische stoornissen, door tonusmodificaties gekenmerkt

Trétiakoff selecteerde uit de neuropathologische annalen twintig

gevallen van circumscripcte lesies in het gebied van de pedunculi cerebri, varierend van tuberkels tot tumoren en cysteuze processen. Het zou hierbij gaan om gevallen met het syndroom van Benedikt. Daarbij bestonden de symptomen in negen gevallen uit choreatische bewegingen, in drie gevallen uit athetotische bewegingen en in vijf gevallen uit niet classificeerbare, onwillekeurige bewegingen. Trétiakoff vatte dit aldus samen:

'Une lésion unique, localisée au pédoncule cérébral est suffisante pour déterminer des mouvements involontaires du côté opposé du corps et de types très variés (le tremblement est particulièrement fréquent)' (p. 68).

De vraag in hoeverre de coincidentie tussen lesies in de substantia nigra en afwijkingen van de tonus zich in een relatie van oorzaak en gevolg tot elkaar zouden verhouden, werd door Trétiakoff te complex gevonden om gedetailleerd te behandelen. Hierbij veranderde Trétiakoff de bevindingen inzake de 'pedunculi' verderop in zijn studie in lesies van de substantia nigra. Er waren in zijn tijd vele, uiteenlopende hypothesen met betrekking tot de lokalisatie van het tonus regulatiecentrum.²⁰ Trétiakoff kwam tot de volgende uitspraken:

1. Steeds als er pathologische veranderingen in de substantia nigra aanwezig zijn, kan een verandering in spiertonus waargenomen worden.
2. Een unilaterale lesie van de substantia nigra leidt tot contralaterale, motorische symptomen.
3. Noch binnen de eigen verzameling van casuïstiek en autopsieën, noch binnen de literatuur zijn voorbeelden te vinden die in tegenspraak zijn met de eigen bevindingen en deducties, zodat Trétiakoff als overtuiging uitsprak: 'Nous croyons donc pouvoir en conclure, qu'il y a entre les lésions du Locus Niger et les troubles du tonus dont il s'agit, des relations très étroites. Ce sont très probablement des relations de cause à effet' (p. 85).

De substantia nigra werd door de auteur opgevat als één der tonusregulerende centra uit het mesencefalon. Trétiakoff gaf vervolgens een korte samenvatting van de tot dan gerapporteerde neuropathologische afwijkingen bij de ziekte van Parkinson, te weten in perifere zenuwen, spieren, endocriene klieren, ruggemerg, spinale ganglia, pons, medulla oblongata, cerebellum, en pedunculi cerebri. Al deze veranderingen waren volgens Trétiakoff niet constant en niet pathognomonisch voor de ziekte van Parkinson en konden voor het grootste deel opgevat worden als seniele lesies. Er waren echter ook gebieden genoemd die volgens Trétiakoff wel pathogenetische betekenis hadden. Deze lokali-

²⁰ Trétiakoff noemde Jackson & Bastian, cerebellum, Crocq, corticaal, Van Gehuchten, Pawlow, nucleus ruber, Grasset, corticaal, mesencefaal en medullair.

saties werden vooral genoemd naar aanleiding van solide, circumscripte lesies, zoals tumoren en verwekingen en bevonden zich op het niveau van de basale kernen, de subthalamische regionen en de gebieden van de pedunculi (hierbij noemde Trétiakoff onder andere de bevindingen van Blocq en Marnesco en de daarop gebaseerde hypothese van Brissaud inzake de substantia nigra)

Een nieuwe periode met betrekking tot de vraag naar het neuropathologische substraat bij de ziekte van Parkinson ontwikkelde zich hand in hand met het verschijnen van nieuwe, histologische methodieken (Manschot, Jelgersma, Lewy)

Uit de veelheid van neuropathologische meldingen omtrent de ziekte van Parkinson besloot Trétiakoff als belangrijkste te noemen substantia nigra (Brissaud), nucleus ruber (Maillard), thalamus opticus (Anton, Nothnagel), nucleus lenticularis, ganglion ansae penduncularis, kern van de sympathicus (Lewy), globus pallidus (Hunt), de witte banen die de regio subthalamica doorsnijden, zoals de ansa lenticularis met bijbehorende kern, de velden van Forel, de strio- en pallidothalamische tractus (Jelgersma) De eigen bevindingen werden vervolgens door Trétiakoff als volgt samengevat

- 1 In negen gevallen van de ziekte van Parkinson werden in de substantia nigra 'absoluut constante' lesies gevonden
- 2 In één geval van een hemiparkinsonbeeld werd een contralaterale lesie in de substantia nigra gevonden
- 3 Vormen met halfzijdige verdeling van de parkinsonsymptomen met contralaterale nigralesies zijn ook door andere auteurs beschreven (Blocq & Marnesco, Béchet,²¹ Mendel)
- 4 Constante nigralesies werden ook gevonden bij catatonische parkinsonvormen, encefalitis lethargica, seniele tremor, intentietremor en bij diverse andere ziektebeelden, die met parkinsonsymptomen zoals rigor en tremor gepaard gingen
- 5 Buiten de ziekte van Parkinson zijn lesies van de substantia nigra geobserveerd bij twee groepen
 - a Samen met ziektebeelden waarbij tonusveranderingen een essentiële rol speelden, zoals chorea, multiple sclerose, torticollis
 - b Samen met ziektebeelden waarbij de motoriek sterk gestoord was, zoals hemiplegie, chronische poliomyelitis, Pottse myelitis
- 6 In de medische literatuur, noch onder de eigen bevindingen zijn waarnemingen te vinden die in tegenspraak zijn met de hypothese dat een substantie nigralesie de oorzaak van de ziekte van Parkinson vormt

Trétiakoff concludeerde dat de tonus, bij de ziekte van Parkinson gestoord, geregeld wordt via mesencefale kernen, waaronder de sympa-

²¹ Deze twee gevallen bleken in werkelijkheid een en hetzelfde geval te zijn

thische substantia nigra, maar dat er in geen van de beschreven gevallen lesies gevonden zijn die alleen tot dit gebied beperkt bleven. Hij wees er bovendien verschillende malen op dat

‘Nous avons d’ailleurs déjà dit qu’une lésion frappant uniquement le Locus Niger n’existe pas, ou tout au moins n’a jamais été vue’ (p. 96)

De eindconclusie formuleerde Trétiakoff aldus

‘Tous ces faits nous amènent à cette conclusion que la paralysie agitante dans ses principaux symptômes rigidité et tremblement, est due à une lésion destructive du Locus Niger de Soemmering’ (p. 102)

2 5 1 2 De monografie van Lewy (1923)

In 1923 publiceerde Lewy een monografie, gewijd aan de ziekte van Parkinson en ruim zeshonderd pagina's tellend, één van de meest omvangrijke geschriften over dit onderwerp

Als prodromale verschijnselen bij dit ziektebeeld met het langzame, progressieve verloop en het slappende begin vermeldde Lewy reumatische klachten van gewrichten en spieren, stekende pijnen, paresthesieën, hittegevoelens, hoofdpijnen, onrust, stuwingen. De oorzaak van de ziekte zou verband kunnen houden met het optreden van heftige emoties, waardoor een latent ziekteproces manifest zou worden. De tremor heeft historisch lang op de voorgrond gestaan. Sinds de beschrijving van Wilson (1912) verschoof de aandacht naar de rigiditeit en de akinesie en bestond de neiging in de tremor slechts een ‘unwesentliche Nebenerscheinung’ (p. 7) te zien. Lewy beschreef de tremor in zijn voorkomen en varianten echter toch nog als hoofdkenmerk. Deze tremor werd door Charcot opgevat als van belang voor de differentiele diagnose ten opzichte van de multiple sclerose. Lewy legde de nadruk op de relativiteit hiervan

‘Kennen wir heute genügend Fälle, in denen ein Ruhe-tremor so gut wie gar nicht besteht, wo es aber zu einem statischen oder direct zu einem lokomotorischen Zitter kommt’ (p. 8)

Ook komen er, in tegenstelling tot Charcots opvatting, tremoren van het hoofd bij de ziekte van Parkinson voor.²²

Een tweede hoofdkenmerk werd gevormd door de rigiditeit. Enkele auteurs hadden vermeld de ziekte van Parkinson zonder rigiditeit waargenomen te hebben. Zonder nadere uitleg merkte Lewy hierover

²² Charcot had immers gewezen op het belang van de afwezigheid van de hoofdtremor, om zo te differentiëren van de seniele tremor

op 'Ich für meine Person lehne eine Paralysis agitans sine rigiditate ab' (p 9)

Als andere symptomen, door Lewy zelf waargenomen in een patientenpopulatie van 86 zielen, werden door hem genoemd aandocningen van hersenzenuwen (28x), Stellwagse lidslag (28x), ichthyosis (2x), atrofie van de huid (5x), oedemen niet van cardiale of renale oorsprong, polyurie, pollakisurie zonder organisch substraat, pupilstoornissen, leverstoornissen, speekselvloed, tranenvloed, neussecretie, overmatig zweten, vertraagde darmassage, diarree, incontinentie

Ruim zestig procent van de onderzochte patientengroep vertoonden psychische stoornissen dementie, depressief-paranoide reactievormen (12x) en manische beelden (10x) In het verloop traden problemen in opmerkingsvermogen en geheugen op de voorgrond, soms leidend tot zeer ernstige dementiele beelden De overgang tussen ziekte van Parkinson en de normale ouderdomssymptomen zou vloeiend zijn

'Vergleichen wir das eben gezeichnete Bild eines Paralysis-agitans-Kranken mit einer grossen Anzahl alter Leute, so kann man nicht verkennen, dass hier fliessende Uebergänge bestehen Wer einen gescharften Blick für diese Krankheit sich erworben hat, wird versucht sein, in einer erstaunlichen Anzahl von Fallen eine Forme fruste der Paralysis agitans auch da anzunehmen, wo ein anderer nun ein mehr oder weniger fortgeschrittenes normales Senium sehen wird Aber gerade die Schwierigkeit, an dieser Stelle eine einiger-massen scharfe Grenze zu ziehen, liefert allein vom klinischen Standpunkte aus einen Hinweis dafür, dass die Paralysis agitans als ein frühzeitig einsetzendes und besonders hohe Grade erreichendes Greisentum aufzufassen ist, das sich im Gegensatz zu der Merzhahl der Falle von Senilitat nicht vorwiegend auf die Rinde beschränkt, sondern die Zentren der unwillkürlichen Motilitat und des vegetativen Nervensystems in erster Linie befällt' (p 43, 44)

Differentieel-diagnostisch leverde de afgrenzing van multiple sclerose volgens Lewy amper nog problemen op De afgrenzing van de pseudosclerose (hepatolenticulaire degeneratie) zou meer problemen opleveren Dit syndroom is echter bij relatief jeugdige patienten te vinden

Lewy suggereerde dat vele, eerder beschreven gevallen van de ziekte van Parkinson de ziekte van Wilson betroffen De vaak gemelde pyramidebaanstoornissen zouden voor deze opvatting pleiten Het enge, wezenlijke symptoom om beide ziektebeelden van elkaar te scheiden, vormde de typische parkinsonstremor

Buitengewoon problematisch zou de relatie zijn tussen de ziekte van Parkinson en de encefalitis lethargica Deze is aanwezig indien een parkinsonsyndroom zich ontwikkelt aansluitend aan een griep met pyramidebaan symptomen, oogspieraandocningen en soms slaapzucht Er bestaan echter gevallen, die zich pas na jaren ontwikkelen, terwijl de

relate met een griep onduidelijk blijft In deze gevallen is het van belang eveneens de tremorvorm in de beschouwing mede te betrekken Er blijven echter altijd gevallen waarbij het stellen van een diagnose moeilijk is

‘Im Einzelfalle kann es sowohl im ersten Beginn als auch gerade beim voll ausgeprägten Bilde mit unseren bisherigen Methoden unmöglich sein, ein differentialdiagnostisch sicheres Zeichen zwischen manchen derzeit wenig zitternden Kranken mit echter Paralysis agitans und solchen mit Lethargica zu finden (p 45)

Er bestaan ook gevallen van traumatische neurosen waarbij het typische pillendraaien waargenomen kan worden, daarbij ontbreekt de rigiditeit echter

Het grootste gedeelte van de studie van Lewy omvatte neuropathologische waarnemingen afkomstig van ruim vijftig autopsieën

Als eerste orientatie, ter bepaling van de lokalisaties van de lesies bij de ziekte van Parkinson, maakte Lewy van vijf gevallen serie-coupees, waarbij vooral de myelinisatiegraad bestudeerd werd (de ‘Markscheiden methodik’) Bij één van de vijf patienten, die tijdens zijn leven ernstige symptomen vertoonde, werden echter met deze methode geen morfologische afwijkingen gevonden Lewy weet dit aan de ontoereikendheid van de methode

‘Gleichzeitig wurde die Unzulänglichkeit der Markscheidenmethodik an einer anscheinend ganz unveränderten Serie von einem klinisch ganz besonders schweren Fall dargelegt’ (p 314)

De regionen die door Lewy aan inspectie onderworpen waren, omvatten de cortex cerebri met de verbindingen naar de pons, de basale kernen, het mesencefalon, het cerebellum en de medulla oblongata et spinalis

Op corticaal niveau werden voornamelijk seniele veranderingen waargenomen, met vlekkerige patronen van demyelinisatie, soms diffuus, soms haardgewijs gerangschikt Dit demyelinisatiepatroon vertoonde soms sterke overeenkomsten met multiple sclerose en was vooral herkenbaar in de capsula externa en de insula Verder werden vette degeneratie van de neuronen, vermeerdering van glia weefsel en tekenen van Alzheimerse degeneratie waargenomen Deze veranderingen waren voornamelijk gelokaliseerd in de frontale en temporale kwabben, terwijl hier ook tekenen van een Pickse lobaire atrofie gevonden werden Tenslotte vertoonden de fronto-pontiene en de temporo-pontiene banen tekenen van degeneratie

De meldingen van Jelgersma vormden voor Lewy aanleiding om de hersenstam aan nauwkeurig onderzoek te onderwerpen De ernstigste veranderingen werden gevonden in het striatum, vooral in de globus pallidus, de nucleus lentiformis en in de nucleus olivaris inferior

Bij frontaal gesneden coupes viel in vergelijking met hersenen van

normale of seniele patienten op, dat er bij de ziekte van Parkinson een sterke celarmoede van het putamen en in geringere mate van de nucleus caudatus aanwezig was

Lewy beschreef zes typen van morfologische veranderingen van de celstructuur vette infiltratie en degeneratie, eenvoudige seniele celatrofie, diverse chronische veranderingen, veranderingen van de kern, hydropische zwelling en seniele verandering van de neurofibrillen

De veranderingen in de cortex cerebri en in de basale kernen, vertoonden geen congruentie met de ernst van de bij leven aanwezige symptomen

'Dabei ist zu bemerken, dass die Schwere der pathologischen Veränderungen, wie sie sich im Markscheidenbilde darbietet, in gar keinen Verhältnis zum jeweiligen klinischen Befund steht' (p 193). De vaten in het gehele centrale zenuwstelsel vertoonden atherosclerotische afwijkingen Lewy had echter de indruk dat de degeneratieve veranderingen in het gebied van de basale kernen niet primair een gevolg waren van vascularisatie stoornissen

'Im ganzen hat man gerade bei den Stammganglien den Eindruck, dass die Ausbreitung der pathologischen Veränderungen viel weniger durch die Gefässversorgung als durch die systematische Zusammengehörigkeit des Gebietes bedingt ist' (p 315)

Ook werden door Lewy de vegetatieve kernen bestudeerd, waaronder hij de 'nucleus paraventricularis', het tuber cinereum, de nucleus subthalamicus en de 'nucleus pigmentosus deuteroencephalicus' rekende²³ In de cellen van al deze kernen waren typische, kogelvormige, glasachtige ophelderingen te zien

'Die bei der Paralysis agitans in den Ganglienzellen auftretenden kugeligen, kolbigen und sphärischen Körper mit und ohne kristallinischem Kern geben zum Unterschied von den ähnlich aussehenden der Myoklonie nie eine Jod-reaktion, sie färben nach Russell nicht grün, sondern rot und mit Toluidinblau meist metachromatisch Man kann also sagen, in Gegensatz zur Myoklonie finden sich bei Paralysis agitans in den Ganglienzellen nie Corpora amyloacea Sie haben vielfach einen hellen Hof um sich und sind dann auch doppelbrechend' (p 326)

Lewy memoreerde de opvattingen uit de Franse school, waarbij ervan uitgegaan werd dat de substantia nigra altijd degeneratieve tekenen vertoonde Tevens werden de resultaten van Lhermitte en Cornil (1921) genoemd, die afwijkingen van de substantia nigra gevonden hadden, zonder dat daarbij symptomen van de ziekte van Parkinson aanwezig waren

²³ In navolging van Jacobsen hanteerde Lewy deze laatste term voor de groep der pigmenthoudende cellen van de substantia nigra, de locus coeruleus en de sympathische cellen in de kernen van de nervus trigeminus, oculomotorius en vagus

De eigen waarnemingen relativeerden eveneens de absolute relatie tussen lesies van de substantia nigra en de parkinsonsymptomen: 'Derartige prominente Störungen sind in unseren Fällen bei der Paralysis agitans nicht nachweisbar' (p. 280). Cellen in de substantia nigra bevatten nog wel pigment, er werden corpora amylacea en vacuolen in het plasma waargenomen.

'Dass auch sonst melaninhaltige Zellen in wechselnder Anzahl zugrunde gehen, möchte ich aus dem Auftreten von Melaninpigment in glösen Structuren entnehmen, das mir in der Norm nicht aufgefallen ist' (p. 280).

In totaal onderzocht Lewy vijftig gevallen met de ziekte van Parkinson, waarbij in slechts elf gevallen afwijkingen in de substantia nigra gevonden werden.

In het cerebellum werden regelmatig parenchym afwijkingen gevonden, vooral in de Purkinjelaag en de nucleus dentatus. Ten gevolge van vasculaire veranderingen was er een versmalling van cerebellaire gyri en gliosevorming te zien. De veranderingen op het medullaire niveau waren niet afwijkend van wat normaal in het ruggemerg bij oude mensen aan te treffen is. Hij vatte zijn bevindingen als volgt samen:

'In Zusammenfassung der gegebenen Einzelheiten wird der Process der Paralysis agitans morphologisch als ein ausgesprochen seniler resp. präseniler angesehen, der in Analogie zur Lissauerschen Herdparalyse sich in diesem Falle speziell in den basalen Ganglien und den zentralen vegetativen Kernen, daneben in der Hirnrinde ansiedelt und seinem Ausdruck in gleicher Weise im ektodermalen wie mesodermalen Gewebe findet, in seiner lokalen Anordnung aber durch die Beteiligung der mesodermalen Komponente weitgehend beeinflusst wird' (p. 316).

Lewy vatte het pathologische proces bij de ziekte van Parkinson op als een variant van het normale senium. Over de beschreven veranderingen merkte hij dan ook op:

'Alles, was ich im folgenden als typischen Befund bei Paralysis agitans beschreibe, ist zum Teil bereits bei der senilen Demenz und zum Teil bei der Arteriosklerose bekannt oder dürfte sich in Zukunft noch finden' (p. 317).

De pathogenetische hypothese van Lewy wordt in paragraaf 2.5.2.2.1. besproken.

2.5.2.1. Etiologie

Diverse auteurs beginnen bij de bespreking van de mogelijke etiologieën van de ziekte van Parkinson met enkele relativerende opmerkingen.

Oppenheim (1908), Mendel (1911) en Curschmann (1925) gingen ervan uit, dat zolang een experimenteel verworven inzicht, ondersteund met neuropathologische gegevens, ontbrak, de eigenlijke oorzaak van de ziekte van Parkinson verborgen zou blijven. Ook Foerster (1912) noemde de oorzaak onbekend. Volgens deze auteur was er geen eenheid van etiologie, noch van pathogenese. Multiple sclerose kon immers, zo stelde Foerster, ook als ziekte van Parkinson imponeren. Gauthier (1912) sprak eveneens de toen vigerende onwetendheid uit.

'L'etiologie et la pathogénie de la paralysie agitante sont en effet les chapitres de nosologie qui renferment le plus d'obscurité et d'inconnu' (p. 9)

Souques (1921) besprak op een neurologencongres te Parijs de diverse etiologische factoren, die in de loop van de tijd genoemd waren en kwam in vele gevallen tot een negatieve waardering van de causale opvattingen. 'Il es très souvent impossible de découvrir la cause déterminante de la maladie de Parkinson' (p. 548)

Vrijwel alle geraadpleegde auteurs uit het begin van de hier besproken periode waren het erover eens dat emoties een grote rol spelen als causale factoren bij de ziekte van Parkinson. De stelligheid waarmee dit beweerd werd, varieerde echter. Foerster (1912) beklemtoonde de speciale rol die emoties binnen de etiologie zouden spelen, Gauthier (1912) merkte op dat emoties met zekerheid de minst twijfelachtige der oorzakelijke factoren genoemd kunnen worden. Dit werd, aldus Gauthier, gesteund door een veelheid aan observaties. Zo werden na de oorlog vele nieuwe gevallen van de ziekte van Parkinson gemeld, reden waarom sommigen er zelfs toe overgingen dit een 'névrose obsidionale' te noemen. Kolliker (1901), Strumpell (1904), Oppenheim (1908), Bechterew (1912) en Crocq (1912) zagen eveneens in emoties een belangrijke oorzakelijke factor. Mendel (1911) kwam in zijn samenvattend literatuuroverzicht tot de conclusie dat via de anamnese zowel chronische emoties (kommer en zorgen) als acute emoties, bijvoorbeeld heftige schrik, als oorzakelijke factoren naar voren komen.

In zijn bespreking van emoties als oorzakelijke factoren bij de ziekte van Parkinson noemde ook Souques (1921) deze tweedeling en sprak van 'les émotions aiguës, brusques et violentes' en van 'des émotions chroniques' (p. 548). In de eerste groep zou het vooral de angst zijn die van belang was als oorzaak van de ziekte van Parkinson. Door enkele auteurs was deze ziekte dan ook een 'peur figée' genoemd. In het verleden hadden veel vooraanstaande auteurs op de relatie tussen plotselinge emoties en het manifest worden van de tremor gewezen, waarbij vreemd genoeg de rigiditeit nooit ter sprake kwam. De beschreven casuïstiek was anecdotisch en niet controleerbaar. Vandaar dat Souques twijfelde aan de betreffende emoties als oorzakelijke factor.

Andere redenen daarvoor waren

- 1 Niet altijd is het tijdsverloop tussen de emotie en het manifest worden van de ziekte aangegeven
- 2 De zieken hebben zelf de neiging tot duiden, waarbij achteraf aan vage emotionele gebeurtenissen van vroeger in hun belevingswereld een overdreven groot belang wordt gehecht
- 3 Er wordt een te eenvoudig verband gelegd tussen de passagère tremor ten gevolge van een heftige schrik en de tremor bij de ziekte van Parkinson

Deze overwegingen brachten Souques tot de conclusie

'Ceci étant dit, il serait superflu d'insister sur le rôle étiologique attribué aux émotions prolongées, aux chagrins, aux peines morales' (p 549)

Roussey en Cornil (1921) hielden een enquête onder een groep oude militairen en troffen slechts zeer zelden de ziekte van Parkinson bij deze populatie aan. Het optreden van de ziekte van Parkinson na heftige emoties werd door hen dan ook opgevat als een coincidentie. Ze vatten hun conclusie als volgt samen

'En définitive, nous dirons que l'émotion ne joue qu'un rôle accessoire en venant accentuer l'un des signes importants de la maladie, le tremblement, qu'elle exagère, extériorise et rend, par conséquent, plus nettement perceptible. Quant à l'origine émotive du Parkinson, elle nous semble devoir être aujourd'hui définitivement abandonnée, et ceci d'autant plus que personne ne songe plus à ranger cette affection dans le cadre des névroses' (p 581)

Jelliffe en White (1919) waarschuwden voor te veel nadruk op emoties. Deze komen immers altijd wel ergens voor. Zo kan een plotselinge emotioneel beladen gebeurtenis zowel in een veroorzakende als in een toevallige relatie met het begin van de ziekte van Parkinson staan.

Paulian en Tomovici (1923) stelden dat vooral die emoties die met een 'shock' gepaard gingen, een oorzaak vormden voor de ziekte van Parkinson. Deze emoties zouden vascularisatiestoornissen en zelfs lesies in de basale kernen teweeg kunnen brengen.

Curschmann (1925) wilde heftige emotie opvatten als provocerende factor. Ook traumata werden vrijwel zonder uitzondering door de auteurs genoemd, meestal in één adem met emoties als duidelijke oorzakelijke factoren. Kohler (1899), Pearce (1901), Dieulafoy (1901), Kolliker (1900), Herdtmann (1900), Rocholl (1903), Ruhemann (1903), Schmidt (1903), Strumpell (1904), Oppenheim (1908), Castéren (1909), Mendel (1911), Quensel (1912), Curschmann (1925) noemden allen traumata als zekere oorzaken en beschreven deels nieuwe, ondersteunende casuïstiek.

Enkelen zagen in een posttraumatische ascenderende neuritis, voor het eerste gepostuleerd door Charcot, het pathogenetisch mechanisme

waardoor de ziekte van Parkinson veroorzaakt zou worden (bijvoorbeeld Linow, 1899, Cizard, 1905, Videau, 1910) Krafft Ebing (1899) en Hudovernig (1912) beschreven beiden een casus, waarbij aansluitend op een heftig trauma zich een parkinsonachtig beeld ontwikkelde. Door Hudovernig werd het gehele symptomatische tableau waargenomen, tot en met de micrografie. Alleen het posttraumatisch beloop rechtvaardigde de diagnose 'hysteriforme paralyse agitante'

Jelliffe en White (1919) suggereerden dat factoren als traumata, in het algemeen lichamelijke belastingen, als oorzakelijke factor opgevat konden worden, vooral bij patienten met arteriosclerotisch veranderde vaten. Patrick en Levy (1922) beschreven bij 22 van de 146 gevallen van parkinsonisme traumata in de voorgeschiedenis. Souques (1921) merkte op dat de invloed van traumata op het eventuele ontstaan van de ziekte van Parkinson moeilijk na te gaan is. De auteur had tijdens de oorlog na traumata van het hoofd wel het optreden van de ziekte van Parkinson waargenomen. De ziekte werd niet direct manifest. Sinds Charcot zouden diverse mededelingen gedaan zijn over symptomen passend bij de ziekte van Parkinson in het lichaamsdeel dat door het trauma getroffen was. Deze observaties bleven echter zeldzaam, hetgeen een reden vormde voor Souques om de suggestie op te werpen dat ook hier slechts sprake was van coincidenties.

De leeftijd was de derde oorzakelijke factor, die vrijwel eensgezind genoemd werd. Daarbij werd vaak opgemerkt dat er echter ook gevallen van juveniele vormen beschreven zijn, maar dat het grootste deel van het patientenbestand in of na het vierde decennium door de ziekte getroffen werd. Veel auteurs waren verdedigers van de hypothese van de vroegtijdige veroudering. Gauthier (1912) bracht deze hypothese weer in verband met de schildklier. Als motivatie voerde Gauthier allereerst aan, dat bij ouderen de schildklier veelal kenmerken van atrofie vertoont. Ten tweede zou gevonden zijn, dat bij patienten met de ziekte van Parkinson het thyreo-parathyreoïd systeem tekenen van vroegtijdige veroudering vertoonde. Bovendien imponcerde de patient met een hypofunctioneel schildkliersysteem als 'un vieillard précoce', terwijl daarentegen de Basedowpatienten eigenlijk 'les grand enfants exubérants et révoltés' zijn. Zo zou een speciale dyscrasie van de interne secretie, samenhangend met vroegtijdige veroudering, de ziekte van Parkinson kunnen veroorzaken.

Manschot (1904) onderzocht een grote groep patienten uit het patientenbestand van Winkler en Wertheim Salomonson en vond voor de mannen een gemiddelde leeftijd van 58 8 jaar en voor de vrouwen 62 6 jaar. Hij meende op grond van onder andere deze leeftijden, dat de predispositie voor de ziekte van Parkinson niet zonder meer in verband kan worden gebracht met seniliteit, en citeerde daarbij Charcot, die een soortgelijke positie innam. ' . . . ce serait aller trop loin que de les

considerer comme une maladie sénile' (p. 614). Als argumenten om de ziekte van Parkinson als seniliteitsverschijnsel af te wijzen noemde Manschot:

1. Bij vrouwen, waarbij seniliteitsverschijnselen vroeger optreden dan bij mannen, wordt de ziekte van Parkinson gemiddeld later manifest.
2. Er zijn gevallen gemeld, waarbij de ziekte van Parkinson voor het vijftienvijftigste levensjaar optrad. Hierbij was de oorzaak van uiteenlopende organische aard.
3. De ziekte van Parkinson heeft een verwantschap met de seniele tremor, die echter eveneens niet als gewoon seniliteitsverschijnsel opgevat dient te worden.
4. Indien de ziekte van Parkinson een seniliteitsverschijnsel zou zijn, zou deze ziekte meer onder ouderen aangetroffen dienen te worden, terwijl de ziekte juist ook in deze groep tamelijk zeldzaam is

Andere etiologische factoren, frequent of incidenteel genoemd, waren chronische afkoeling en vochtigheid (Mendel, 1911; Gauthier, 1912), afkoeling (Dieulafoy, 1901; Kolliker, 1900, Strümpell, 1904), waarbij Jelliffe en White (1919) vermoedden dat de relatie tussen het ontstaan van de ziekte van Parkinson en deze fysische agentia eerder van toevallige, dan van essentiële aard was. Reuma, reumatische aandoeningen of diathesen werden onder andere door Mendel (1911), Forster (1912) en Gauthier (1912) vermeld.

Frenkel (1899) wees op huidveranderingen, waardoor het vermoeden dat de ziekte van Parkinson in de groep der endocriene afwijkingen ondersteund werd. Dana (1899) noemde naast reumatische antecedenten de mogelijkheid dat de ziekte van Parkinson een late complicatie van infecties en intoxicaties zou kunnen zijn, een opvatting eveneens gehuldigd door Gauthier (1912), terwijl Castéran (1909) juist deze beide factoren als oorzakelijke momenten betwijfelde. Ook Oppenheim (1908) achtte de relatie tussen het optreden van de ziekte van Parkinson en acute infectieziekten discutabel. Oppenheim had wel zelf zeven patienten beschreven, waarbij syphilis waargenomen was. Syphilis is door vele auteurs als één der oorzakelijke factoren genoemd (Forster, 1912, Wertheim Salomonson, 1899, 1921, Souques, 1921; Urechia, 1921; Lafora, 1924, Reuter, 1904; Maillard, 1907). Crocq (1921) verwierp deze opvatting echter, de argumenten werden helaas in het verslag van de 'réunion neurologique annuelle' niet vermeld. Wertheim Salomonson (1921) stond op het standpunt dat het voorkomen van syphilis en de ziekte van Parkinson niet slechts een toevallige combinatie van twee ziektebeelden was, maar een nieuwe klinische entiteit, waardoor het gerechtvaardigd zou zijn te spreken van tromboparalysis tabetiformis (cum dementia). Winkler en Oppenheim onderschreven deze opvatting volgens de auteur. Urechia (1921) beschreef twee gevallen met zowel symptomen van syphilis als van de ziekte van Parkinson, waarbij de

casuïstiek van het eerste geval aangevuld werd met pathologische gegevens. In de substantia nigra werden perivasculaire infiltraten gevonden. Ook in de nucleus caudatus en de nucleus lenticularis werden ernstige lesies aangetroffen. Vooral de grote cellen van de globus pallidus en het putamen waren aangedaan.

Tenslotte werden door enkele auteurs als etiologische momenten nog genoemd influenza, typhus, pokken, dysenterie, maagbloedingen, voortdurende lichamelijke of geestelijke overbelasting, erfelijkheid, en het behoren tot het 'arische ras'.

2 5.2.2 Pathogenese

In de periode 1895 tot 1925 bestonden er naast elkaar vier verschillende hypothesen omtrent de aard van het pathogenetisch proces bij de ziekte van Parkinson, te weten een endocriene, een myogene, een vasculaire en een 'neuritis ascendens' hypothese. Daarnaast waren er auteurs die de ziekte van Parkinson als neurose wensten te zien.

2 5.2.2.1. De endocriene pathogenese

De opkomst van de endocrinologie als zelfstandig medisch subspecialisme aan het eind van de vorige eeuw leidde vermoedelijk tot het ontstaan van uiteenlopende endocriene hypothesen, waarbij de hypofyse, de glandulae thyreoidea en parathyreoidea en de thymus genoemd werden als klieren van belang bij de genese van de ziekte van Parkinson. Als motivatie bij het zoeken naar een endocriene pathogenese van de ziekte van Parkinson werd eenzelfde soort argumentatie gehanteerd als bij de stelling dat de ziekte van Parkinson een neurose zou zijn. Er werd gewezen op de vele, uiteenlopende en vaak contradictoire resultaten van het neuropathologisch onderzoek, waarbij een constante lesie, die gerelateerd kon worden aan de symptomen van de ziekte van Parkinson, ontbrak. Zo merkte Gauthier (1912) in verband met de mogelijke afwijkingen aan de endocriene klieren op. 'Par l'inconnu et l'obscurité de sa pathogénie, la maladie de Parkinson était bien désignée pour être étudiée dans ce sens' (p. 29). Diverse auteurs hadden gewezen op de relatie tussen de ziekte van Parkinson en dysfunctioneren van de schildklier (Möbius, 1883; Luzzato, 1898; Frenkel, 1899; Gauthier, 1895; Lundborg, 1901, 1904; Castelli, 1903; Alquier, 1903; Parham en Urechia, 1910; Gauthier, 1912; Lewy, 1923).

Gauthier (1912) somde de overeenkomsten in symptomen op tussen de ziekte van Parkinson en hyperthyreoïdie, bij beide ziekten is er sprake van tremoren, subjectieve warmtegevoelens, verhoogde zweetsecretie, slapeloosheid, verhoogde hartfrequentie en hypotensie. Ook zou sclerodermie zowel in associatie met de ziekte van Parkinson als met de ziekte van Basedow voorkomen. Bij pathologisch onderzoek vond men bovendien bij beiden een intact zenuwstelsel, 'interstitiele lipomatose' en atrofie van het spierstelsel. Gauthier vermeldde de visie van Potain, die beide ziekten als neurosen wenste op te vatten en de ziekte van Basedow respectievelijk de ziekte van Parkinson karakteriseerde met 'la nevrose de la colère figée' en 'la nevrose de la peur figée'. Door Mobius (1883) en Parhom en Urechia (1910) was de aandacht gevestigd op het gelijktijdig en familiair voorkomen van beide ziekten.

Frenkel (1899) beschreef bij voortgeschreden stadia van de ziekte van Parkinson huidafwijkingen, die volgens hem constant begeleidend verschijnselen waren. Behalve de verdikking van de huid zouden er in sterke mate verklevingen aanwezig zijn, waardoor de huid moeilijk van de onderlaag te mobiliseren was. De epidermis vertoonde schilfering en vergrote talgkliercomplexen. Deze huidafwijkingen, waarbij de toegenomen stugheid centraal stond, zouden de oorzaak vormen voor de starre gezichtsuitdrukking, de verdiepte voorhoofdslijnen, de paresthesieën, de pijnen, het subjectieve warmtegevoel en de crythrodermie. Met de verdikte en stugge huid zouden subjectieve en objectieve kenmerken van de ziekte samenhangen. In het licht van de waargenomen huidafwijkingen, aldus Frenkel, verliest de hypothese dat de ziekte van Parkinson begrepen zou moeten worden uit afwijkingen in hersenen en ruggemerg, aan kracht. De ziekte van Parkinson dient dan ook, samen met morbus Basedow, opgenomen te worden in een aparte klasse van ziekten.

Reuling (1900) onderzocht zes patienten en vond in vier gevallen dezelfde huidveranderingen als Frenkel had beschreven. De patienten hadden in deze huidregio's ook pijn, hetgeen Reuling weet aan afklemming van de zenuwen van de huid.

Alquier (1903) trachtte tot verificatie van Lundborg's hypothese van de schildklierpathologie te komen. Hij onderzocht vier gevallen en vond in de schildklier grote vesikels en overvulling met colloid. Deze bevindingen verschilden zijns inziens echter niet van waarnemingen bij gezonde mensen.

'Les préparations, comparées avec des coupes de corps thyroïdes provenant de sujets sains, nous ont paru absolument semblables'
(p. 92)

Mobius (1883), Lundborg (1901), en Luzzato (1898) legden een relatie tussen de ziekte van Parkinson en hypothyreoïdie. Zo beschreef Lundborg een grote boerenfamilie, zowel schildklierpathologie als

ziekte van Parkinson voorkwam. Bovendien kwamen bij één patiente de ziekte van Parkinson en myxoedeem gelijktijdig voor. Bij autopsie werd in dit laatste geval een walnootgrote tumor gevonden in het linker cerebellum. Lundborg ging aan het belang van deze lesie voorbij, maar vestigde daarentegen wel de nadruk op de cysteus gedegeneerde linker lob en de gehypotrofieerde rechter lob van de schildklier.

Castéran (1909) vatte de argumenten voor een schildklierpathogenese van de ziekte van Parkinson als volgt samen:

Ten eerste klinische redenen in het geval van de ziekte van Parkinson zou de oorzaak in een auto-intoxicatie kunnen liggen, vergelijkbaar met de intoxicatie bij de morbus Basedow.

Ten tweede zijn er uit het pathologische onderzoek geen resultaten bekend die tégen de endocriene hypothese pleiten. De lesies van het zenuwstelsel en het spierstelsel bleken variabel in lokalisatie en ernst en als verklaring van de symptomen van de ziekte van Parkinson zodoende niet toereikend. Bij autopsieën werd in het algemeen te weinig aandacht besteed aan afwijkingen van de schildklier. Indien deze klier wel aan een nader onderzoek onderworpen werd, vond men diverse afwijkingen.

Ten derde heeft in enkele gevallen een substitutietherapie positieve resultaten afgeworpen.

Roussy en Clunet (1910) merkten in hun bespreking over de bijschildklierhypothese op 'Elle n'a pour elle jusqu'ici que des faits disparates et paraît aujourd'hui presque abandonnée' (p. 463).

Lundborg (1904) had gewezen op de analogie tussen de symptomen van de ziekte van Parkinson en het symptomentableau dat ontstond bij ablatio parathyreoidea, zoals de rigiditeit en de tremor. Tevens werden er gunstige resultaten bij de ziekte van Parkinson gemeld bij toediening van extracten uit parathyreoïd klieren. Berkely (1905, 1907) vond bij negen van de elf patienten vooruitgang na de substitutietherapie. Marinesco en Papazolu (1912) vonden bij vier patienten in het bloed enzymen tegen de schildklier en bijschildklieren.²⁴

Roussy en Clunet (1910) gaven naast een rapportage van eigen onderzoekingen een overzicht van de resultaten op het gebied van de bijschildklierpathogenese van de ziekte van Parkinson. Op grond van insufficiënte methoden van kleuring en histologisch onderzoek en een te fragmentarische weergave van de resultaten, meenden de auteurs het merendeel van de tot dan toe gepubliceerde bevindingen te kunnen verwerpen als niet-relevant. Alleen de onderzoekingen van Thompson (1906) en Alquier (1909) konden de toets der kritiek doorstaan.

Thompson (1906), door Roussy en Clunet als de belangrijkste auteur beschouwd, beschreef negen autopsieën. In alle gevallen waren de

²⁴ I cwy (1923) merkte op, dat de indertijd door genoemde auteurs gebruikte dialysemethode volgens Abderhalden nog tamelijk onbetrouwbaar was.

bijschildklieren iets kleiner dan normaal, hetgeen de auteur meende te kunnen verklaren op grond van de hoge leeftijd van de patienten. De histologische veranderingen, zoals vette degeneraties, waren specifiek

Alquier (1909) beschreef één autopsie, en maakte melding van vette degeneratie met tekenen van inactiviteit

'Je n'ai vu qu'une seule espèce de cellules, petites, à noyau sombre, dense, à protoplasma peu abondant, très faiblement basophile, sans produit de sécrétion décelable par l'hématéine-éosine' (bij Roussy en Clunet, p. 467-468)

De lesies, door Roussy en Clunet in de bijschildklieren waargenomen, waren tegenovergesteld aan wat zij hadden verwacht te zien. Deze afwijkingen omvatten

- 1 Hypertrofie
- 2 Een 'semi-compacte' consistentie
- 3 Een gering aantal vetcellen
- 4 Een toename van de acidofiele cellen met een spongocytair structuur
- 5 Een grote hoeveelheid colloid, geranschikt in grote velden

De auteurs vatten de bevindingen als volgt samen

'En effet, dans tous nos cas, nos glandes parathyroïdes sont le plus souvent notablement augmentées de volume, d'aspect semi-compact, très riches en substance colloïde, en cellules éosinophiles' (p. 477)

Deze lesies waren zowel inter-individueel als intra-individueel constant van aard, ze werden pathologische hyperplasie genoemd. Op grond van deze bevindingen, meenden zij dan ook het idee van de insufficiëntie van de bijschildklieren bij de ziekte van Parkinson te mogen verwerpen. Bovendien bleek substitutietherapie met bijschildklierextracten in het merendeel van de gevallen de symptomen van de ziekte van Parkinson te versterken (vooral de rigiditeit). De post- of proptervraag wilden de auteurs openlaten.

Perdrizet (1913) kende de hier besproken monografie vermoedelijk niet. Hij refereerde aan het werk van Gjestland uit 1911, waarin volgens de auteur voor het eerst bij de ziekte van Parkinson de hypertrofische bijschildklieren besproken zou zijn. Het zou echter moeilijk uit te maken zijn, of het hier een 'specifieke coincidentie' betrof, of een 'intieme correlatie'.

Decrum (1918) rapporteerde een casus, waarbij een 57-jarige patiente parathyreoïd-extract als therapie kreeg. Deze vrouw had al gedurende een jaar de volgende symptomen: langzame bewegingen, maskergelaat, typische houding met geflecteerde armen en gedeformeerde hand (in een schrijfpositie), afwezigheid van gedifferentieerde motoriek. Er was geen tremor. Binnen een maand na het begin van de substitutietherapie

verdwenen de symptomen. Thuis bleef de verbetering aanwezig. In de discussie meldde Burr, dat hij ook éénmaal bij één van zijn patienten een dergelijk effect opgemerkt had.

Lewy (1923) trachtte te komen tot een ontwerp van een endocriene pathogenese en ving zijn betoog hierover aan met een verwijzing naar het belang van de lokalisatieleer binnen de neurologie. Terwijl bij lesies in andere orgaansystemen dan het centraal zenuwstelsel de lokalisatie geen grote rol speelt, ligt dit binnen het centraal zenuwstelsel anders:

'Ganz anders liegen die Verhältnisse im Zentralnervensystem. Hier steht für den Neurologen wie für den Pathologen die Lokalisation im Vordergrund des Interesses. Denn wir haben uns mehr und mehr überzeugt, dass ätiologisch ganz differente Prozesse das gleiche klinische Bild auslösen, wenn sie nur an der gleichen Stelle des Gehirns sitzen' (p. 606)

Verwijzend naar de opvatting van Forster (zie paragraaf 2.5.2.2.1.) meende Lewy, nu het probleem van de lokalisatie van het ziekteproces bij de ziekte van Parkinson opgelost was, de vraag te kunnen stellen of deze lesies primair dan wel secundair waren.

Het geringe aantal experimentele gegevens, de afwijkende resultaten van het pathologisch onderzoek, de elkaar tegensprekende resultaten van substitutietherapie, en het ontbreken van vergelijkingsmateriaal bij gezonde ouderen, maakt een evaluatie van de endocriene hypothese bijzonder moeilijk. Daarnaast geldt voor de klierveranderingen dezelfde problematiek als voor de veranderingen in de cellen van de nucleus lenticularis, namelijk dat er geen duidelijkheid is hoeveel cellen veranderd moeten zijn voordat symptomen ontstaan. De klinische verschijnselen van eventuele klierpathologie manifesteren zich indirect via de veranderingen in de hersenen. De eventuele histologische en functionele veranderingen van de klieren hoeven daarbij niet te correleren, daar de beschadiging zo langzaam kan ontstaan, dat een functionele adaptatie mogelijk is. Lewy vervolgde:

'Wir müssen uns also vorläufig mit der Feststellung begnügen, dass die pathologisch-anatomische Befunde an Schild- und Nebenschilddrüse mit der Annahme einer Erkrankung dieser Organe bei Paralysis agitans resp. im Senium überhaupt nicht in Widerspruch stehen' (p. 609)

De argumenten, die een mogelijke endocriene pathogenese van de ziekte van Parkinson zouden ondersteunen luiden aldus:

1. Het klinische symptomencomplex, passend bij pathologie van de schildklier of bijschildklier vertoont overeenkomsten met het symptomentableau bij de ziekte van Parkinson. Zo is er een relatie tussen het beeld bij hypoparathyroidie en dat van rigiditeit en contracturen (vooral aan de extremiteiten) bij de ziekte van Parkinson.
2. Bij een aantal patienten die vroegtijdig behandeld werden met een

gecombineerde schildklier-bij schildklier therapie, bleken de vegetatieve symptomen en enkele subjectieve stoornissen te verminderen

- 3 Dieren met een winterslaap hebben een hypofunctionele schildklier. De hierbij optredende winterslaaphouding vertoont bovendien overeenkomsten met de houding van de Parkinsonpatiënt
- 4 Uit dierexperimenten bleek dat tijdens de winterslaap histologische veranderingen van neuronen optraden, zoals zwelling en samenklontering der fibrillen van ganglioncellen. Ook bij extirpatie van de schild- en bij schildklieren, waarbij de dieren tevens blootgesteld werden aan koude, ontstonden degeneratieve veranderingen van de cellen in de medulla oblongata, het ruggemerg, het cerebellum en de 'Dachkernen'. Deze veranderingen lijken op afwijkingen bij de Alzheimerse degeneratie
- 5 Het 'Nisslbeeld' na thyreoidextirpatie, beschreven door Alzheimer en Blum, leek sterk op de door Lewy zelf geconstateerde afwijkingen in de basale kernen bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Ondanks het feit dat Lewy inzag dat dit analogie-redeneringen waren, stelde hij

'Es genügt die Feststellung der Tatsache, dass die Ausschaltung des Schilddrüsenapparates histologisch gut darstellbare Veränderungen an den Ganglienzellen hervorrufen kann, die wir ihrer ganzen Art nach, wenigstens im Beginn, wohl als reversibel ansprechen müssen (p 617)

Volgens Parhom en Urechia (1908) kon ook hypofyse-insufficiëntie opgevat worden als een pathogenetisch mechanisme bij de ziekte van Parkinson. Als argument noemden zij de overeenkomst in symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en patiënten met een hypofysaire insufficiëntie, zoals tachycardie, irregulaire pols, hypotensie, slapeeloosheid, anorexia en subjectieve warmtegevoelens. Bovendien zouden in de hypofyse van patiënten met de ziekte van Parkinson een verhoogd aantal chromofiele cellen aangetroffen zijn.

Voor Castéran (1909) leek het in het geheel niet onmogelijk dat endocriene afwijkingen een pathogenetische relatie hadden met het manifest worden van de ziekte van Parkinson. Het was echter nog onvoldoende aannemelijk gemaakt, waarbij bovendien tegenstrijdige feiten door de diverse auteurs gemeld werden. Samenvattend kwam hij tot de conclusie 'Somme toute, la théorie humorale n'est qu'hypothèse, et hypothèse incapable d'expliquer la pathogénie de l'affection' (p 19)

Lewy (1912) schaarde zich achter de opvatting, eerder door Spielmeyer in 1910 gelanceerd, dat zelfs als overtuigend bewezen zou zijn dat bepaalde endocriene klieren aangedaan zouden zijn, het zwaartepunt van de verklaring van de ziekte van Parkinson daar niet kan liggen. 'Nur Befunde im zentralen Nervensystem vermögen hier Aufklärung zu bringen' (p 921). Hieraan voegde de auteur toe

'denn die bei mangelnden Befunden so gern zitierten dynamischen Störungen infolge Veränderung der inneren Secretion sind doch nur ein Armuts-zeugnis unserer Methodik Mit der Verbesserung der Technik sehen wir eine nervöse Störung nach der anderen aus der Reihe der funktionellen in die der organischen übergehen' (p 921)

Forster (1912) richtte zijn aandacht eveneens voornamelijk op het lokalisatieprobleem in verband met de pathogenese van de ziekte van Parkinson ('In der Neurologie ist die erste Frage, um das Zustandekommen eines Symptomkomplexes erklären zu können, zuerst immer die der Lokalisation', p 951) Toch wilde hij bij voorbaat een endocrinologische pathogenese niet uitsluiten De lesie bij de ziekte van Parkinson kon door producten van een stofwisselingsziekte veroorzaakt zijn in een daarvoor gevoelig hersendeel De endocriene hypothese blijft echter oninteressant voor de pathogenese van de ziekte van Parkinson, totdat deze ziekte uit veranderingen van het zenuwweefsel zelf beprijpelijk wordt

In verschillende handboeken werd de endocriene hypothese totaal niet genoemd, bijvoorbeeld in Dieulafoy (1901) en in Curschmann en Kramer (1925)

2 5 2 2 2 *De myogene pathogenese*

Dana (1899) beschreef de autopsie van één parkinsonpatient, bij wie een lichte proliferatie van het perivasculaire steunweefsel en een lichte graad van vette degeneratie van de spiervezels gevonden werd Tijdens het leven werden bij deze patient elektrische ontaardingsverschijnselen geconstateerd De gevonden lesies werden door Dana opgevat als zijnde secundair aan degeneratieve veranderingen van de voorhoornzellen

Kolliker (1900) merkte in een overzicht op, dat de volume-afname van de spieren tijdens het leven microscopisch overeen zouden komen met spiervezelversmalling en bindweefsel-proliferatie Samen met de verdikking van het peri- en endoneurale bindweefsel, zijn deze afwijkingen vermoedelijk slechts van specifieke aard en zouden ze niet de oorzaak van de ziekte van Parkinson vormen 'Trotzdem is die Hypothese, dass der eigentliche Krankheitsprocess in den Muskeln sitzen könne, nicht ganz von der Hand zu weisen' (p 865)

Schwenn (1901) vermeldde eveneens de autopsie van één casus Hij vond in het centrale zenuwstelsel geen afwijkingen, ook geen seniele veranderingen (de patient overleed op jonge leeftijd) Ook waren er geen vasculaire lesies van betekenis De spiervezels zelf bleven intact, de dwarsstreping behouden Er werd een proliferatie van het bindweefsel

gevonden De ziekte van Parkinson werd door Schwenn opgevat als een intrinsieke spierziekte:

'Auf Grund unserer Untersuchungen haben wir die Ueberzeugung gewonnen, dass es sich bei der Paralysis agitans in erster Linie um eine auf den erwähnten anatomischen Veränderungen basirender stark progressive Erkrankung der Muskeln handelt, von der allmählich die gesammte Muskulatur ergriffen werden kann' (p 205).

Alquier (1903⁴) gaf een overzicht van de neuropathologie in zijn tijd, waarin hij vermeldde dat er aan de myopathische theorie, zoals voor het eerst geopperd door Blocq, niet veel aandacht meer geschonken werd en dat het onderzoek naar de spieren in het algemeen sterk veronachtzaamd was. In zijn dissertatie beschreef hij de resultaten van vijf autopsieën, die hij als volgt samenvatte:

'En définitive, les lésions des muscles consistent en une prolifération des noyaux intersittitiels, notable à la période terminale de la maladie, et qui peut s'accompagner d'un léger degré de sclérose; ces lésions nous ont semblé d'intensité parallèle au degré de l'amaigrissement des masses musculaires: on les retrouve dans d'autres affections du système nerveux, s'accompagnant d'atrophie musculaire' (p 90).

Stendl (1903; bij Wollenberg, 1903) sloot zich aan bij de te dien tijde bekende visie van Strumpell, dat de ziekte van Parkinson geen ziekte van het zenuwstelsel, maar een primaire spierziekte zou zijn. Dit zou onder andere moeten blijken uit het zeldzaam voorkomen van aan de ziekte van Parkinson geassocieerde nerveuze afwijkingen en sensibiliteitsveranderingen, terwijl pijnlijke spieren, reumatische en neuralgische klachten wel voorkwamen.

Strumpell (1904) suggereerde, dat deze ziekte met de vele, zuiver motorische symptomen een primaire spierziekte zou kunnen zijn, mede omdat er in het zenuwstelsel geen kenmerkende lesies waargenomen waren. De abnormale processen in de spieren zouden verantwoordelijk voor de tremoren en de tonische contracturen kunnen zijn.

Schiefferdecker (1904) vermeldde steunweefselvermeerdering met kernproliferatie, lacunaire degeneraties en plaatselijk homogene degeneratie van de spiervezels. Bovendien was Schiefferdecker de eerste auteur die veranderingen in de spierspoulen beschreef en de suggestie opwierp dat deze veranderingen wel eens een rol binnen de pathogenese van de ziekte van Parkinson zouden kunnen spelen.

Idelsohn (1904) onderzocht vooral de hand- en onderarmspieren. De drie armzenuwen vertoonden geen afwijkingen. In de spieren werden hyaliene degeneratie met vacuolisatie, celzwellung, lacunaire degeneratie en afgenomen dwarsstreping gezien. De auteur merkte op dat zijn bevindingen die van Schiefferdecker repliceerden. Toch was op grond van deze beelden de vraag naar oorzaak of gevolg niet te beantwoorden.

Manschot (1904) zag geen enkele reden om de gemelde spieraafwij-

kingen als oorzakelijke factor van de ziekte van Parkinson op te vatten: 'Want het is nauwelijks denkbaar, dat spieren die uit een centrale oorzaak voortdurend rigide zijn en beven, morphologisch onveranderd zouden blijven. Zeker zou de verklaring van paralysis agitans uit een spierlijden op zeer groote moeilijkheden stuiten' (p. 685).

De onderzoekingen van Schiefferdecker en Idelsohn werden door Manschot geprezen, gezien de nauwkeurige methode van bewerking. Helaas motiveerde Manschot zijn positie, waarin hij de conclusie van Schiefferdecker verwierp, niet.

Muskens (1905) onderzocht een deel van de thenar en vond dat de nuclei niet veranderd waren, maar dat de spiervezels ongelijkmatig gekleurd waren (vettige degeneratie).

Catòla (1905) beschreef dat het zenuwstelsel bij twee gevallen volkomen intact was, terwijl in de spieren zones van sclerose met kernvermeerdering en plaque-achtige degeneraties te zien waren. Deze 'myosite chronique nodulaire' werd door hem opgevat als de basis van de ziekte van Parkinson, vermoedelijk als gevolg van een toxisch proces.

Salaris (1906) vond in één biopsie lesies, bestaande uit volumeafname van de spiervezels, rupturen en degeneraties in de spierfibrillen met degeneratieve troebeling van het sarcoplasma.

Naka (1906) onderzocht twee gevallen. Bij de eerste autopsie bleek alleen de musculus vastus lateralis lesies te vertonen die een sterke gelijkenis vertoonden met de spierlesies bij dystrofia musculorum progressiva. Naka interpreteerde deze afwijkingen als toevallige complicaties. De eveneens waargenomen onregelmatige, hoekige lacunes als de heldere zones rond de nuclei van enkele gezwollen spiervezels, vatte hij op als artefacten, tijdens het bewerkingsproces ontstaan. Daar deze lacunes alleen waargenomen werden in de gedegenereerde delen van genoemde spier en gezien het feit dat in dergelijk weefsel sneller artefacten ontstaan dan in normaal weefsel, suggereerde hij dat de door Schiefferdecker beschreven lacunes ook artefacten waren.

Camp (1907) onderzocht bij acht patiënten spierpreparaten en kon zich met betrekking tot de resultaten vinden in de rapportages van Schwenn, Schiefferdecker en Idelsohn. Behalve de vaker beschreven lesies, zoals gezwollen spiervezels, plaatselijke kernzwellingen, proliferatie van het bindweefsel en dergelijke meldde hij dat het moeilijk was om spierspoelen te vinden. Meestal vertoonden deze spoelen eenzelfde degeneratief beeld als de hen omringende spiervezels. Dat de spierspoelen op enigerlei wijze samenhangen met de pathogenese van de ziekte van Parkinson trachtte Camp aannemelijk te maken door te wijzen op het feit dat de tremoren altijd beginnen in die spieren waarin veel spierspoeltjes aanwezig zijn, zoals bijvoorbeeld in de handmusculatuur. In spieren met uitzonderlijk weinig of geen spierspoeltjes, zoals de oogspieren, komen tremoren niet voor.

Camp kwam tot de volgende conclusies

- 1 De ziekte van Parkinson is geen neurose en is geen seniliteitsziekte
- 2 De anatomische basis van de symptomen ligt in de spier
- 3 De ziekte zelf is vermoedelijk het gevolg van een toxicemie ten gevolge van veranderde secretie van de glandulae parathyroideae

Oppenheim (1908) merkte over de waarnemingen die de myogene hypothese zouden moeten ondersteunen, op dat deze meldingen spaarzaam en onzeker waren. Hij sloot zich aan bij de twijfel, door Idelsohn zelf aan het eind van zijn artikel uitgesproken

'Es ist mir aber durchaus zweifelhaft, ob es sich hier um das Grundelement der Krankheit handelt, da derartige feine Veränderungen doch wohl auch sekundärer Natur, daher eine Folge der ungewöhnlichen Muskeltätigkeit sein können' (p 1509)

Zingerle (1909) verwierp de myogene hypothese met de volgende argumentatie. De spastische spierspanning heeft een centraal karakter, gezien de halfzijdige en dubbelzijdige verspreiding, is passief te overwinnen en te beïnvloeden via centrale of perifere stimuli, in tegenstelling tot spiercontracturen. De tonus is ook sterk beïnvloedbaar door psychische spanningen, zoals depressieve affecten en angsten. Als conclusie vermeldde Zingerle

'Aus diesen Tatsachen lässt sich der Ursprung der Muskelspannungen mit Sicherheit in das Centralnervensystem verlegen, und erledigen sich damit alle Theorien, welche die Paralysis agitans auf eine Muskelerkrankung zurückführen' (p 84)

Castéran (1909) gaf een uitvoering literatuuroverzicht en noemde een groep auteurs die wel en een groep die geen lesies in het spierapparaat had aangetroffen. Hij besloot dat het wel evident is, dat er lesies in de spieren waarneembaar zijn. De vraag naar post of propter moet echter gesteld worden. Zonder dit te beargumenteren voelde Castéran het meest voor die opvatting, waarbij de spierafwijkingen als secundair aan het ziekteproces opgevat worden.

Mendel (1911) noemde Schwenn een van de duidelijkste voorvechters van de myogene hypothese. De argumentatie van Schwenn dat de ziekte van Parkinson een myogene origine zou hebben op grond van de rigiditeit, de afname in elektrische stimuleerbaarheid, de pseudocontracturen en de paresen, werd door Mendel verworpen. De rigiditeit zou immers veel beter bij aandoeningen van de pyramidebaan passen, terwijl de andere symptomen niet karakteristiek voor de ziekte van Parkinson waren. De niet-fibrillaire tremoren, de afwezigheid van grove elektrische stoornissen en de vasomotorische afwijkingen zouden juist tégen een primaire spierziekte pleiten.

Lewy (1912) stelde dat de eerder beschreven preparaten van spieren vaak erg onbetrouwbare beelden opleverden, zoals in het geval van Salaris (1906)

Jelliffe en White (1919) merkten over de myogene, alsmede de endocriene hypothese op:

'The muscular hypotheses, which are many, are totally inadequate, as is also the parathyroid hyposecretion theory upheld by Lundborg' (p. 566).

Dit werd niet nader toegelicht, maar als zijnde de consensus geponeerd.

Ook Souques (1921) meende dat de myogene hypothese obsoleet was, spierlesies waren slechts van niet-constante aard en hadden een specifiek karakter.

Voor Kinnier Wilson (1921) was de tremor gesitueerd in de kleine spieren en de rigiditeit in de grote spieren, waarbij beide symptomen van centrale origine waren.

Lhermitte en Cornil (1921) hadden eenzelfde opvatting, zij onderbouwden het argument van de centrale origine met een verwijzing naar electromyografisch onderzoek en de resultaten van het cocainiseren van perifere zenuwen.

Reissier (1924) vatte de rigiditeit als het sleutelsymptoom bij de ziekte van Parkinson op. De bevindingen van de verschillende auteurs inzake afwijkingen in de spieren waren talrijk.

'Mais il est à remarquer, outre leur inconstance, que ces lésions sont plutôt secondaires que primitives, consécutives à l'altération des centres nerveux dont elles dépendent' (p. 46).

Deze opvatting werd door Reissier ondersteund op soortgelijke wijze als door Lhermitte en Cornil, namelijk door te verwijzen naar de experimentele bevindingen van Clovis Vincent, die na het cocainiseren van perifere zenuwen een vertraagde spierontspanning verkreeg. Myotone symptomen vinden hun oorsprong in de zenuwen, vandaar dat 'il faut donc chercher la cause de cette hypertonie du côté du système nerveux' (p. 46). De rigiditeit zou een vagale origine hebben, gezien het feit dat parasymphatholytica, zoals atropine en scopolamine dit symptoom deden afnemen. Er waren echter ook argumenten dat de rigiditeit een gevolg was van de degeneratie van delen van het sympathisch stelsel.

Byrnes (1924) bestudeerde veertien biopsiën, alle afkomstig van de thenarmusculatuur, en vond degeneratieve verschijnselen in de spierspoelen. In de discussie merkte Decrum op:

'The remarkable paper of Dr. Byrnes can fairly be characterized as epochmaking. The features that it introduces are not only novel but also difficult to interpretation. It is difficult to understand how an organ such as the muscle-spindle, which is commonly regarded as a proprioceptor, could produce the symptoms of paralysis agitans' (p. 617).

Kennelijk was men in Amerika niet op de hoogte van de bevindingen van Schaefferdecker en Idelsohn.

Gordiner (1899, bij Wollenberg, 1899) besprak een groot deel van de pathologische bevindingen van zijn tijd en concludeerde dat van de totaal drienvijftig onderzochte gevallen er slechts vierentwintig op een zodanig 'moderne' wijze onderzocht waren, dat de bevindingen daarvan het waard waren om geëvalueerd te worden. In al deze gevallen bleken de specifieke veranderingen perivasculaire sclerose, bestaande uit woekering van neuroglia rond de vaten, verdikking van de bloedvaatwanden, pigmentatie en degeneratie van neuronen. Het substraat van de ziekte zou dan ook bestaan uit genoemde vasculaire afwijkingen, met secundaire afwijkingen in de neuronen.

Sicard en Guillain (1899, bij Wollenberg, 1899) vonden bij patienten met de ziekte van Parkinson een constante arteriele hypotensie, die zij van belang achtten voor de differentiele diagnose ten opzichte van andere ziekten die gepaard gingen met onwillekeurige bewegingen.

Kolliker (1900) noemde de veel gerapporteerde 'senilen Gefassveränderungen und die von ihnen abhängigen Sklerosen' (p. 805) niet de eigenlijke basis voor de ziekte, het zouden hoogstens factoren kunnen zijn die het ontstaan van de ziekte konden begunstigen. Deze lesies waren immers óók gevonden bij oudere individuen zonder de ziekte van Parkinson, terwijl bij bepaalde patienten met de ziekte van Parkinson dergelijke lesies niet aantoonbaar waren.

Walbaum (1901) beschreef de resultaten van een sectie, waarbij zijn bevindingen overeenkwamen met die van Koller, Ketscher, Redlich, Sander, Furstner, Nonne en Dana. Bij het onderzoeken van het materiaal was Walbaum's aandacht gericht op de medulla spinalis. 'Das grosste Interesse brachte ich begreiflicher Weise den Rückenmarks-Befunden entgegen' (p. 233). De gevonden lesies, die minder uitgebreid waren dan in het ruggemerg bij gezonden, wilde de auteur niet opvatten als in causale samenhang met de ziekte van Parkinson. Het zouden slechts specifieke, seniele verschijnselen zijn en de ziekte van Parkinson was in de opvatting van Walbaum dan ook een 'functionele motorische neurose'.

Alquier (1903) beschreef twee gevallen met lichte vaatafwijkingen, maar vond geen perivasculaire sclerose.

Manshot (1904) verwierp de opvatting dat er een causale samenhang zou bestaan tussen de vele, seniele lesies (zoals de vaatafwijkingen) en de ziekte van Parkinson op drie gronden:

- 1 Stellige gevallen van paralysis agitans zijn bekend zonder perivasculaire glia-woekering in achterstrengen en zijstrengen (Oppenheim, Fustner)
- 2 Stellige waarnemingen (bij seniele ruggemergen) van zeer intense perivasculaire gliawoekeringen, zonder spoor van paralysis agitans

of tremor senilis zijn bekend (Ketscher, Sander)

- 3 Deze meening houdt geen rekening met het zogenaamd Parkinsonisme en verklaart niet de klinische waarnemingen van dezen symptomatischen vorm van paralysis agitans – vooral in den hemiplegischen vorm – bij laesies in de stamganglien (Blocq en Marinesco, Charcot, Brissaud)' (p 681)

Maillard (1907) ving de bespreking van de pathogenese in zijn dissertatie aan met de stelling

'La Maladie de Parkinson est due à des altérations de nature artériosccléreuse atteignant essentiellement le centre mesocéphalique d'équilibre statique (noyau rouge) et accessoirement, mais d'une façon variable et contingente, d'autres parties de l'organisme' (p 56)

De genoemde atherosclerotische lesies zouden gekarakteriseerd worden door vasculaire sclerose, macroscopisch waarneembare arteriele atheromata, kleine aneurysmata, vasculaire dilataties, hemorrhagieën, en dergelijke Deze lesies zijn door vele auteurs waargenomen bij dissecties van patientenmateriaal (ziekte van Parkinson) De melding van auteurs, als zouden deze 'niets' gevonden hebben, was volgens Maillard als uitspraak synoniem met 'rien, pas de lésions autres que celles en rapport avec sénilité' (p 64) Geen enkele ziekte is immers denkbaar zonder lesies 'non maladie sans lésions' (p 65) De atherosclerotische lesies zouden het gehele symptoentableau van de ziekte van Parkinson kunnen verklaren Het zenuwweefsel hangt op een zeer intieme wijze samen met het voedend stelsel, zodat elke afwijking in het laatstgenoemde repercussies heeft voor de neuronen, zelfs al lange tijd voordat de lesie voor ons waarneembaar wordt 'des symptômes importants puissent exister pendant longtemps avant que la lésion soit nettement appréciable à nos sens' (p 65)

Noch Castéran (1909), noch Alquier (1909) besteedden aandacht aan de vasculaire hypothese

Zingerle (1909) hield de pathogenetische verklaring dat de ziekte van Parkinson samen zou hangen met vasculaire seniele lesies, voor obsoleet Toch wilde Zingerle nog enige plaats openhouden voor het eventuele bestaan van een atherosclerotisch Parkinsonisme

'Dabei ist a priori freilich nicht ausgeschlossen, dass z B eine ganz bestimmte Lokalisation von arteriosklerotischen Veränderungen im Gehirn die spezifischen Symptome zur Entwicklung bringen kann' (p 105)

Bij het duiden van diffuse atherosclerotische veranderingen binnen de pathogenese moest niet vergeten worden dat er verschullende factoren naast elkaar kunnen bestaan, die echter niet in direct causaal verband met de ziekte hoeven te staan

Voor Mendel (1911) had de vasculaire pathogenese wel een grote waarschijnlijkheid, maar was zij nog niet ondubbelzinnig bewezen Er

waren namelijk gevallen bekend, die deze hypothese toch problematisch maakten. Bij sommige patiënten met de ziekte van Parkinson bleken post mortem geen seniele lesies waarneembaar, terwijl bij andere patiënten vele van dergelijke lesies gevonden werden, zonder dat bij leven de ziekte van Parkinson manifest was. Terwijl de pathologisch-anatomische argumentatie in het algemeen de vasculaire hypothese ondersteunt, zijn er echter klinische argumenten tegen deze hypothese:

1. Bij sommige patiënten met de ziekte van Parkinson zijn er géén andere tekenen van seniliteit.
2. Soms treedt de ziekte van Parkinson al vóór het veertigste levensjaar op.
3. De tremor bij de ziekte van Parkinson verschilt van de seniele tremor.
4. De symptomen van de ziekte van Parkinson en van de normale ouderdom verschillen.

Mendel kwam tot de conclusie:

‘Zurzeit müssen wir eben betreffs des Wesens der Krankheit, betreffs der Art des Zustandkommens der Störungen ein ‘Ignoramus’ aussprechen; wir können in Uebereinstimmung mit Wollenberg eigentlich nur so viel mit höchster Wahrscheinlichkeit sagen, dass es sich um ‘degeneratieve Vorgänge handeln dürfte, die sich ganz überwiegend in der motorischen Sphäre geltend machen und möglicherweise von den Gefässen ihren Ausgang nehmen’ (p. 83).

Ook Lewy (1912) zag als groot probleem de juiste interpretatie van de vasculaire lesies en de seniele veranderingen, die ook hijzelf bijna altijd post mortem constateerde bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De hypothese was in zijn tijd even vaak onderschreven als aangevallen. Lewy schaarde zich onder de tegenstanders:

‘Ferner ist es irrtümlich, eine besondere hochgradige Senilität oder Arteriosklerose für die Erscheinungen verantwortlich zu machen. Im Gegenteil habe ich bereits darauf hingewiesen, dass die allgemeinen Veränderungen ausserordentlich gering sein können. Das einzig massgebliche ist der Sitz der Erkrankung’ (p. 930).

In 1913 (en 1923) vestigde Lewy er de nadruk op, dat de overgang tussen het normale en het pathologische senium vloeïend was, dat er vele abortieve vormen bij ouderen te herkennen zijn.

Hunt (1917) bracht seniele en vasculaire degeneraties wel in verband met de pathogenese van preseniele, seniele en symptomatische vormen van de ziekte van Parkinson. Ook Jelliffe en White (1919) vatten de atherosclerotische lesies op als de belangrijkste factor die dit ‘preseniel syndroom’ deed ontstaan. Centraal stond het probleem van de lokalisatie van de banen die door het sclerotische proces aangetast waren:

‘The trend of opinion is that it represents a senile or presenile degeneration of certain midbrain pathways, and these are mostly

concerned with the cerebellar, thalamic en lenticular mechanisms' (p 565)

De Vogts (1920) beschreven drieëndertig hersenpreparaten van patienten met de ziekte van Parkinson en vonden verschillende degeneratieve processen in het striatum, alle van vasculaire origine. Vooral de status cribratus en praecribratus, waaronder ze de verwijding van de perivasculaire lymferuimten verstonden, speelden in de pathogenese een rol.

Foix (1921) meldde dat er wat betreft de pathogenese in zijn tijd twee hypothesen dominant waren. De eerste betrof de opvatting (onder andere ondersteund door Hunt) dat de ziekte van Parkinson een systeemziekte zou zijn, de tweede – gesteund door de Vogts – dat het om regionale afwijkingen op basis van vasculaire lesies zou gaan (de status degenerationis, zoals door de Vogts beschreven, was door Foix echter maar een enkele maal waargenomen). Foix gaf de voorkeur aan de lokalisatiehypothese.

Bielschowsky (1922) vond in alle gevallen vasculaire lesies, die hij in verband bracht met de door de Vogts beschreven status cribratus en praecribratus. Ter adstructie van de vasculaire hypothese kon hierop niet genoeg de nadruk gelegd worden. De beide 'status' zouden tot stand komen door slechte weefselperfusie, ten gevolge van vaatwandafwijkingen. Ook de afgenomen pulsaties van de grotere vaten door sclerotische processen zouden van negatieve invloed op de perfusie zijn. Het veel voorkomen van extravasatie van erythrocyten en van de corpora amylacea, algemeen opgevat als neerslagproducten van de weefselvloei-stof en transudaat, zou eveneens voor permeabiliteitsafwijkingen pleiten. De oorzaak van de ziekte van Parkinson zou dan ook liggen in het lokaal voorkomen van dergelijke trofische stoornissen in het centrale zenuwstelsel, striatum en pallidum, op basis van vasculaire veranderingen.

2 5 2 2 4 De 'neuritis ascendens' pathogenese

De hypothese dat de pathogenese van de ziekte van Parkinson gezocht diende te worden in het perifere zenuwstelsel heeft nooit veel aanhangers gekend. Er waren twee factoren die een dergelijke hypothese schijnbaar ondersteunden:

1. Volgend op een trauma leek de ziekte van Parkinson zich eerst in het getraumatiseerde lichaamsdeel te manifesteren.
2. In de perifere zenuwen dacht men lesies te vinden.

Linow (bij Wollenberg, 1899) beschreef een patient, bij wie na een lokaal trauma (een luxatio humeri) de ziekte van Parkinson in de linker arm manifest werd. Het trauma zou volgens de auteur een 'neuritis

ascendens' veroorzaakt hebben, waardoor de aantasting van het centrale zenuwstelsel ontstond. Zo sloot Linow aan op de hypothese van Charcot (en Hitzig), die in de 'neuritis ascendens' de ontstaansweg van de ziekte van Parkinson zagen (bij Manschot, p. 687).

Manschot (1904) verwierp deze hypothese omdat door velen de perifere zenuwen intact bevonden waren.

Naka (1906) vond tijdens het pathologisch onderzoek bij één casus in de perifere zenuwen bindweefselproliferatie en kernvermeerdering.

Het leek Alquier (1909) zinloos om stil te blijven staan bij de eventuele lesies van de perifere zenuwen, daar vrijwel alle auteurs hierin geen afwijkingen constateerden.

'Il est inutile de s'arrêter aux nerfs périphériques, dont presque tous les auteurs s'accordent à constater l'intégrité; je n'ai jamais pu y rencontrer des lésions, soit au niveau des gros troncs, soit à l'intérieur des muscles' (p. 1611).

Lewy (1912) merkte over de hypothese op, dat deze nooit enige betekenis binnen het pathogenetisch denken inzake de ziekte van Parkinson had gehad:

'Die Befunde an den peripheren Nerven haben eine wesentliche Bedeutung nie gewinnen können und sind auch von ihren Urhebern selbst wohl kaum je als eigentlich veranlassendes Moment betrachtet worden' (p. 920)

Na het jaar 1912 is er bij mijn weten geen literatuur meer verschenen, waarin een pathogenetische betekenis gehecht werd aan veranderingen in de perifere zenuwen.

2.5.2.2.5. De ziekte van Parkinson als neurose

Vooraf in de Franse school (met name onder invloed van de denkbeelden van Charcot) is nagedacht over de vraag of de ziekte van Parkinson een neurose zou kunnen zijn. (Voor de betekenissen van het neurosebegrip zie par. 3.1.3.) Twee argumenten worden vaak gehanteerd:

1. Emoties zouden een grote rol spelen als etiologische factor
2. Het pathologisch-anatomisch onderzoek heeft geen constante, globaliseerde lesie kunnen demonstreren, waarvanuit de ziekte van Parkinson begrijpelijk zou worden.

De argumenten tegen deze hypothese waren de volgende.

1. De etiologische rol van emoties is niet ondubbelzinnig bewezen.
2. Ontstaanswijze, symptomen en verloop zijn zodanig, dat er vanuit gegaan kan worden dat het hier om een organische afwijking gaat
3. Er zijn lesies in het centrale zenuwstelsel aangetoond die overtuigend samenhangen met de symptomen van de ziekte van Parkinson.

Ballet en Faure (1898) gingen er in de vorige eeuw al vanuit, dat er een

consensus bereikt was over het feit dat de ziekte van Parkinson géén neurose was.

'Tout le monde est à peu près d'accord pour reconnaître que cette affection est indûment classée parmi les névroses dont elle diffère par sa marche et son pronostic . . .' (p. 94)

Kolliker (1900) wilde echter de ziekte van Parkinson voorlopig niet afscheiden van de groep der neurosen, in verband met de specifieke lesies en vanwege het feit dat de tremor nog steeds alleen als een functionele stoornis opgevat kon worden.

Ook Dieulafoy (1901) wenste de ziekte van Parkinson als neurose te zien, vanwege het feit dat de lesie onbekend was

Walbaum (1901) vond bij een autopsie geen specifieke veranderingen in het zenuwstelsel en besloot zijn studie met:

'Meme Untersuchung hatte mich also ebenfalls zu dem Ergebniss geführt, dass die Paralysis agitans bis auf Weiteres zu den functionellen motorischen Neurosen zu rechnen ist' (p. 237).

Compin (1902) merkte op dat het idee dat de ziekte van Parkinson een neurose zou zijn elke dag meer terrein verloor. Het leek ook moeilijk voor te stellen dat een ziekte die progressief verloopt, zonder remissie tot cachexie en de dood leidt, een neurose zou zijn.

Muskens (1905) stelde dat de meeste klinici nog volgens de leer van Charcot de ziekte van Parkinson tot de groep der neurosen rekenen, maar dat hiermee eigenlijk geen enkele neuroloog tevreden is. 'aangezien de pathologische physiologie van weinig organische zenuwziekten zoo scherp omgrensd is als deze' (p. 121-122).

Voor Camp (1907) was het klinische tableau van de ziekte van Parkinson zo helder en typerend, dat het wel zeker een organische ziekte zou zijn.

'To classify it as a neurosis is begging the question and explains nothing, while it would be distinctly harmful if it hindered further search for the real pathology' (p. 1230).

Zingerle (1909) vermeldde dat de opvatting dat de ziekte van Parkinson een organische aandoening is, aan waarschijnlijkheid gewonnen had en vervolgde: 'die fruhere Annahme einer funktionellen Neurose ist jetzt wohl von der Mehrzahl der Autoren endgultig fallen gelassen worden' (p. 81).

Castéran (1909) wierp de vraag op, in hoeverre de opvatting dat een bepaalde aandoening een neurose is, juist is, zolang het neuropathologisch substraat onbekend is. Onder de neurosen worden zo vele uiteenlopende beelden gerekend, waarvan de enige overeenkomst ons niet-weten is. De term neurose dient eigenlijk op een positieve wijze omschreven te worden, bijvoorbeeld als een ziekte, waarbij psychische elementen een rol spelen. De voor de ziekte van Parkinson bijzondere psychische gesteldheid, is een secundair element.

'Assurément, il y a dans la paralysie agitante un état psychologique spécial, mais cet état psychique est ici accessoire et secondaire, et l'on ne peut vraiment mettre à son compte une symptomatologie aussi constante, une évolution si rigoureusement progressive, dont le dernier terme est toujours la cachexie et la mort' (p. 34)

Als we ervan uit kunnen gaan, dat de term neurose niet alleen als een rookgordijn voor het niet-weten dient, is het legitiem om te concluderen dat de ziekte van Parkinson geen neurose is, meende de auteur

Volgens Mendel (1911) zouden er nog enkele aanhangers te vinden zijn van het idee dat de ziekte van Parkinson binnen het kader van de neurosen opgenomen kan worden. Maar de hypothese bezit volgens hem weinig waarschijnlijkheid Tegen deze hypothese pleit: het sluipende begin, het progressieve verloop, de afwezigheid van genezing of verbetering en de leeftijd van de patiënten.

Ook Gauthier (1912) besprak de beperktheden van het begrip neurose:

'Mai le terme névrose désigne alors les affections les plus disparates, n'ayant d'autres points communs que l'ignorance où nous sommes de leur nature' (p. 23).

Gauthier nam verder precies dezelfde stelling in als reeds besproken bij Castéran (1909)

Roussy en Cornil (1921) bespraken de rol van emoties als oorzakelijke factor bij het ontstaan van de ziekte van Parkinson Deze opvatting, door Charcot keer op keer verdedigd en voor het laatst expliciet genoemd door Van Gehuchten in zijn postuum uitgegeven werk, beschouwden zij als obsolet

Souques (1921) was iets voorzichtiger in zijn beweringen. Er zouden nog artsen te vinden zijn, die met Charcot en Gowers de mening huldigden dat de ziekte van Parkinson tot de neurosen gerekend diende te worden, wegens het gebrek aan eenduidigheid van de anatomische lokalisatie van de lesie en het plotseling debuten van de ziekte in aansluiting op een heftige emotionele gebeurtenis. Souques zelf wenste de ziekte te zien als een organische aandoening

2.5 2.3. Neuropathologie

In de periode 1895-1925 verschoof de aandacht van het ruggemerg, als mogelijke lokalisatie van de lesies bij de ziekte van Parkinson, naar de hersenen, waarbij vooral het mesencefalon en het corpus striatum belangrijk geacht werden

Furstner (1898) twijfelde aan de ziekte van Parkinson als spinale aandoening. Gezien het feit dat de ziekte van Parkinson vaak langdurig aan één zijde gelokaliseerd bleef, zouden de spinale veranderingen dan ook voornamelijk aan die zijde aanwezig dienen te zijn Hij besprak de

casuïstiek van een 61-jarige patiënte die gedurende lange tijd een linkszijdige vorm van de ziekte van Parkinson vertoonde. Bij autopsie en kleuring (Weigert, von Gieson) kon geen enkele afwijking in de medulla spinalis gevonden worden, met uitzondering van obliteratie van het centrale kanaal. Gezien de bevindingen bij controlemateriaal, waarbij dezelfde soort veranderingen gevonden werden die bij patiënten met de ziekte van Parkinson beschreven waren, namelijk end- en peri-arteritis, verdikte media, hyalinen verdikte adventitia en reactieve gliaproliferatie, concludeerde Furstner

‘ dass bei der Paralysis agitans auf einen spinalen Befund nicht zu rechnen ist, dass überhaupt die Gestaltung des Verlaufs, dass einzelne Symptome viel mehr darauf hinweisen, dass diese Form cerebralen Ursprung hat’ (p. 17)

De bevindingen van Ballet en Faure (1898) waren tegengesteld. Bij een bespreking van casuïstiek en autopsie van een 66-jarige man waren er macroscopisch in het cerebrum, de basale kernen, de pedunculi, isthmus, cerebellum en medulla spinalis geen afwijkingen te constateren. Microscopisch (Pal, Nissl, picro-karmijn) waren er geen afwijkingen gevonden in de cortex en de regio peduncularis. ‘Les seules lésions que nous ayons constatées existaient dans la moelle’ (p. 95). Deze lesies bestonden uit obliteraties van het centrale kanaal, verdikking van de arteriewanden, peri-arteriele sclerose (volgens Redlich), cervicaal en lumbaal verschrompeling met involutieve veranderingen. De auteurs vroegen extra aandacht voor de rupturen van de protoplasmatische elongaties van de neuronen, die zouden wijzen op een grote kwetsbaarheid van het ‘spongionplasma’. Of de lesies een directe relatie met de ziekte van Parkinson hadden, wisten zij niet.

Dana (1899) beschreef geringe atrofie van het ruggemerg met bindweefseltoename en verwijding van de perivasculaire ruimten, atrofie, vacuolisatie en versterkte pigmentatie van de voorhoorncellen met verlies van dendrieten, degeneraties van de cellen van de oliva en (in geringe mate) van de cortex cerebri. De rigiditeit en de spierzwakte bij de ziekte van Parkinson hingen volgens Dana samen met het onderbreken van de samenhang tussen de cortex en de voorhoorncellen.

Gordinier (1899) liet een grote hoeveelheid microscopische bevindingen uit de literatuur de revue passeren, en concludeerde dat van de ruim vijftig gevallen er slechts minder dan de helft evalueerbaar waren. Hierbij waren constante bevindingen op medullair niveau bloedvaatwandverdikkingen, degeneratie en pigmentatie van de neuronen en perivasculaire sclerose volgens Redlich. Deze laatste afwijking werd door Gordinier opgevat als de specifieke lesie.

Nonne (1900) zag in de door Dana (1899) beschreven voorhoorncefalafwijkingen slechts niet-specifieke seniele lesies, ook bij controle preparaten aanwijsbaar.

Kölliker (1900) noemde het pathologische substraat van de ziekte van Parkinson nog onbekend: 'Die anatomische Grundlage der Paralysis agitans muss ebenfals zur Zeit noch als unbekannt bezeichnet werden' (p. 865).

De discussie cirkelde rond de vraag in hoeverre de vele veranderingen op ruggemerniveau pathognomonisch of zonder betekenis waren. De genoemde lesies waren in ieder geval ook bij oudere individuen zonder de ziekte van Parkinson gevonden, terwijl ze bij patiënten met de ziekte van Parkinson niet altijd aanwezig waren. De hypothese van Redlich diende verworpen te worden, daar de perivasculaire sclerose, die de anatomische basis zou vormen voor de spiercontracturen, vaker in de achterstrengen aangetroffen werd dan in de zijstrengen.

Vires (1900) besprak vijf gevallen (Weigert-Pal, Marchi, Nissl, Gréson), waarbij totaal geen afwijkingen gevonden konden worden in pons, medulla oblongata en pedunculi, geen afwijkingen aan de vaten en in het bijzonder geen afwijkingen in de substantia nigra en de nucleus ruber.

Dieulafoy (1901) plaatste de ziekte van Parkinson in de groep der neurosen, aangezien de lesie nog onbekend was. De diverse afwijkingen die gemeld waren, werden opgesomd: diffuse sclerose van de pons, medulla oblongata en laterale banen in het ruggemerg, met obliteratie van het centrale kanaal en fragiliteit van het protoplasma van de voorhoornzellen.

Schwenn (1901) beschreef een op 43-jarige leeftijd overleden patiënt. Met behulp van kleuringen (Marchi, Weigert, Nissl, Lenhossek, hematoxyline) werden de centrale winding, thalamus opticus, lobus frontalis, cerebellum, deel van de pons, area striae acusticae en het caudale deel van de medulla oblongata onderzocht:

'Dabei fanden sich weder im Gehirn, noch im Rückenmark irgendwelche pathologische Veränderungen, weder Veränderungen der Gefässe, noch der Ganglien, noch auch Wucherungen der Neuroglia und des Bindegewebes' (p. 204).

Zonder bewijsmateriaal meldde Schwenn dat ook een tweede autopsie negatieve resultaten opgeleverd had.

Walbaum (1901) concludeerde dat er twee groepen van auteurs te onderscheiden waren: een groep die in de, slechts in kwantiteit verschillende, seniele lesies in het ruggemerg de basis van de ziekte dacht te zien, en een groep die aan deze lesies geen pathognomonische betekenis wenste toe te kennen. Walbaum meende op grond van één autopsieverslag hierin verheldering te kunnen brengen. Zijn bevindingen in het ruggemerg waren pigmentverlies in de gangliëncellen, vaatwandafwijkingen, gliwoekeringen, corpora amylacea en een geoblitereerd centraal kanaal. In de basale kernen werden vaatverkalkingen en grote hoeveelheden corpora amylacea gevonden, volgens de auteur

ten gevolge van chronische ischemie en verminderde lymfe-circulatie Walbaum kon zich echter moeilijk voorstellen dat deze laatste lesies voor het pathologisch proces van belang waren

‘Ich kann mir nicht denken, dass so in die Auge springende Prozesse von so vielen gewissenhaften Forschern übersehen sein konnten, ebenso wenig aber kann ich mir denken dass das so charakteristische Krankheitsbild der Paralysis agitans durch verschiedene pathologisch-anatomische Prozesse oder von verschiedenen Stellen des Central-Nervensystems aus erzeugt werden kann’ (p. 236).

Als meest waarschijnlijk leek de opvatting.

‘. . . dass keiner der am Central-Nervensystem erhobenen Befunde die Ursache für das Krankheitsbild der Paralysis agitans abgegeben hat, und dass die Verkalkung der Gefässe im Hirnstamm als zufälliger Nebenbefund . . . aufgefasst werden müssen’ (p. 237)

Burzio (1902, 1903) beschreef de resultaten van neuropathologisch onderzoek bij twee patiënten:

- 1 ‘Congestie’ van de hersenen, atrofie en sclerose van de achterstrengen, met myeline-schede-degeneratie; abnormale pigmentatie van de motorische voorhoorncellen, obliteratie van het centrale kanaal, vele corpora amylacea.
2. Diffuse leptomeningitis; cerebraal oedeem; harde plaques in de arachnoidea, kerntoename en celatrofie in de ganglia intervertebralia; corticale atrofie.

Alquier (1903) somde de in zijn tijd aanwezige neuropathologische aandachtsvelden op

- 1 Het gebied van pons en medulla spinalis et oblongata (Ordenstein, 1868, Luys, 1880; Carrayrou, 1903)
2. De regio corticalis²⁵ (Philipp, 1899; Burzio, 1902) Alquier zelf vond bij vijf patiënten geen corticale lesies.
3. De regio medullaris, waarbinnen door vele auteurs lesies gevonden waren. In de medulla spinalis vond Alquier in zijn vijf gevallen, behalve enkele seniele lesies, geen afwijkingen van betekenis.

Volgens Strumpell (1904) waren er geen karakteristieke lesies bij de ziekte van Parkinson gevonden en was zelfs de vraag of het een aandoening van het centrale zenuwstelsel was, niet te beantwoorden

Manschot (1904) begon de uiteenzetting over de pathologische anatomie in zijn dissertatie met de opmerking.

‘Het is buitengewoon moeilijk de pathologische anatomie der paralysis agitans te beschrijven Want niettegenstaande spieren, zenuwen, ruggemerg en schedel-inhoud in alle richtingen zijn onderzocht, ontdekt men nog geen spoor van overeenstemming, dat iets belooft omtrent het wezen, de plaats en het voorkomen der

²⁵ De regio corticalis werd echter slechts door enkelen onderzocht

veranderingen, die bij de paralysis agitans kunnen worden aange-
troffen' (p 666)

De veelvuldig gemelde afwijkingen, vooral in de achterstrengen en de
pyramidebanen in het cervicale en lumbale ruggemerg, wenste Man-
schot op te vatten als niet-kenmerkende lesies, ook voorkomend in
seniele ruggemergpreparaten. De symptomen bij de ziekte van Parkin-
son kunnen niet vanuit deze lesies verklaard worden, omdat

- 1 Er gevallen van de ziekte van Parkinson bekend zijn, zonder
genoemde lesies
- 2 Er zijn preparaten van dergelijke lesies bekend, zonder dat de patient
bij leven de voor de ziekte van Parkinson kenmerkende symptomen
vertoonde
- 3 De opvatting die hier ter discussie staat, gaat voorbij aan de
gevonden relatie tussen de lesies in de basale kernen en de ziekte van
Parkinson

Een theorie, vanwaaruit de ziekte van Parkinson verklaard zou kunnen
worden, moest volgens Manschot aan een drietal eisen voldoen

- 1 Er moeten bepaalde, constant voorkomende anatomische afwijkin-
gen bij autopsie gevonden worden, die het substraat van de ziekte
kunnen vormen
- 2 Uit deze afwijkingen moeten de symptomen te verklaren zijn
- 3 Vanuit de lesies moeten uiteindelijk ook symptomen en etiologie
begrijpelijk zijn

Op grond van de klinische verschijnselen wordt er in het algemeen
vanuit gegaan dat het hier om een zenuwlijden gaat. Manschot sloot
zich aan bij de opvatting van Brissaud, dat de lokalisatie in de hersenen
gezocht moet worden en wees op het feit dat er vaak afwijkingen
gevonden waren in het gebied van de basale kernen. Walbaum (1901)
had dan ook volgens Manschot de thalamische afwijkingen onvol-
doende beklemdoond. De hypothese dat de ziekte van Parkinson een
hersenziekte is, met als substraat het gebied van de basale kernen, had uit
neuropathologische hoek ondersteuning gekregen. Zo had Stephan op
grond van uitgebreid sectiemateriaal de relatie gelegd tussen afwijkingen
in de thalamus en een bij leven aanwezige tremor. Manschot conclu-
deerde

'Op grond van dit alles schijnt het mij een desideratum, met de
moderne hulpmiddelen de strek der stamganglien te onderzoeken
bij Parkinsonisme zoowel als bij paralysis agitans' (p 696)

Manschot onderzocht het genoemde gebied en vermeldde de resultaten
van hersensectie bij twee patienten. De gevonden afwijkingen beschreef
hij als volgt

'Bij paralysis agitans (dat wil zeggen in beide door mij onderzochte
gevallen en in dat, wat vroeger door Prof. Winkler is onderzocht)
wordt sterke perivasculaire gliose in de laterale kern van den

thalamus en van 't putamen nuclei lentiformis gevonden Dientengevolge aanzienlijk vezelverlies is den thalamus en in den globus pallidus nuclei lentiformis, waaraan zich, waarschijnlijk secundair, vezelverlies en atrophie (induratie en diffuse, in de eerste plaats langs de vaten verspreide gliose) en in de regio subthalamica aansluit, terwijl de crura cerebelli en de pyramiden de meeste veranderingen hebben ondergaan' (p. 763).

Manschot vestigde de aandacht op het feit dat Winkler in 1898 een serie coupes gemaakt had van de hersenstam, waarbij belangrijke veranderingen waargenomen werden: kleine pedunculi, pons en medulla oblongata en rondom bijna alle vaten van de thalamus opticus en de nucleus lentiformis gliaproliëratie. Deze gliaringen waren in de Weigert-Pal preparaten met het blote oog als witte kringen in de massa van de basale kernen waarneembaar. Winkler had zelf deze waarnemingen niet vertrouwd: het preparaat zou mogelijkterwijs voor de bewerking te lang gelegen hebben. Hij kon zich evenals Walbaum niet voorstellen dat andere onderzoekers dergelijke veranderingen niet opgemerkt zouden hebben.

Holmes (1904) beschreef een serie van negen casus met rigiditeit of tremoren, waarvan vier symptomen pasten bij de ziekte van Parkinson (1, 2, 7, 8). Deze vier gevallen kwamen echter niet ter sectie. Alleen 2 gevallen (3, 4) werden pathologisch-anatomisch onderzocht, waarbij een tumor in het mesencephalon gevonden werd. Op grond van ablatie-experimenten, fylogenetische inzichten en eigen sectiemateriaal kwam Holmes tot de conclusie dat de lesie bij zijn patientengroep met de parkinsonsymptomen gevonden kon worden in het cerebello-rubro-spinale systeem. In verband met de lokalisatie van de lesie bij de ziekte van Parkinson merkte Holmes op

'I would venture to suggest the possibility of its site being in the red nucleus, and that it consists in a slow and chronic sclerosis secondary to a vascular condition' (p. 367).

De vierde door Holmes besproken casus is van belang, in verband met de aantasting van de substantia nigra. Het betrof hier een zes-jarige jongen met progressieve zwakte van de rechter ledematen en een rusttremor met een frequentie van vijf per seconde, die toenam bij emoties. Er werd een klein glioom gevonden in het onderste gedeelte van het linker tegmentum, infiltrerend in linker pes pedunculi op het niveau van de nervus oculomotorius, waarbij de dorsale mesencephalon structuur vernietigd was, inclusief de substantia nigra en de nucleus ruber

Ballet en Rose (1904, bij Alquier, 1909, p. 1612) meenden dat de afwijking gezocht moest worden in de subthalamus, mogelijkterwijs nabij de substantia nigra. Deze hypothese ontstond naar aanleiding van een 22-jarige meisje, met klachten vanaf haar 15e jaar. De patiente

vertoonde een parkinsonsyndroom, met intentietremor, versterkte kniepeesreflexen, een matige clonus en een normale voetzoolreflex. Autopsieresultaten werden echter niet vermeld (vermoedelijk was dit multiple sclerose)

Muskens (1905) noemde de opvatting dat de ziekte van Parkinson een hersenziekte was, zoals door Manschot en Winkler verwoord, definitief bewezen. Manschots onderzoek zou dan ook een tegenwicht vormen voor de mening, in Duitsland ontstaan, dat de ziekte van Parkinson een spierziekte was. Muskens besprak de autopsie van het ruggemerg (!) van een op 61-jarige leeftijd overleden patient: er waren geen afwijkingen aan de vaten, geen gliaproliferatie, de Nissl-preparaten lieten karyolysis, afname van de protoplasmautstecksels, sterke pigmentatie en soms vacuolisatie van de voorhoornen zien. De gangliencellen van de voorhoornen in het cervicale ruggemerg waren het sterkste aangedaan:

‘Het is duidelijk, dat de verkregen resultaten, evenals de vroegere resultaten van Dana en andere auteurs spreken vóór de opvatting van de Parkinsonsche ziekte als een echte myelogene ziekte’ (p. 132).

De neiging in de literatuur om aan de lesies in het ruggemerg te twijfelen, daar de anatomische lesies niet zouden overeenkomen met het meest getroffen lichaamsdeel, wees Muskens van de hand (zonder bewijs). In het nawoord van zijn artikel trachtte Muskens de hypothese van Manschot, de gegevens van Holmes en eigen waarnemingen samen te voegen en sprak hij van een verspreid, in het ruggemerg en de basale kernen gelegen, pathologisch proces.

Naka (1906) verzuchtte

‘So ist das Studium in der pathologische Anatomie bei Paralysis agitans noch immer luckenhaft. Je nach dem Befunde, welchen die Autoren bei ihrer Untersuchung gemacht haben, wird bald Grosshirn, oder Kleinhirn, bald Hirnstamm oder Medulla oblongata in Beziehung zu dieser Krankheit gebracht. Einer betrachtet die Rückenmarkveränderung, andere die Befunde in peripheren Nerven und Muskeln als die Ursache der Krankheitserscheinungen’ (p. 786).

Veel van de oude waarnemingen hield Naka voor te onbetrouwbaar om er conclusies aan te kunnen verbinden, omdat er slechts gedeelten van het centrale zenuwstelsel onderzocht werden en omdat er problemen met de methodieken van kleuring opgetreden waren. Hij beschreef de resultaten van zijn onderzoek naar twee gevallen, hier als volgt samengevat

- lichte veranderingen van de Purkinje cellen.
- aan hersenstam en medulla oblongata geen afwijkingen.
- in het ruggemerg pigmentatie van neuronon, gliaproliferatie, obliteratie van het centrale kanaal, corpora amylacea (alle ouderdomsveranderingen).

- Geringe perivasculaire sclerose, volgens Naka niet specifiek voor de ziekte van Parkinson (eigen controle materiaal, bestaande uit 40 ruggemergpreparaten).

Een hersenproces bij de ziekte van Parkinson leek Naka waarschijnlijk, daar er in de literatuur gevallen beschreven zijn van parkinsonisme op basis van tumoren en vasculaire haarden, er vaak halfzijdige vormen beschreven zijn, de tremor door de wil tijdelijk gestopt kan worden, deze in de slaap en bij een apoplexia cerebri verdwijnt, en bij emoties verergert:

‘So nehme ich die erwähnte Zellveränderungen der Hirnrinde und des Kleinhirns lieber als die Ursache der Krankheitserscheinungen an, wenn sie auch nicht hochgradig sind, solange keine genügende Veränderungen an anderen Stellen gefunden wird’ (p. 807).

Camp (1907) onderzocht van elf patiënten, de lobus paracentralis, pons, vermis, medulla oblongata en diverse delen van de medulla spinalis (kleuringen volgens Nissl, Thionin, Marchi, Mallory). Als constante lesie werd fibrosis van de capillaire vaten van het ruggemerg beschreven, vooral in de achter- en zijkolom. Vervolgens noemde hij gliaproliferatie, enige pigmentatie van Betzcellen, verspreide chromatolyse van de motorische voorhoorncellen en corpora amylacea.

In cerebellum, pons en medulla oblongata werden geen afwijkingen gevonden. Camp achtte de lesies niet van pathognomonische betekenis. Hij prefereerde het om de ziekte van Parkinson als een spierziekte op te vatten.

Maillard (1907) concludeerde op grond van diverse beschrijvingen van autopsiemateriaal van tijdgenoten en van theoretische overwegingen dat de ziekte van Parkinson veroorzaakt zou kunnen worden door atherosclerotische lesies van de nucleus ruber, die hij als een onderdeel van het tonus-regulatie systeem opvatte.

De publicatie van Jelgersma (1908) wordt door velen beschouwd als het begin van een periode, waarin de fundering van de neuropathologie van de ziekte van Parkinson gelegd werd. Dit ondanks het feit dat Jelgersma's bevindingen slechts zeer summier als autoreferaat in het Neurologisches Centralblatt opgenomen waren. Zo besprak bijvoorbeeld Hunt (1917) Jelgersma's bevindingen uitgebreid. Bielschowsky (1922) achtte Jelgersma's bijdrage belangrijk, omdat hij als eerste seriecoupes van een omschreven hersengebied onderzocht had.²⁶ De

²⁶ Rolando was in 1824 de eerste anatoom die een serie dunne coupes maakte van een hersengebied. Stilling maakte in 1842 gebruik van de vricsmethode om een serie coupes van het ruggemerg te bestuderen. Hij verliet deze methode snel om de harding van zenuwweefsel met behulp van de chroomzoorzouten (volgens Hannover) ter hand te nemen. Mede door de ontwikkeling van microtomen ontstond zo de mogelijkheid om vanuit seriecoupes reconstructies van de samenhang van delen van het centrale zenuwstelsel te ontwikkelen.

belangrijkste verdienste van Jelgersma zou volgens Bielschowsky de verwijzing zijn naar de sterke degeneratie van bepaalde vezelsystemen en kernen, behorend tot het straire systeem. Verder merkte hij op:

‘Es zeugt auch von dem Scharfblick des holländischen Autors, dass er eine Reihe von Veränderungen, die man bis dahin als bedeutsam für die Pathologie der Erkrankung betrachtet hatte, wie die in Verschiedenen Gebieten des Zentralnervensystems vorkommende perivasculäre Sklerose und die Pigmentdegeneration der Ganglienzellen als unerhebliche und akzidentelle Befunde bezeichnet hat’ (p. 257).

Richard (1961) noemde ook Jelgersma in combinatie met het begin van een systematische neuropathologie: ‘Ce n’est qu’à partir de 1908, avec Jelgersma, que l’étude anatomopathologique systématique de l’affection fut entreprise’ (p. 17).

Jelgersma (1908) begon zijn betoog met de opmerking dat de algemeen bekende lesies, zoals de perivasculaire gliose in ruggemerg en hersenstam, de pigmentdegeneraties van de voorhoorncellen en de iets kleinere afmetingen van het centrale zenuwstelsel toevallige veranderingen zijn, die niet als oorzaak van de ziekte kunnen gelden. Vervolgens beschreef Jelgersma zijn onderzoeksresultaten:

‘Bei Untersuchung auf Serienschnitten findet man eine sehr starke Atrophie der Strahlung des Nucleus lentiformis und deren Fortsetzungen nach dem Zwischenhirn. Stark reduziert sind weiter die Ansa lenticularis und peduncularis, das Feld H₁ und H₂ von Forel, der Nucleus lateralis thalami, der Nucleus Luysii, und die Strahlungen der Substantia reticularis’ (p. 995).

De nucleus ruber en de pons zouden geen veranderingen tonen.²⁷

Oppenheim (1908) relativeerde het neuropathologisch inzicht sterk: ‘Ueber die anatomische Grundlage dieser Krankheit wissen wir nichts Sicheres’ (p. 1508)

Moriyasu (1908) zag als algemene tendens van de neuropathologische onderzoekers, dat vrijwel altijd het ruggemerg en de veranderingen daarvan als onderzoeksobject bij de ziekte van Parkinson was gebruikt. Zelfs als er geen wezenlijke afwijkingen hierin te vinden waren, had men toch sterk de neiging de geringe afwijkingen die er wel waren, in een causale samenhang met de ziekte van Parkinson te zien.

De duiding van de waargenomen afwijkingen speelde een grote rol: ‘Auch kann bei gleichen positiven Befunden das fuer die Krankheit Charakteristische von verschiedenen Autoren verschieden gedeutet werden sein’ (p. 792).

Moriyasu onderzocht zelf van twee gevallen het centrale zenuwstelsel,

²⁷ Het is dan ook onjuist dat Byrnes (1926) stelt dat Jelgersma veranderingen in de substantia nigra en in de nucleus ruber beschreven zou hebben

spieren en perifere zenuwen (methoden van Bielschowsky, Weigert-Pal, Weigert, Marchi, van Gieson) De resultaten waren als volgt Cortex cerebri gyrus centralis en gyrus paracentralis leverden geen bijzonderheden op, hier en daar verspreide vaatwandverdikking en lichte veranderingen in neuronen, neurofibrillen en mergscheden De gyrus frontalis en gyrus occipitalis vertoonden een sterke verkleuring van de neurofibrillen en van de mergscheden van de neuronen uit laag I en II, tigrolysis, veranderingen in de pyramidecellen en vaatwandverdikking Cerebellum de uitlopers van de Purkinjecellen waren grotendeels verdwenen, verder waren er ontcleuring in de moleculaire laag van de korfcellen, verdikte vaatwanden en plaatselijk gliaproliferatie Medulla oblongata alleen vaatwandverdikkingen Medulla spinalis onduidelijke ontcleuringshaarden in de zij- en voorstrengen, asymmetrische veranderingen van de motorische voorhoornzellen, pigmentatie van de gangliencellen, plaquevormende gliaproliferatie, corpora amylacea en obliteratie van het centrale kanaal In de perifere zenuwen werden geen veranderingen waargenomen In de spieren waren er plaatselijk vacuolen, spiervezelatrofie, bindweefseltoename en vaatwandverdikking De afwijkingen van het ruggemerg en van de corticale gebieden beschouwde de auteur als lesies die niet overeenkwamen met de normaal te verwachte seniele afwijkingen, hij bracht deze veranderingen dan ook in verband met de ziekte van Parkinson

'In unserem Falle ist der Markscheidenausfall in den Hinterstrangen deutlicher und starker, daher ist man nicht berechtigt, diese Veranderingen für eine senile zu erklären Man muss sie eher als eine der Paralysis agitans eigene pathologische Verandering auffassen' (p 811)

Samenvattend was bij de ziekte van Parkinson het hele centrale zenuwstelsel, cerebrum, cerebellum en ruggemerg aangedaan

Zingerle (1909) publiceerde een uitgebreid overzichtsartikel in het 'Journal für Psychologie und Neurologie' De ziekte van Parkinson zou door het merendeel van de auteurs opgevat worden als een organische ziekte, waarbij het echter onduidelijk was welke delen van het spierzenuwstelsel het aangrijpingspunt vormden De nieuwste opvattingen zouden de aandacht vestigen op lesies in het mesencefalum en de pons (Jelgersma, Winkler, Maillard, Brissaud, Kleist, Forster) Zingerle opteerde voor de visie die er vanuit ging, dat de ziekte van Parkinson zou samen hangen met subcorticale lesies, waarbij vooral aan de thalamus gedacht moest worden Het feit dat de reflexen niet verhoogd waren en dat pathologische reflexen afwezig waren, maakte het aannemelijk dat het hier niet om een pyramidebaan-aandoening zou gaan De stemmingsanomalieën zouden eveneens pleiten voor een subcorticale lesie

De waarnemingen van Blocq en Marinesco (1893) werden door

Castéran (1909) speciaal genoemd, vanwege de intieme relatie die gevonden was tussen een hemiparkinsonbeeld en een contralaterale lesie van de substantia nigra en de pedunculus cerebri. Overeenkomstige bevindingen zoals bijvoorbeeld door Mendel en Bouchut gemeld, zouden pleiten voor een mesencefale origine van het parkinsonsyndroom:

'En fait, toutes les fois qu'on a trouvé une lésion localisée manifeste, indiscutable, la lésion siégeait au niveau de l'isthme du cerveau ou des ganglions de la base. Aussi la théorie de l'origine mésencéphalique gagne de jour en jour du terrain' (p. 36).

Deze hypothese was voor Castéran de meest waarschijnlijke, de slotzin van zijn proefschrift luidde dan ook:

'De nombreux faits cliniques . . . portent à penser que les lésions causales siègent ou tout au moins prédominent au niveau du mésencéphale' (p. 65).

Ook Alquier (1909) meende dat de lesies van het mesencefalon speciaal de aandacht verdienden. De mesencefale theorie was voor Alquier een stuk aannemelijker dan de theorie dat de ziekte van Parkinson samen zou hangen met pyramidebaanlesies. De zeldzaam gemelde Babinski-reflex en de bij autopsie gevonden lacunes in het pyramidebaansysteem zouden slechts het gevolg zijn van een toevallig samengaan met parkinsonsymptomen.

De argumenten die door Alquier gegeven werden ter ondersteuning van de mesencefale hypothese, waren

1. Lesies in de mesencefale regio gaan samen met parkinsonsymptomen
2. Er bestaan bulbaire symptomen bij de ziekte van Parkinson: slikklachten, vocalisatieproblemen, afname van de kauwkracht. Deze symptomen geven niet aan dat de lesie bij de ziekte van Parkinson per se in het mesencefalon gevonden dient te worden, maar wel dat de medulla spinalis niet de enige lokalisatie van het ziekteproces vormt: 'leur existence suffisait, s'il n'y avait d'autres arguments, à ruiner la théorie médullaire de la maladie.' (p. 1613)

Vijf door Alquier zelf onderzochte neuropathologische preparaten leverden echter slechts diffuse, specifieke lesies van het centrale zenuwstelsel op en zelfs bij nauwkeurig onderzoeken van het mesencefale gebied werden geen specifieke afwijkingen gevonden.

'j'avais soigneusement exploré dans ma première série d'autopsies, la région du locus niger et du noyau rouge, sans y rien découvrir d'anormal' (p. 1616)

In één geval waren er echter wel sterk afwijkende bevindingen van de substantia nigra, maar het ging hier om bulbaire paralyse ('asthénie motrice bulbo-spinale').

Mendel (1911) vroeg zich tijdens het bespreken van de pathogenese

af 'Wo ist der Sitz der Erkrankung?' (p 77) Uitgaande van de symptomen leek het Mendel waarschijnlijk, dat deze gezocht moest worden in het cerebrum Van belang waren het eenzijdige debuut, de hemiplegische vormen, het veel voorkomen van psychische traumata voor het manifest worden, de toename van de tremor tijdens emoties en de afname ervan tijdens slaap en de warmtesensaties Toch zou er een lans te breken zijn voor een spinale lokalisatie van het ziekteproces Hiervoor zouden pleiten de neuralgiforme pijnen, de evenwichtsstoornissen en de afwezigheid van de triceps surae reflex, respectievelijk de rigiditeit en de spiercontracturen (pyramidebaanstoornissen) De eerste hypothese leek Mendel echter aannemelijker

'Allerdings erscheint mir diese medullare Erklärung des Symptomenkomplexes vom Standpunkt des Klinikers aus etwas gezwungen, die cerebrale Lokalisation hingegen bei weitem plausibler' (p 77-78)

Mendel opteerde voor een diffuus proces in hersenen en ruggemerg De hypothese dat de ziekte van Parkinson als lokalisatie bepaalde gebieden in de hersenen, zoals de basale kernen, zou hebben, achtte hij onwaarschijnlijk Hiertegen zouden neuropathologische onderzoeken pleiten, waarbij in genoemde gebieden bij patienten met de ziekte van Parkinson géén afwijkingen gevonden zijn, respectievelijk uitgebreide lesies, zonder dat er symptomen van de ziekte van Parkinson opgetreden waren

Spielmeyer (1911, bij Greenfield, 1955) verrichtte zes post-mortem studies, waarbij buiten de seniele en atherosclerotische veranderingen geen bijzonderheden opvielen Gezien de mesencefalonhypothese richtte hij zich expliciet op deze regionen, echter zonder kenmerkende lesies te kunnen vinden

Lewy (1912) verwonderde zich over het feit, dat er nog steeds artsen bestonden, die meenden op grond van één of twee gevallen de moeilijke vraag inzake de neuropathologie op te kunnen lossen Als meest wezenlijk probleem zag hij de scheiding tussen de seniele en atherosclerotische afwijkingen en afwijkingen die misschien specifiek voor de ziekte van Parkinson zouden zijn

Naar aanleiding van meldingen van Borgherini, Dowse en Dana, die degeneratieve veranderingen gevonden hadden in de kernen van de negende en tiende hersenzenuw, onderzocht Lewy de dorsale vaguskern en de nervus laryngeus inferior Hier werden inclusielichaampjes waargenomen, die volgens Lewy overeenkwamen met de door Lafora in 1911 beschreven corpora amylacea bij de myoclonische epilepsie van Unverricht Deze histologische afwijkingen hingen volgens Lewy samen met de articulatiestoornissen bij patienten met de ziekte van Parkinson In 1913 heeft Lafora aangetoond dat de lichaampjes van Lewy niet overeenkwamen met de door hem genoemde insluitli

chaampjes, de corpora amylacea. Hij stelde voor de door Lewy beschreven veranderingen 'cuerpos hialinos' te noemen. Trétiakoff (1919) sprak in zijn dissertatie van 'corps de Lewy', terwijl Lewy in 1923 de correctie van Lafora aannam (onder anderen bij Richard, 1961; Gray, 1972). Lewy refereerde vervolgens aan het opkomende idee, dat de basale kernen van belang zouden zijn bij de ziekte van Parkinson en was het niet eens met Spielmeyer, die op grond van eigen negatieve bevindingen deze hypothese speculatief achtte.

Dat het inzicht in de neuropathologie van de ziekte van Parkinson de laatste vijftien jaar niet veel toegenomen was, weet Lewy aan de ondoelmatige methoden van onderzoek en het ontbreken van controle-materiaal.

Lewy (1913^b) besprak in een 'Autoreferat' beknopt de resultaten van zijn onderzoek naar de afwijkingen van 60 gevallen van de ziekte van Parkinson:

- afname in grootte van de nucleus lenticularis;
- degeneratie van de dorsale vaguskern en de 'nucleus ansae peduncularis' (substantia innominata);
- gangliënceldegeneraties en glioproliferaties in putamen en globus pallidus.

In de discussie legde Lewy er nog eens de nadruk op, dat de gegevens van Jelgersma voor zijn onderzoekingen als leidraad gefungeerd hadden.

Lewy (1913^a) besprak ook de neuropathologische resultaten van een groep patiënten die hij atypisch noemde. Deze groep vertoonde naast rigiditeit en een geringe tremor, sympathicusstoornissen, sterke myogene contracturen, gelijkend op de contracturen bij het striatum- en Wilson-syndroom, aanvalsgewijze heftige pijnen, incontinentia urinac et alvi, intacte intelligentie en een geestestoestand die niet met de ernst van de aandoening correspondeerde: de patiënten waren opgewekt, humoristisch en vol zelfspot. Het debuut van deze atypische vorm was tussen het twintigste en veertigste levensjaar. Het neuropathologische beeld leek op de genuïne ziekte van Parkinson, maar was alleen meer uitgesproken:

- afname in grootte van de globus pallidus;
- secundaire degeneratie in de commissuur van Meynert, het corpus Luysii, de bundels van Forel, de banen naar de substantia innominata;
- afwijkingen in cerebellum.

De veranderingen van de substantia innominata waren van seniele aard en toonden naast een Alzheimerse fibrillenverandering vervetting. Bij kleuring (Mann) vielen vele ronde en langwerpige lichaampjes op, die verschillende reacties toonden bij kleuringen op corpora amylacea en bovendien kleurbaar bleken met eosine. Dergelijke intracellulaire veranderingen werden door Lewy ook beschreven in de dorsale vaguskern. Hij vermoedde dat de afwijkingen in deze kern samenhangen met de

symptomen zoals oedemen, speeksel- en tranenvloed, cyanose van de extremiteiten, lokaal zweten en met de symptomen van Stellwag en von Graefe. De genoemde degeneratieve lesies hadden een sterke verwantschap met specifieke, seniele lesies. Lewy beklemtoonde dan ook, dat er overgangen zijn tussen de normale en de pathologische ouderdom. *Formes frustes* zoals 'paralysis agitans sine agitatione' waren volgens Lewy in het geheel geen zeldzame waarnemingen bij oude mensen. Deze visie werkte Lewy in zijn opus magnum (1923) verder uit.

Mingazzini (1955) beschreef een patiente met als symptomen periodieke icterus, parkinsonachtige tremor en rigiditeit, parces van de musculatuur gemnervend door de rechter nervus mandibularis, partiele sensorische afasie en dementie.

Het neuropathologische onderzoek leverde op: hemorrhagie in de linker gyrus temporalis I, II en van het dorsale deel van de striata sagittalis, degeneratie van rechter ansa lenticularis, corpus Luysii, commissura hypothalamica posterior, substantia nigra, delen van pes pedunculi, mediale deel pyramidebaan ter hoogte van pons, fibrae transversae pontis, delen van de thalamus.

Hij concludeerde, dat de directe oorzaak van de ziekte van Parkinson lag in een degeneratie van het extra-pyramidale stelsel vanaf de basale kernen tot aan de medulla oblongata. De mogelijke lokalisaties binnen dit systeem zouden de veelheid van de symptomen begrijpelijk maken.

Hunt (1917) wees erop dat er nog lang geen consensus bereikt was inzake 'the essential lesion of the disease' (p 59). De theorieën varieerden van aandoeningen van de cortex cerebri, het cerebellum, de basale kernen, de hersenstam tot het ruggemerg. Hunt onderscheidde drie types: een seniele, een preseniele en een juveniele vorm van de ziekte van Parkinson. De laatste wilde hij afscheiden op basis van omschreven pathologische veranderingen in de efferente cellen van de globus pallidus. De juveniele vorm zou een systemaandoening zijn, terwijl de beide andere vormen en eventuele symptomatische varianten van de ziekte van Parkinson op seniele en vasculaire degeneraties zouden berusten. De auteur besprak drie voorbeelden van de juveniele vorm. Ter illustratie volgen hier de symptomen van de eerst besproken casus: tremor en rigiditeit van het Parkinsontype, debuit op 15-jarige leeftijd, beginnend aan de linkerzijde van het lichaam, generaliseren van de symptomen, propulsie, een typerende houding en gelaatsexpressie, ten tijde van het 20e jaar waren er tremoren in het gelaat, van tong en ogen en dysarthrische stoornissen, progressie van de symptomen tot complete rigiditeit en anarthrie, exitus letalis: 40 jaar.

In het centrale zenuwstelsel werden alleen lesies in het corpus striatum gevonden. De cellen van globus pallidus, nucleus basalis en substantia innominata, nucleus caudatus en putamen waren in aantal afgenomen en er was celatrofie. De soort cel, die in deze regionen

aangedaan was, beschreef Hunt als de pallidare cel

'I therefore look upon the globus pallidus cells of the corpus striatum as a well-defined anatomical and physiological system, the pallidal system or the globus pallidus mechanism, and would regard this as the essential motor or projection system of the striate body' (p 12)

Dit was de reden dat Hunt de juveniele vorm van de ziekte van Parkinson wilde zien als een systeemaandoening

Winkler (1918) had in 1905 een voordracht gehouden voor het Nederlands congres voor natuurwetenschappen en geneeskunde Hij had de overtuiging dat de klinische symptomen overeenkwamen met karakteristieke anatomische afwijkingen

'je suis de ceux qui ont acquis la conviction ferme que les symptômes cliniques les plus caractéristiques de cette maladie sont en rapport avec des altérations anatomiques nettement caractérisées' (p 271)

De ziekte van Parkinson hing volgens Winkler samen met een perivasculaire gliose van de basale kernen en het tegmentum Deze gliose was verwant aan de gliose die door hem in spinale preparaten van patienten met de ziekte van Parkinson gevonden was De arteria spinalis anterior zou homoloog zijn aan de arteria basilaris De afwijkingen op beide plaatsen zouden van vasculaire origine zijn

Jelliffe en White (1919) noemden als algemene tendens binnen de neurologenwereld van hun dagen, de opvatting dat de ziekte van Parkinson samenhang met seniele of preseniele degeneraties van bepaalde mesencefale banen Deze hypothese zou vooral ondersteund zijn door het werk van Jelgersma (1908), Zingerle (1909) en Hunt (1917) In de weinige seriecoupes die gemaakt waren van het 'mesencefale gebied' viel op, dat de motorische cellen van de globus pallidus in getal afgenomen waren, alsmede dat er atrofie opgetreden was in de ansa lenticularis, de thalamus en de lenskern²⁸

Het echtpaar Vogt (1920) beschreef 10 gevallen van de ziekte van Parkinson, waarbij centraal als neuropathologische bevinding de 'Status desintegrationis, État de désintégration' stond Enkele van de beschreven patienten vertoonden ook andere symptomen naast de Parkinsonsymptomen, namelijk tekenen van pseudo-bulbaire paralyse of dementie In het striatum en de globus pallidus werden in alle gevallen gevonden 1 Volumevermindering en verlies van neuronen en van myeline houdende vezels 'Etat paradysmyélinique', 2 Ten gevolge van necrobiose, verwekingen of hemorrhagieën ontstane lacunes 'Etat lacunaire', 3 Weefselatrofie rond de bloedvaten, zowel neuronen, vezels als gliacellen betreffend 'Etat criblé en Etat precrible' Hierbij bleek dat genoemde afwijkingen niet in controlepreparaten voorkwamen Behalve deze lesies werd bij drie patienten schrompeling van de corpus

²⁸ Fylogenetisch moet men hier eigenlijk van diencefaal en telencefaal spreken

Luisu en in één geval celatrofie van de substantia nigra gevonden (binnen de normale variatiebreedte) In andere basale kernen (substantia innominata, nucleus ruber) werden geen afwijkingen van betekenis gevonden

In 1921 werd in Parijs op het jaarlijkse neurologencongres alle aandacht besteed aan de ziekte van Parkinson Souques was voorzitter en hield een lange inleiding en een slotwoord, waarin hij trachtte te komen tot een overzicht van hoe men tot dan toe over de ziekte van Parkinson dacht 'En réalité, ce sont seules les lésions du système nerveux qui peuvent expliquer les symptômes de la paralysie agitante' (p 543), zo ving Souques zijn betoog aan De oudere opvattingen dat de zetel van het ziekteproces in pons of medulla spinalis et oblongata lag werden verworpen De observaties van circumscrippte lesies, zoals tumoren en tuberculomen, in het gebied van de basale kernen, regio subthalamica en pedunculi cerebri hadden de aandacht op deze regionen gevestigd Naast hypothesen, zoals die van Brissaud (substantia nigra) en Maillard (nucleus ruber) ontstonden er hypothesen, waarbij vooral het corpus striatum en de mesencefale regionen genoemd werden Al de gevonden lesies waren echter van diffuse aard Een nieuw tijdperk brak aan met de geperfectioneerde technieken van onderzoek, zoals toegepast door Hunt, Trétiakoff en het echtpaar Vogt Ten tijde van het begin van genoemd neurologencongres waren er volgens Souques twee elkaar tegensprekende opvattingen de opvatting van Trétiakoff waarbij de zetel van het pathologisch proces in de substantia nigra gedacht werd, en de hypothese waarbij het corpus striatum centraal stond, zoals door Hunt, Jelgersma en Lewy verdedigd werd

In de afsluitende beschouwing van het congres vatte Souques (1921) het resultaat van de uitwisseling der ideeën als volgt samen de deelnemers aan het congres zijn niet tot overeenstemming kunnen komen over de lokalisatie van de lesie bij de ziekte van Parkinson Er bleven twee theorieën overeind

'Bref, les deux théories anatomopathologiques de Ramsay Hunt et de Trétiakoff restent en présence Si l'on s'en tient aux faits positifs, le siège de la lésion paraît situé dans les régions striées et sous-optiques, mais il n'est encore localisé d'une façon précise' (p 707)

Foix (1921) onderschreef dit onderscheid Hij verrichtte zeven autopsieën (celloidine, Nissl, Nageotte, hematoxyline-eosine, Weigert-Pal) In alle gevallen waren er lesies in de substantia nigra aanwezig Macroscopisch bleek het gebied klein en ontkleurd Bij microscopisch onderzoek werden cellulaire atrofie, pigmentdesintegratie, celzwellen, plasma homogenisatie en lichaampjes van Lewy gevonden 'Ces altérations du locus niger sont remarquables par leur constance et leur caractère disséminé et insulaire' (p 596) De lesies waren volgens Foix analoog aan de morfologische afwijkingen van het postencefalitisch parkinso-

nisme Er werden echter ook nog andere afwijkingen gevonden, waarbij vooral de grote cellen van de globus pallidus aangedaan waren (chromatolyse, atrofie, celzwellling, hyperchromie), terwijl bij één geval celatrofie en volumensafname te vinden waren in het putamen en de ansa lenticularis. Ondanks het feit, dat de afwijkingen in de globus pallidus redelijk constant voorkwamen, vond Foix dat deze lesies toch meer variabel waren dan de lesies in de substantia nigra. Andere kernen, zoals de thalamus opticus, nucleus caudatus, nucleus ruber, corpus Luysii toonden ook vaak afwijkingen, die echter minder belangrijk werden geacht dan de lesies in de substantia nigra. Gezien de innige verbindingen in het gehele gebied van 'le système lenticulo-sous-optique' sloot Foix af met de vraag

'Maladie de système ou maladie de région, telle est la question qui se pose et qu'on ne peut aborder qu'en envisageant en même temps la pathogénie de l'affection' (p. 599).

De ziekte van Parkinson is wat betreft het pathologisch-anatomisch proces negatief gedefinieerd door het ontbreken van tekenen van ontsteking, neoplasmata of vasculaire stoornissen, aldus Lhermitte en Cornil (1921). Om deze reden verwierpen ze de opvatting van de Vogts, als zou de 'état criblé' van de nucleus caudatus en lenticularis op basis van vasculaire stoornissen het neuropathologisch substraat van de ziekte van Parkinson vormen. Kenmerkend voor de lesies bij de ziekte van Parkinson was dat deze niet in een strikt te omschrijven hersengebied te lokaliseren waren. Naar aanleiding van eigen onderzoek (4 gevallen) kwamen zij tot dezelfde bevinding als Trétiakoff, namelijk dat de substantia nigra in alle gevallen aangedaan was. Zij vroegen zich echter af in hoeverre deze lesie karakteristiek voor de ziekte van Parkinson was. Daarvoor onderzochten ze de substantia nigra bij uiteenlopende ziektebeelden en vonden afwijkingen bij lues (1x), syringomyelie (1x), tumor cerebri (1x), cervicale dwarslesies (2x), en seniele demencie (1x). Geen van de patiënten toonde echter symptomen passend bij de ziekte van Parkinson. Zij concludeerden:

'Si donc, nous le répétons, la lésions de la substance noire peut être considérée comme constante dans la paralysie agitante, cette altération ne suffit pas, à elle seule, pour faire éclore l'ensemble symptomatique de la paralysie agitante' (p. 589).²⁹

Behalve in de substantia nigra werden nog andere lesies gevonden
– afname van de grote cellen in het putamen;

²⁹ Dat bleek al in 1922 toen een nieuw ziektebeeld beschreven werd door Hallervorden en Spatz, waarvan het neuropathologisch substraat de globus pallidus en de substantia nigra vormden. De symptomen traden al op bij jongeren (vanaf ± 10 jaar) met rigiditeit van de extremiteiten, dysarthrie, verschillende onwillekeurige bewegingen, tremor, dystonie, choreo-athetose, demencie en pseudo-bulbaire verschijnselen. Deze ziekte wordt ook wel een vorm van 'Lewy-body disease' genoemd (Van Dongen, 1980).

- afname van de cellen van de globus pallidus;
- afname van de vezelhoeveelheid in ansa lenticularis, corpus Luysii en de verbindingen met het striatum.

In de discussie met Lhermitte en Cornil verdedigde Trétiakoff zich als volgt.

1. Bij bepaalde syndromen, zoals tetraplegie, kunnen er eveneens lesies van de substantia nigra zijn, zonder dat deze aanleiding zijn voor Parkinsonsymptomen.
 2. Tussen het ontstaan van de lesies in de substantia nigra en het manifest worden van de ziekte kunnen enkele maanden liggen
- Bielschowsky (1922) hechte waarde aan de studies van Jelgersma, Lewy en het echtpaar Vogt, daar hierin gepoogd was een duidelijke scheiding aan te brengen tussen seniele lesies en lesies met pathognomonische betekenis voor de ziekte van Parkinson.

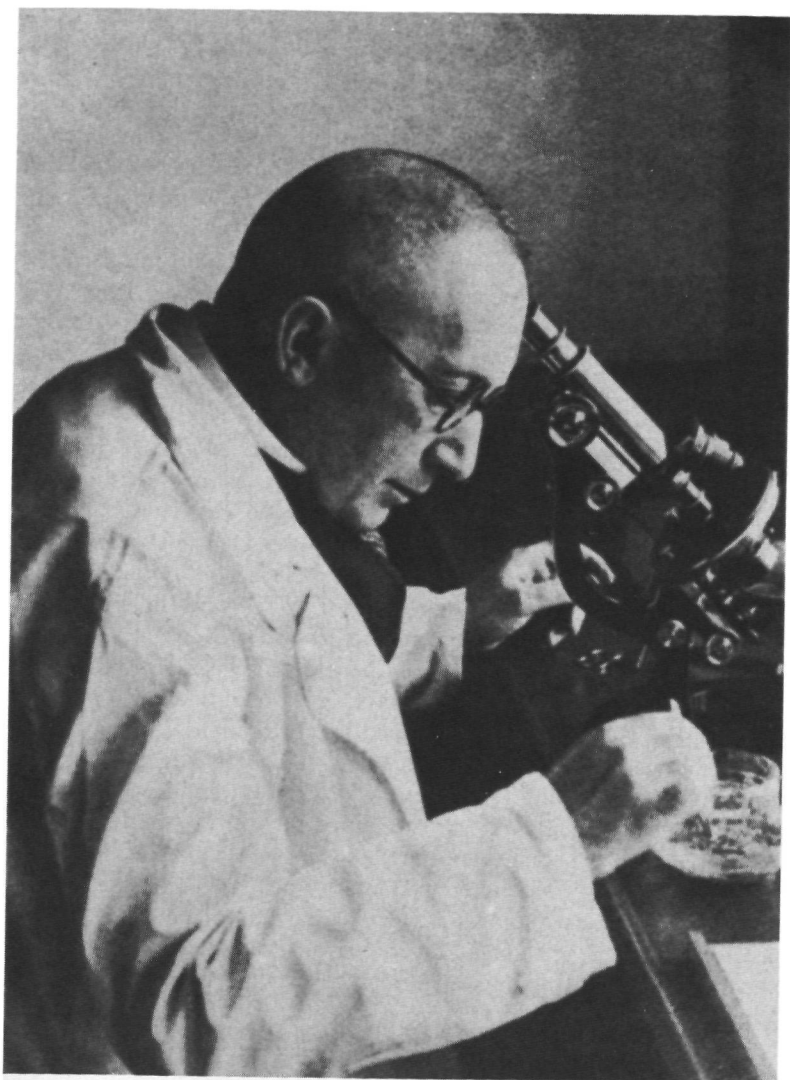
Echter, ondanks de vele detailwaarnemingen, vond Bielschowsky dat het inzicht in de neuropathologie niet veel verder gekomen was dan in de dagen van Jelgersma. Alleen het werk van de Vogts maakte hierop een uitzondering. Daarnaast meende hij dat de ziekte van Parkinson een zeer ongunstige ziekte was om het lokaliseervraagstuk op te lossen:

‘An sich halte ich die Paralysis agitans trotz des ziemlich stereotypen Geprägtes der sie begleitenden Motilitätsstörungen für ein recht ungünstiges Objekt zur Ergründung des Lokalisationsproblems, eben weil die Allgemeinerkrankung des Zentralorgans bei den typischen Fällen eine viel zu ausgedehnte und intensive ist’ (p. 259)

De belangrijkste gevolgtrekking uit het werk van de Vogts was, dat er geen enkel geval van de ziekte van Parkinson voorkwam zonder pathologische veranderingen van striatum en globus pallidus. Bielschowsky was het niet eens met de stelling van Trétiakoff inzake de substantia nigra. Noch in de literatuur, noch in Trétiakoff's eigen materiaal bleven de pathologische veranderingen immers tot de substantia nigra beperkt. Zelf vond Bielschowsky veranderingen in striatum, putamen en globus pallidus, waaronder degeneraties van de grote cellen, fragmentatie van dendrieten en degeneratie van myelinhoudende vezels. De Foreelse velden en de nucleus lenticularis vertoonden ophelderingen, vermoedelijk samenhangend met vascularisatiestoornissen. Bij alle gevallen werd de ‘status cribratus’ en ‘präcribratus’ gevonden. Hierop werd ook de grootste nadruk gelegd, echter:

‘Es muss aber zugegeben werden, dass bei der Paralysis agitans von einer scharfen Begrenzung des Krankheitsprozesses auf Striatum und Pallidum nicht die Rede sein kann’ (p. 268)

Andere, minder vaak aangetroffen afwijkingen kwamen voor in de nucleus ventrolateralis thalami, corpus Luysii, substantia nigra, delen van pons en medulla oblongata en dorsale vaguskern, waarin lichaampjes van Lewy gevonden werden.



Max Bielschowsky.

Max Bielschowsky (1869-1940) werkte gedurende een lange tijd in het laboratorium van Oskar Vogt. Hij meende dat de ziekte van Parkinson een ongunstige ziekte was om het lokaliseringsvraagstuk bij op te lossen. De lesies waren daarvoor te zeer verspreid in het centrale zenuwstelsel.

Klippel en Lhermitte (1925) waren reeds optimistisch over het neuropathologische inzicht

‘Grâce au travaux de Jelgersma, Lewy, Hunt, Trétiakoff, Vogts et Foix, le problème des altérations du système nerveux de la paralysie agitante a reçu une nouvelle solution, et de ce fait, la nature de cette affection, hier encore si mystérieuse, a été singulièrement éclairée’ (p 225)

De lesies bij de ziekte van Parkinson waren vooral te vinden in het striatum en de substantia nigra, terwijl begeleidende lesies gevonden waren in neurovegetatieve centra en cortex cerebri. Verder waren er behalve de constante lesies in de substantia nigra vele, verspreide afwijkingen gevonden in de basale kernen, nucleus ruber, nucleus subthalamicus, nucleus amygdalae, nucleus ansa lenticularis, substantia innominata en de vegetatieve kernen in het mes- en rhombencefalon.

‘La paralysie agitante s’affirme une maladie organique liée à la dégénération du système strié et de centres qui en dérivent, dont le principal est le locus niger’ (p 227)

Voor Jacob (1925) was het degeneratieve proces bij de ziekte van Parkinson verwant aan seniele involutie, waarbij vette degeneratie van het zenuwweefsel en degeneratie van de grote neuronen van corpus striatum en globus pallidus gevonden werden. Daaraan voegde Jacob toe ‘In exceptional cases, the substantia nigra (zona compacta) may participate in the degenerative process’ (p 606). De postencefalitische variant van de ziekte van Parkinson daarentegen was juist gekenmerkt door het constant voorkomen van nigralesies.

Kleist (1925) wijdde een serie van drie delen in het Deutsche Medizinische Wochenschrift aan de monografie van Lewy, waar hij Lewy pree om de nauwkeurigheid van beschrijven en het hanteren van de allernieuwste histologische methodieken. Lewy’s studie zou die van de Vogts overtreffen, daar de laatsten alleen merschedebeeldjes hadden beschreven. Als meest wezenlijke noemde Kleist de opvatting dat de ziekte van Parkinson een ziekte van de grote cellen van striatum, globus pallidus en basale kernen was. ‘Das Wesentliche am Krankheitsprozess der Paralysis agitans sei demnach die elektive Erkrankung der grossen Zellen im ganzen Streifenhugel’ (p 1726).

Curschmann en Kramer (1925) zagen de ziekte van Parkinson als een abiotrofie van delen van het extrapyramidale systeem, een voortijdig verouderingsproces. Zij baseerden zich bij het bespreken van de lokalisatie van dat proces uitsluitend op Duitse auteurs (Lewy, O en C Vogt, Bielschowsky) en op Jelgersma. Het leed geen twijfel dat de ziekte van Parkinson een ziekte van het striatum en de globus pallidus was, zo beklemtuonden zij.

‘Auch in anderen Hirnteilen sind zwar Veränderungen festzustellen in der Rinde, im Thalamus, im Luysschen Körper, in der Substantia

nigra, im Pons, jedoch sind sie alle nicht konstant, so dass den erstgenannten die entscheidende Bedeutung zukommt' (p 544)

De Franse opvatting, die het primaat legde bij de nigralesies, werd in het geheel niet genoemd

2 5 2 4 Symptomatologie

Voordat een overzicht gegeven wordt van de opvattingen over de symptomen bij de ziekte van Parkinson, volgen hier allereerst enkele definities

'La paralysie agitante est une névrose caractérisée par un tremblement spécial, qui manque dans quelques cas, par une rigidité particulière du système musculaire, et par un état paralytique qui n'est qu'un élément tardif et accessoire de la maladie' (Duculafoy, 1901, p 705)

'Die Erkrankung charakterisiert sich durch folgende sehr pragnante Erscheinungen 1 durch ein Zittern, 2 durch eine dauernde Spannung der Muskulatur, welche eine eigentümliche Haltung des Kopfes, des Rumpfes und der Gliedmassen bedingt, 3 durch eine Erschwerung und Verlangsamung der aktiven Bewegungen, 4 durch eine eigentümliche Modifikation des Ganges' (Oppenheim, 1908, p 1496)

Forster (1912) citeerde allereerst de definitie van Parkinson zelf om vervolgens de hoofdsymptomen te noemen

'1 das Zittern, 2 eine eigenartige Muskelrigidität und Verlangsamung der willkürlichen Bewegungen, 3 Bewegungsarmut, 4 Störungen des Gleichgewichts, resp der Koordination, 5 Störungen in den Mitbewegungen, 6 Vasomotorisch-trophische Störungen, 7 Secretorische Störungen' (p 940)

Collet (1920) 'On donne ce nom (paralysie agitante) à un syndrome caractérisé avant tout par de la rigidité musculaire généralisée et du tremblement' (p 523)

In deze voorbeelden werd de ziekte van Parkinson alleen door symptomen gedefinieerd, met tremor en de rigiditeit als kernsymptomen. Thans volgt een overzicht van prodromale symptomen bij de ziekte van Parkinson die over het algemeen niet specifiek zijn.

Pijnen in de ledematen werden veelvuldig gerapporteerd. Deze pijnen kunnen reumatisch, zeurend of lancinerend van aard zijn. Sommigen noemen ook andere verschijnselen uit de sensibele sfeer, zoals paresthesieën, hete of koude plekken verspreid over de ledematen, hoofdpijnen, maagpijn, soms zelfs darmkolieken of hartkloppingen.

(Jelliffe en White, 1919, Lewy, 1923) Vóórdat de rigiditeit als symptoom kenbaar is, klagen sommige patienten over een gevoel van spanning in de spieren (Mendel, 1911), braken, matheid, duizelingen, prikkelbaarheid, angstgevoelens, zweten, kwijlen en 'hoofdstuwingen' zouden ook voorkomen (Mendel, 1911, Jelliffe en White, 1919) Erb (1898) meende dat lange tijd voordat de tremor en de rigiditeit manifest werden, het langzaam worden van de bewegingen opgemerkt kon worden Veel auteurs zijn het erover eens dat de diagnose à vue te stellen is zodra de ziekte van Parkinson manifest geworden is (Erb, 1906, Oppenheim, 1908, Mendel, 1911, Forster, 1912)

Ook voor de incomplete vormen geldt, dat het symptomentableau zo karakteristiek is, dat de diagnose voor de hand ligt Mendel (1911) illustreerde dit met een veelzeggende anecdote

' als ich am Schlusse der poliklinischen Sprechstunde den bereits uber 20 Jahre in der Poliklinik tatige Diener fragte, ob noch ein Patient zum ersten Male da sei, antworte er mir 'Ja, ein Fall von Paralysis agitans sine agitatione', und es stimmte' (p 25)

De tremor en de rigiditeit behoren volgens Mendel (1911) tot het wezen van de ziekte Oppenheim (1908) somde vier karakteristieken voor de ziekte van Parkinson op 1 tremor, 2 toestand van voortdurende spierspanning, waardoor de eigenaardige houding van het hoofd, de romp en de ledematen veroorzaakt wordt, 3 het langzaam en moeilijk bewegen, 4 modificatie van het looppatroon

Zingerle (1909) merkte op dat de ziekte door deze hoofdsymptomen zo karakteristiek is, dat diagnose van een afstand al mogelijk wordt Er zouden twee symptomengroepen zijn 1 zuiver motorische stoornissen, in lokalisatie en intensiteit verschillend tremor, rigor met neiging tot contracturen en vertraging van de bewegingen, 2 sensibele, vasomotorische, trofische en secretoire symptomen, aan grote variaties onderhevig, maar bij vrijwel alle gevallen wel in enige vorm aanwezig Klippel en Lhermitte (1925) groepeerden de symptomen eveneens in twee klassen 'Les symptômes fondamentaux' en 'Les symptômes secondaires' De eerste groep omvatte tremor, rigiditeit, akinesie, hypokinesie, kinesia paradoxa, gestoorde bewegingsautomatismen, festinatie, akathisie, maskergelaat, looppatroon en afwijkingen in spraak en schrijven De minder belangrijke symptomen omvatten afgenomen spierkracht, onveranderde huid- en peesreflexen, vertraging van de elektrische stimuleerbaarheid van de spieren, sensibiliteitsstoornissen, hypotensie, oedemen, kwijlen, zalfgezicht, trofische stoornissen, warmtegevoelens, visusafwijkingen, kauw-, slik- en fonatieproblemen en psychische afwijkingen In bloed en lymfe waren geen afwijkingen te vinden

Bij de bespreking van de symptomen noemden vele auteurs de rigiditeit als eerste en belangrijkste teken, in tegenstelling tot voorgaande perioden waar vooral de tremor op de voorgrond stond Slechts één

auteur merkte dit expliciet op (Lewy, 1923). Lewy meende dat de rigiditeit enorm op de voorgrond geschoven was, sinds Wilson (1912) de progressieve lenticulaire degeneratie had beschreven. Lewy verweet enkele auteurs, dat deze de tremor als symptoom zelfs bijna vergeten waren. Voor hem stond deze echter nog altijd op de voorgrond. Compin (1902) zag in de rigiditeit het hoofdsymptoom. Men diende zeer gereserveerd tegenover meldingen van gevallen van 'paralysis agitans sine rigiditate' te staan. Er waren wel gevallen waarbij de stijfheid niet het meest opvallend was en gemaskeerd werd door de tremor. Voor Oppenheim (1908) was de stijfheid eveneens een zeer belangrijk symptoom.

'Die permanente Muskelspannung ist ein Symptom von hohem diagnostischen Wert, von um so hoheren, als das Zittern fehlt und dieses allein den Symptomenkomplex darstellen kann' (p. 1498).

Terwijl de weerstand bij passief bewegen van extremiteiten van patienten met een 'spastische rigiditeit' verdwijnt, blijft de weerstand in de spieren bij de patient met de ziekte van Parkinson bestaan. Voor een deel kan het langzaam worden der bewegingen teruggevoerd worden op de rigiditeit. Dit symptoom komt echter soms vóór de rigiditeit tot uitdrukking, hetgeen een teken van relatieve zelfstandigheid is. Ook voor Forster (1912), Collet (1920) en Mendel (1911) was de rigiditeit het belangrijkste symptoom. Mendel zag een relatie tussen de rigiditeit en het langzamer worden van bewegingen, mimiek en gang. Bij passief bewegen van de ledematen blijft er over het gehele traject een weerstand bestaan, saccadisch van karakter. Forster noemde deze weerstand deegachtig. Hij voegde nog een nieuwe test toe: na dorsaalflectie van de voet gedurende 2 à 3 minuten blijkt passieve plantairflectie op zeer grote weerstand te stoten. Collet (1920) merkte op dat er vele gevallen beschreven waren waarbij de rigiditeit het enige symptoom van de ziekte van Parkinson vormde. Babinski (1916) vatte ook de rigiditeit als het belangrijkste symptoom op. In het moeizaam van richting veranderen zag Babinski de rigiditeit als oorzaak. Ook Lewandowsky (1917) beklemtoonde het belang van de rigiditeit naast de tremor, maar meende dat er ook gevallen van de ziekte van Parkinson voorkwamen met tremor zonder rigiditeit, hoewel dit redelijk zeldzaam was.

Patrick en Levy (1922) onderzochten 146 gevallen van de ziekte van Parkinson en vonden bij 2 daarvan niet het geringste teken van rigiditeit. *paralysis agitans sine rigiditate*. Ook Klippel en Lhermitte (1925) waren ervan overtuigd dat vormen zonder rigiditeit bestaan. 'Sa réalité n'est pas discutable; nous en avons observé plusieurs exemples' (p. 218). Beide incomplete vormen, ook die zonder tremor, beschouwden zij als overgangsstadia naar het volledig ontwikkelde beeld. Lewy (1923) meende, dat de incomplete vorm zonder rigiditeit niet bestaat 'Ich für meine Person lehne eine Paralysis agitans sine rigiditate ab' (p. 9). Later

noemde Lewy zonder nadere bronaanduiding de auteurs Kottloch en Bartelt, die een vorm met tremor zonder rigiditeit beschreven hadden Deze vorm zou echter uiterst zeldzaam zijn

Reissier (1924) wijdde een gehele dissertatie aan de rigiditeit bij de ziekte van Parkinson In de inleiding merkte Reissier op, dat de ziekte van Parkinson en de postencefalitische variant zowel op het gebied van de symptomen als op dat der neuropathologie analoog aan elkaar zijn 'et tout le monde s'accorde actuellement à reconnaître cette analogie, qui porte non seulement sur les symptômes, mais encore sur les lésions anatomo-pathologiques' (p 7)

De rigiditeit was voor Reissier het 'symptôme primordial de la paralysie agitante sénile et des syndromes parkinsoniens post-encephalitiqnes' (p 10) Er zijn twee typen een klassiek type, met een vrijwel ongemerkt begin, zeer langzaam verergerend en een type, dat zeer snel aanleiding gaf tot extreme rigiditeit, vooral volgend op de encephalitis van Von Economo De deformaties van de handen (fakirhand), de flectiehouding en het maskergelaat werden teruggebracht tot de gemeenschappelijke noemer der rigiditeit Ook Reissier noemde, net als Béchét (1892), als types in verband met de verdeling van de rigide spieren het 'hemiplegische' type, het 'monoplegische' type, het 'paraplegische' type, het gekruiste type Meestal vormen de laatste drie typen overgangsvormen naar een gegeneraliseerde vorm, in zeldzame gevallen blijven zij langdurig bestaan Ook het langzaam worden van de bewegingen, vooral bij het initiëren ervan, zou een uiting van rigiditeit zijn

In de periode na 1895 is geleidelijk het belang dat aan de tremor toegekend werd, afgenomen, hetgeen onder andere samenhang met de door Charcot geschilderde vormen, waarbij geen tremor voorkwam

Enkele andere aspecten van de Parkinsontremor, waarop Charcot de nadruk gelegd had, zoals de afwezigheid van tremor van het hoofd en de afwezigheid van tremor bij rust, als belangrijke differentieel kenmerken bij de afgrenzing ten opzichte van de seniele tremor respectievelijk de multiple sclerose, werden sterk gerelativeerd

Kolliker (1900) noemde in verband met de tremor hoofd, kaken, spieren rond de mond en in zeldzame gevallen de musculatuur van de bovenste gelaatshelft Compin (1902) zag tremoren van onderkaak, kin, lipmusculatuur en tong, maar vermeldde tevens, dat tremoren van gezicht en hoofd wel tot de uitzonderingen behoord Ook Mendel (1911) stelde, dat tremoren van het hoofd niet veelvuldig waargenomen kunnen worden, maar dat incidenteel onderkaak, gezichtsmusculatuur, lippen, musculus orbicularis oculi, palatum en larynx aangedaan kunnen zijn Manschot (1904) was van mening, dat het beven van de musculus orbicularis oculi zeer zeldzaam is (het zou door Winkler gezien zijn) en dat tremor in de aangezichtsspieren 'tot de allergrootste zeldzaamheden

gerekend wordt, indien hij al ooit voorkomt' (p 637)

Vrijwel alle auteurs zijn het erover eens, dat in het algemeen de tremor bij de ziekte van Parkinson een rusttremor is en onder invloed van emoties verergerd, terwijl de tremor in de slaap afneemt of zelfs geheel verdwijnt

Gerhardt (1896), Compin (1902), Johnson (1904), Mendel (1911), Patrick en Levy (1922) waren enkelen die ingingen op het voorkomen van intentietremor bij de ziekte van Parkinson De beide laatste auteurs vonden bij een groep van 146 patienten bij 13% een intentietremor Oppenheim (1908) beschreef de relatie tussen het zich bekeken voelen van de patient tijdens een klinische demonstratie en het heviger worden van de tremor tijdens bewegingen 'Ebenso kann das Zittern durch die aktiven Bewegung gesteigert werden, wenn diese mit Aufregung verknüpft ist, z B bei klinischen Demonstrationen' (p 1497) Manschot (1904) haalde een onderzoek aan, waarbij registraties van de tremor gedaan waren en waarschuwde voor een te gemakkelijke uitspraak omtrent het intentiekarakter van de tremor bij de ziekte van Parkinson Elke vermindering van tremor tijdens een willekeurige beweging wordt namelijk gevolgd door een versterking ervan gedurende de rustfase Soms kan die vermindering zo kort duren, dat de schijn gewekt wordt dat het om een intentietremor gaat als de toename van de tremor er snel op volgt Indien de tremor gering is, kan deze door provocatiemethoden beter zichtbaar gemaakt worden Compin (1902) noemde de schrijfproef en het uitstrekken van de vingers Frank (1900, bij Compin, 1902) gaf aan dat bij dorsaalflectie van de voet een licht ritmische tremor ontstaat in de extensoren Oppenheim (1908) noemde dit teken 'falsches Fusszittern' 'bringt man nämlich den Fuss in dorsalflektierte Stellung, so stellen sich nach einiger Zeit Zitterbewegungen in dem Fuss und Zehenstreckern ein' (p 1501) Mendel (1911) beschreef dat bij het optillen van de ene arm, de tremor manifest wordt in de rustende arm

Diverse auteurs hebben getracht de vorm van de tremor te vergelijken met een bepaalde willekeurige beweging pillen draaien, wol spinnen, geld tellen, vlas roten, brood verkruimelen, op de trommel slaan De frequentie werd nogal verschullend opgegeven, variërend van 2 tot 6 per seconde

De 'forme fruste' zonder tremor, 'paralysis agitans sine agitatione', is sinds Charcot door velen waargenomen (Brown, 1895, Cradock, 1899, Compin, 1902, Kolliker, 1900, Erb, 1906, Oppenheim, 1908, Bramwell, 1905, 1906, Mendel, 1911, Kramer, bij Jacobsohn, 1916, Jelliffe en White, 1919, Patrick en Levy, 1922) Beide laatst genoemde auteurs vonden bij 5 van 146 patienten in het geheel geen tremor Jelliffe en White (1919) noemden een percentage van 20 Men was van mening, dat de ziekte ook zonder tremor nog goed te herkennen was (Compin, 1902, Erb, 1906, Mendel, 1911) Compin merkte op

'Malgré l'absence plus ou moins absolue du tremblement, dans ces formes frustes par excellence, il est habituellement facile de reconnaître la maladie. Les autres signes sont au complet et permettent un diagnostic ferme' (Compin, p. 12).

Evenals de partiële vormen in verband met de verspreiding van de rigiditeit in de spieren, werden dergelijke vormen ('hemiplegisch', 'paraplegisch', 'monoplegisch', en gekruist) ook bij de tremorverdeling genoemd (Compin, 1902). Dat de ernst van de tremor samenhangt met de situatie waarin de patiënt zich bevindt, is door vele auteurs sinds Charcot vermeld. De patiënten zelf hebben dit eveneens opgemerkt. Mendel (1911) laat een van zijn patiënten aan het woord: 'Bin ich allein, dann gehts leidlich; guckt aber jemand zu, so bin ich fertig, dann beginnt die Hand furchtbar zu schlagen' (p. 21).

Het langzaam worden van de bewegingen, door vele auteurs gezien als een symptoom dat afleidbaar zou zijn van de rigiditeit, werd ook incidenteel als een hiervan onafhankelijk teken gezien. Volgens Manschot (1904) zou Erb in 1898 voor het eerst hierop gewezen hebben.³⁰ Erb beschreef gevallen waarbij lang voordat de rigiditeit manifest werd, het langzaam bewegen reeds te zien geweest zou zijn. Kölliker (1900) noemde als symptoom de lange tijd die verstreek tussen het voornemen om een beweging tot uitvoering te brengen en het effectueren daarvan. Terwijl Oppenheim (1908) dit langzaam bewegen aanvankelijk als apart symptoom opnam in zijn beschrijving van de symptomen, noemde hij het later toch weer een gevolg van de spierspanning. Het zou in het bijzonder opvallen als de patiënt samengestelde bewegingen wilde uitvoeren, zoals aan- en uitkleden, opstaan uit een stoel, omkeren, lopen. Volgens Forster (1912) was dit symptoom voor het eerst als zelfstandig teken opgevat door Zingerle. Er bleef echter onenigheid bestaan over dit onderwerp; Jelliffe en White (1919) meenden dat de traagheid van bewegingen afhankelijk was van de rigiditeit. In 1873 had Jaccoud weliswaar van akinesie gesproken, het duurde echter tot de herinvoering van de termen bradykinesie (Cruchet, 1921) en akinesie (Wilson, 1925), voordat dit begrip algemeen ingang vond.

Negro (1902, bij Reissier, 1924) beschreef voor het eerst het tandradfenomeen: 'un symptôme qui accompagne fréquemment la rigidité parkinsonienne et qu'il désignait sous le nom de la trochlée dentée, "Zahnradphänomen"' (p. 31).

Wat betreft de reflexen zijn de auteurs verschillende meningen toegedaan: Füstner (1898), Oppenheim (1908) en Collet (1920) meenden in sommige gevallen een verhoging van de peesreflexen waargenomen te hebben. Anderen (Kölliker, 1900; Mendel, 1911 en Jelliffe en White,

³⁰ Manschot had vermoedelijk geen kennis genomen van Jaccoud (1863), die al over akinesie sprak.

1919) beschreven onveranderde reflexen Reissier (1924) relateerde de uitslag van de reflexen aan het verloop van de ziekte in de eerste fase zouden de reflexen vrijwel altijd verhoogd zijn, met voet- en knieklonus, terwijl in de tweede fase door diverse auteurs versterking, afname of normaal blijven van de reflexen gezien zou zijn Pathologische reflexen komen bij de ziekte van Parkinson niet voor Indien bijvoorbeeld de reflex van Babinski wordt gezien, dan is dit een teken van complicatie Spierkrampen, vaak gepaard gaand met pijnen, werden diverse malen beschreven (Dieulafoy, 1901, Schwenn, 1901, Mendel, 1911, Gommès, 1923)

Nadat Ball (1882) en Parant (1884) in de vorige periode psychische problematiek bij de ziekte van Parkinson besproken hadden, werd na 1895 meer aandacht aan de psychische symptomen geschonken Vrijwel ieder volgde Parkinson en noemde de intelligentie van de patienten onveranderd Forster (1912) zag als een late complicatie vaak dementia senilis Compin (1902) meende dat dementieel beelden met geheugenzwakte voorkwamen Kolliker (1900) vond dat patienten met de ziekte van Parkinson geïrriteerd reageerden en vaak een depressieve stemming vertoonden Oppenheim (1900) was het juist opgevallen, dat er soms sprake is van 'Bonhomme', de opgewekte stemming staat dan in een vreemd contrast met het zware lijden Mallié (1908) besprak verschuivende aspecten van 'depressieve psychosen' Hierbij waren hypochondrische ideeen, vervolgings- en betrekkingswanen en in zeldzame gevallen maniakale beelden Mendel (1911) meende dat het merendeel van de psychische problematiek een reactief karakter droeg, zoals depressies, suicidale gedachten en 'hypochondrische hopeloosheid' Of de psychoses tot het intrinsieke beeld van de ziekte van Parkinson gerekend dienden te worden of slechts toevallig geassocieerd waren, was pas te beantwoorden bij duidelijkheid van de neuropathologie en de pathogenese König (1912) gaf als opsomming hypochondrische depressies, prikkelbaarheid, beïnvloedingswanen, euforie en paranoïde psychosen Ubaud (1912) deelde de patienten met psychische symptomen in twee groepen in de eerste groep, waartoe de meeste patienten behoorden, vertoonde lichte vormen van hypochondrie, de tweede groep was veel kleiner en vertoonde uiteenlopende psychische symptomen vervolgingswanen, hypochondrische wanen en 'délire' Foster (1912) beschreef evenals Oppenheim abnormale euforie beelden, paranoïde beelden, benadclingswanen en hypochondrische wanen, waarbij hij als voorbeeld noemde het voelen van een distal in het eigen lichaam Patrick en Levy (1922) zagen vooral depressieve verschijnselen, voordat de klinische symptomen zich manifesteerden 'Bonhomme' werd door hen nooit gevonden Lewy (1923) had paranoïde en euforie-hypomane beelden gezien

Symptomen, waarover eenstemmigheid bereikt was, betroffen de

vegetatieve verschijnselen, zoals de versterkte neiging tot zweten, de speekselvloed, het zalfgezicht en de subjectieve sensibiliteitsstoornissen, waaronder warmtegevoelenswijzigingen.

Tenslotte zijn er vele, uiteenlopende symptomen beschreven, waarvan sommige als louter coincidentie beschouwd werden, terwijl anderen als intrinsieke symptomen te boek stonden. Zo werd de combinatie van lues en de ziekte van Parkinson door Wertheim Salomonson (1899, 1921) opgevat als één syndroom, terwijl het merendeel der auteurs hierin slechts een toevallige samenloop zag. Achtereenvolgens zullen hier de groepen symptomen genoemd worden, die incidenteel beschreven zijn. Huidafwijkingen: verdikking en verkleving (Frenkel, 1899; Reuling, 1900); ecchymosis (Carière bij Dieulafoy, 1901; Oppenheim, 1908; Lewy, 1923), erythemen, purpura, vooral perifeer en symmetrisch verdeeld (Lewy, 1923); urticaria factitia (Schwarz bij Wollenberg, 1901); oedemen, niet van cardiale of renale origine (Gompin, 1902, Oppenheim, 1908; Lewy, 1923), 'main succulente de Marinesco', ichthyosis, huidatrofie (Lewy, 1923). Sensibiliteitsveranderingen hypoalgesie, hyperalgesie (Compin, 1902; Frank, 1900, Karplus, bij Wollenberg, 1900) Het merendeel van de auteurs was van mening, dat sensibiliteitsstoornissen niet tot het beeld van de ziekte van Parkinson hoorden (Kölliker, 1900, Oppenheim, 1908, Forster, 1912, Mendel, 1911). Elektrische ontaardingsreacties (Dana, 1899) Bulbaire symptomen slikklachten (Oppenheim, 1908; Bruns, bij Mendel, 1911; Patrick en Levy, 1922; Klippel en Lhermitte, 1925); dysarthrie (Oppenheim, 1908, Bruns, bij Mendel, 1911, Klippel en Lhermitte, 1925) Bruns sprak van expliciet bulbaire spraak en noemde tevens moeilijkheden met bewegen van lip, tong en verhemelte. Babinski (1916) beschreef een patient, die vanaf de jeugd saccadische spraak vertoonde. Klippel en Lhermitte beschreven slik- en kauwklachten Dwanglachen, als pseudo-bulbaar symptoom, was door Bernhardt waargenomen (bij Oppenheim, 1908). Tenslotte zijn gevonden. zeldzame lidslag (Kramer, 1916; de Castro, 1912; Mendel, 1911; Lewy, 1923), convergentieverlamming (Oppenheim, 1908), ptosis (Jelliffe en White, 1919), akathisie (Lewy, 1923), 'attaques apoplectiformes, crises épileptiformes, vertiges', soms zelfs gecombineerd bij één individu voorkomend (Compin, 1902), adiadochokinesie, gestoorde proef van Barany en vinger-neus proef, ataxie (Lewy, 1923) en optische hallucinaties (Compin, 1902)

Vullien en Nayrac (1923) beschreven drie gevallen van associatie tussen cerebellaire en Parkinsonsymptomen: hypertonie, tremor, afwezigheid van automatische bewegingen, dysmetrie en coordinatiestoornissen. Eén patiënt had een sterk positieve Wassermann-Bordet test. De auteurs spraken van 'un syndrome cérébello-parkinsonien'.

Cruchet (1925) memoreerde dat hij, samen met Verger en Hesnard, in juni 1921 op de bijeenkomst van de Société de Neurologie de Paris een duidelijk verschil had aangegeven tussen de symptomen van de ziekte van Parkinson en van het postencefalitische parkinsonisme. In die dagen was de opvatting dat het hier zou gaan om twee verschillende ziektebeelden, nog sterk afwijkend. Onder het 'bradykinetische syndroom' beschreef Cruchet een groep van symptomen, die voor beide ziekten en nog enkele andere aandoeningen golden: onbeweeglijkheid (immobility), houding (attitude), traagheid van bewegen (slowness of the movements) en kinesiä paradoxa (paradoxical kinesiä). Andere ziekten die door hem tot dit syndroom gerekend werden, waren chronische arthrosis deformans, 'progressieve lacunaire cerebro-sclerose', multiple sclerose, pseudo-sclerose, dementia precox, spastische infantiele hemiplegie, chronische chorea, athetosis, chronische myoclonie en myorhythmia.

Het bradykinetische syndroom kon met genoemde vier klassieke symptomen voldoende omschreven worden. Deze symptomen waren al te vinden bij Trousseau en Charcot. Het was onnodig om zoveel nadruk te leggen op de rigiditeit, de aandacht die aan dit symptoom gegeven was, kwam voort uit een vooringenomen idee sinds de beschrijving van Charcot:

'The study of muscular resistance is superfluous. It seems, however, that the authors who have specially described it have been the victims, with Charcot, of a preconceived idea' (p. 264)

De idee dat de rigiditeit een cruciaal symptoom zou zijn, ontstond door de klinische indruk die de patient op de waarnemer maakte. De patienten lijken immers stijf en houterg. Soms werd niet over rigiditeit gesproken maar zelfs over hypertoniciteit.

De verschuiving van het accent dat op bepaalde symptomen gelegd werd, waarbij andere symptomen van minder belang werden geacht (zoals de tremor), zou de beschrijving van de ziekte van Parkinson zelfs voor Parkinson zelf onherkenbaar gemaakt hebben. 'Indeed Parkinson himself would find it impossible to recognise in most descriptions nowadays the disease which bears his name' (p. 264). De klinische beschrijving anno 1925 vond Cruchet 'deplorable'. Men zoekt gewoon naar tekenen van rigiditeit, omdat men dat symptoom noodzakelijk acht. Indien men echter de tijd neemt, om de patient nauwkeurig te onderzoeken, bijvoorbeeld als deze volkomen ontspannen is, dan blijken bewegingen zonder weerstand te kunnen verlopen. Tijdens rust is er geen rigiditeit. Indien er wel tekenen van rigiditeit zijn, hetzij van het lodenpijp- hetzij van het tandrad-type, dan verdwijnen deze, zodra de passieve beweging afloopt, ook bij evidente gevallen van de ziekte van

Parkinson kan de rigiditeit afwezig zijn. Alleen bij vergevorderde stadia en de postencefalitische variant komen rigiditeit en hypertonie voor.

Volgens Cruchet was het voor Parkinson onnodig geweest symptomen als traagheid en maskergelaat extra te beklemtonen, daar deze symptomen al impliciet in zijn opvatting van een paralyse besloten lagen.

'The movements of the face and all movements in general are diminished, 'weakened', slackened are these not evidence of a paralysis? Parkinson finds it needless to speak of it' (p. 265)

(Hier vinden we bij Cruchet een besef van wat we heden ten dage begripstransformatie zouden noemen, Verbrugh, 1978.)

De symptomen die bij deze 'paralyse' veel meer in het oog van de klinicus in de tijd van Parkinson vielen, waren tremor en de neiging om voorovergebogen te lopen, gekoppeld aan het fenomeen van de kinesia paradoxa.³¹ Deze symptomen vielen op, daar het uiterst ongewoon was, dat een verlamde plotseling zo snel liep.

Samenvattend stelde Cruchet dat kenmerkend voor de ziekte van Parkinson waren het langzame begin op oudere leeftijd, het progressieve verloop, de psychische staat, de atypische rusttremor en als laat symptoom salivatie.

De postencefalitische variant van de ziekte van Parkinson zou als kenmerkende symptomen vertonen het plotselinge debuut op jonge leeftijd, het verloop kan langdurig stationair zijn, of zelfs remissies inhouden, de bradyfrenische psychische status van de patient, extreme salivatie is een vroeg symptoom, het vaak afwezig zijn van de rusttremor, pupilstoornissen zoals anisocorie, miosis, mydriasis en opgeheven licht- en accommodatiereflexen, hoge concentratie glucose in de liquor, torsiespasmen. Bij de differentiele diagnose diende voor Cruchet alle aandacht op de symptomen gericht te zijn.

'We take a firm stand on the sure ground of clinical observation, for anatomical findings, however interesting they may be, do not yet permit us to localise in a certain and definite way the lesions which cause the bradykinetic syndrome, and the two forms which we have studied' (p. 268)

2 5 2 5 *Differentiele diagnose*

Compin (1902) besprak de differentiele diagnostiek aan de hand van de hoofdsymptomen tremor en rigiditeit. De tremor bij de ziekte van

³¹ Vermoedelijk doelt Cruchet hier op de propulsie.

Parkinson was volgens Compin zeer karakteristiek. Verwarring met de tremor bij multiple sclerose is niet waarschijnlijk, daar de tremor hier een intentiekarakter draagt, met grove uitslagen. Ook de nystagmus kan bij het scheiden van deze twee ziektebeelden van belang zijn. Echter

'Nous avons vu que dans la paralysie agitante il y avait parfois des oscillations qui s'exagèrent pendant les mouvements intentionnels, ainsi que du nystagmus' (p. 60)

Seniele tremor manifesteert zich in het begin voornamelijk aan het hoofd, het zijn nee-schuddende of ja-knikkende bewegingen, soms zijn kaak en tong ook betrokken bij de tremor, de onderste extremiteiten daarentegen slechts zelden. De tremoren zijn kleinslagig en hebben een rustkarakter. Ze nemen bij intentionele bewegingen echter niet af in uitslag.

De hereditaire tremor wordt nooit begeleid door rigiditeit, wordt heviger bij intentionele bewegingen en komt vaak binnen een familie voor. Tremoren bij hyperthyreoïdie zijn zeer snel en kleinslagig, terwijl andere tekenen van de ziekte van Basedow de diagnose duidelijk maken.

De vingers vertonen afzonderlijk nooit tremoren.

Toxische tremoren, ten gevolge van een overdosis alcohol, van lood of van kwik, komen naast andere tekenen van intoxicatie voor, zonder daarbij met rigiditeit of maskergelaat gepaard te gaan.

Tremoren bij hysterie kunnen soms het karakter van de tremoren bij de ziekte van Parkinson hebben, waarbij een overeenkomstige etiologie (emotie) en begin (plotseling) een interpretatieprobleem kunnen vormen. Men dient te zoeken naar begeleidende hysterische stigmata. Beide ziekten kunnen toevallig geassocieerd voorkomen.

Chorea en choreatische bewegingen zijn niet ritmisch, worden niet door andere bewegingen beïnvloed en hebben geen tremorkarakter. Athetose is eveneens geen tremor, maar een bewegingsvorm, langzaam van karakter, met een typische vorm. Posthemplegische tremoren zijn abnormale bewegingen die een hemiplegie kunnen begeleiden, meestal in aansluiting op een hemorrhagie of een hersenverweking, maar hebben in het algemeen meer de karakteristiek van athetose of ataxie. Bij de ziekte van Parkinson worden bovendien geen versterkte en pathologische reflexen waargenomen.

Samen met de tremor dient de aard van de rigiditeit nauwkeurig geëvalueerd te worden. Indien de rigiditeit gegeneraliseerd is, maakt dat de diagnose eenvoudig, daar de typische houding en het patroon, alsmede het maskergelaat een hulp kunnen zijn. Hemplegische contracturen kunnen sterk lijken op 'hemiplegische' vormen van de ziekte van Parkinson, zelfs met betrekking tot het maskergelaat en de houding van de ledematen. Het verloop, volgend op een 'apoplexie', de periode van slappe paralyse, verhoogde reflexen en clonusvorming passen echter niet bij de ziekte van Parkinson. Hysterische contracturen zijn vooral via de

begeleidende stigmata herkenbaar Chronisch gewrichtsreuma kan in algemene houding, spierstijfheid, deformaties van de extremiteiten en etiologie, zeer veel op de ziekte van Parkinson lijken Er is zelfs gesuggereerd dat er reumatische vormen van de ziekte van Parkinson bestaan (Vesselle, Pierret) De deformaties bij de ziekte van Parkinson zijn echter vrijwel geheel te corrigeren, terwijl gewrichtsstijfheid, weke delen zwelling, botafwijkingen en crepitaties bij de ziekte van Parkinson niet gevonden worden Afsluitend stelde Compün

‘En résumé, malgré l’absence ou les modifications d’un signe essentiel, malgré l’adjonction au tableau morbide d’un symptôme rare, il sera facile dans la grande majorité des cas de diagnostiquer une maladie de Parkinson

Mais il faudra se rappeler que les symptômes fondamentaux de la maladie de Parkinson n’ont pas une valeur spécifique quand on les prend isolément’ (p 67)

Oppenheim (1908) merkte op, dat verwisseling van de ziekte van Parkinson met de multiple sclerose, in volledig ontwikkelde vorm met symptomen als nystagmus, opticusatrofie, intentietremor, debuut en leeftijd, vrijwel onmogelijk is Een enkele keer is melding gemaakt van het gecombineerd optreden van deze beide ziekten Vooral de jeugdige leeftijd is daarbij opvallend De tremor bij de dementia paralytica is veel minder ritmisch en gaat gepaard met de kenmerkende psychische anomaleen Tremor senilis is vooral aan het hoofd gelokaliseerd en wordt heftiger bij actieve bewegingen Ook de lokalisatie van de hereditaire tremor is aan het hoofd In sommige gevallen zijn combinaties van de ziekte van Parkinson met dementia senilis (met focale verschijnselen zoals afasie) beschreven Paraplegia senilis en atherosclerose van hersenen en ruggemerg kunnen beelden vertonen die zeer veel op die van de ziekte van Parkinson lijken Zelfs de typerende lichaamshouding wordt bij deze ziekten gezien Bij de differentiele diagnose is het van belang, dat bij deze laatstgenoemde afwijkingen vaak echte verlamingsverschijnselen, zoals incontinentia urinae, dysfagie, dysartrie of een totale pseudo-bulbaire paralyse, aanwezig zijn, evenals versterkte reflexen en anesthesie van het ‘spinale type’

‘Es is aber schwer zu sagen, ob diese Krankheitsformen von der Schutellähmung auch generell scharf zu trennen sind, oder ob die anatomischen Vorgänge identisch sind und nur ihre Intensität und Lokalisation die bezeichneten Differenzen bedingt’ (p 1507)

De unilaterale spastische hemiplegie is van de ziekte van Parkinson te onderscheiden door het voorkomen van pyramidebaansymptomen De symptomen pro- en retropulsie vatte Oppenheim op als pathognomonische verschijnselen bij de ziekte van Parkinson De neiging achteruit te lopen is ook bekend bij hysterische neurosen en cerebellaire functiestoornissen

Mendel (1911) merkte op, dat diagnostische vergissingen makkelijk kunnen vóórkomen als de ziekte van Parkinson zonder tremor of rigiditeit aanwezig is. De volgende punten kunnen dan van belang zijn:

- 1 Als de patient jonger dan 40 jaar is lijkt het waarschijnlijk, dat er een andere neurologische ziekte in het spel is
- 2 De etiologie en de prodromale klachten zijn aspecifiek
- 3 De diagnose steunt op het totaalbeeld met als onderdelen tremor, rigiditeit en een langzame geleiding van de wilsimpuls
- 4 Voor de diagnose kunnen verder pleiten pro- en retropulsie, subjectieve sensibiliteitsveranderingen, vasomotorische stoornissen, bulbaire en psychische verschijnselen en het progressieve verloop.

Vormen van hysterie kunnen bedriegelijk op de ziekte van Parkinson lijken, men dient op begeleidend hysterische stigmata en het verloop van de ziekte te letten. Door de uitbreiding van de diagnostische mogelijkheden is de scheiding tussen multiple sclerose en de ziekte van Parkinson geen probleem meer. Ziekten die gepaard gaan met rigiditeit, zijn arteriosclerosis cerebri, afwijkingen ten gevolge van processen in pons en medulla oblongata, pseudo-bulbaire paralyse en amyotrofische lateraalsclerose. Paraplegia senilis kan zeer moeilijk van de ziekte van Parkinson te onderscheiden zijn, omdat ook hierbij spierstijfheid, lokomotieafwijkingen en houdingsafwijkingen gezien worden. Bij aanwezigheid van de typische seniliteitstremor wordt de differentiele diagnose minder problematisch.

Klippel en Lhermitte (1925) noemden als ziektebeelden die in de differentiele diagnose opgenomen dienden te worden hemiplegie, pseudo-bulbaire paralyse, 'dementia catatonica' en syndromen op basis van luetische en encefalitische infecten, alsmede tumoren. Multiple sclerose werd in de rij der ziekten niet genoemd.

Curschmann en Kramer (1925) wezen in verband met de differentiele diagnose op de jeugdige vormen van de ziekte van Parkinson. Zij suggereerden dat het hier vrijwel altijd om de ziekte van Wilson zou gaan. Parkinsonisme na de encefalitis van Von Economo diende men ook van de ziekte van Parkinson te scheiden. Bij de postencefalitische vorm komen uitgebreide psychische veranderingen voor, welke bij de ziekte van Parkinson zeldzaam zijn. De atherosclerose kan een op de ziekte van Parkinson gelijkend beeld veroorzaken het plotselinge (apoplectische) begin, de aanvallen van duizeligheid, de zich herhalende tekenen van cerebrale insufficiëntie en tenslotte de atherosclerotische dementie maken het onderscheid met de ziekte van Parkinson mogelijk. Nauwkeurig neurologisch onderzoek maakt het mogelijk te differentiëren tussen ziekte van Parkinson en tumoren, multiple sclerose en paralyse.

In het algemeen zijn de auteurs het erover eens, dat er voor de ziekte van Parkinson geen therapie bestaat 'Was nun die eigentliche Therapie betrifft, so steht es mit derselben noch recht trostlos' (Mendel, 1911, p. 85) Wel zijn er mogelijkheden het lijden te verlichten, bijvoorbeeld door massage en bewegingstherapie, hydro- en electrotherapie, hygiënische maatregelen, psychotherapie en medicamenteuze behandeling De massage dient niet te intensief te zijn, een lichte spiermassage gedurende niet te lange tijd voldoet (Strumpell, 1904, 1917, Oppenheim, 1908, Mendel, 1911) De 'chaise trepidante' (Charcot) wordt nog door een enkeling gebruikt (Kolliker, 1900) Oppenheim (1908) en Mendel (1911) meldden dat van deze vorm van therapie afgezien was Daarvoor in de plaats was de vibratiemassage gekomen (Strumpell, in Penzoldt, 1917) De bewegingstherapie varieerde van lichte gymnastiek tot het maken van wandelingen

Elektriseren van de spieren werd eveneens toegepast, met een kort, voorbijgaand effect (Oppenheim, 1908, Mendel, 1911, Kolliker, 1900) De hydrotherapie werd door vele, vooral Duitse, auteurs genoemd Koelwrijvingen, begietingen en lauwe baden zouden verlichting brengen (Kolliker, 1900, Strumpell, 1904, Mendel, 1911, Curschmann, 1925) Soms zouden koolzuurbaden (Kolliker, 1900) of baden met koolzuur en dennenaalden helpen (Mendel, 1911) Mendel wees erop, dat het meer kwaad dan goed deed de zieken naar medicinale baden (zoals Tepliz) te sturen, daar de opwinding van de reis meestal schadelijk was Erb (1903) noemde als baden met een goede uitwerking Johannisbad, Schlangenbad, Bad Ragaz, Wildbad, Nolda en St. Moriz (bij Mendel, 1911) In elk geval dienden pakkingen, zweetbaden, sterk afkoelende baden vermeden te worden (Kolliker, 1900) Veel auteurs vonden licht verteerbare, niet sterk gekruide dieten van belang Mendel (1911) raadde een krachtig, niet prikkelend dieet aan, met niet veel vlees, met veel fruit, zonder koffie of alcohol en met matig gebruik van sigaretten Strumpell (1917) sloot zich daarbij aan een licht verteerbaar, versterkend dieet met matig gebruik van alcohol De leefregels kwamen in het algemeen neer op het volhouden van een rustige leefwijze Kolliker (1900) adviseerde alle emotionerende gebeurtenissen te verwerpen en geen inspannend werk te verrichten en Oppenheim (1908) het vermijden van alle opwinding, óók van gezelligheid Geheel geïsoleerd leven, zich zeker niet naar een modebadplaats begeven, in de natuur verblijven werden aangeraden Mendel (1911) wees eveneens op het belang van het vermijden van opwinding en lichamelijke inspanning De patienten dienden ervoor te zorgen niet verkouden te worden, een droge woning te bezitten en veel in de natuur te vertoeven Men moest de patienten echter ook niet te veel plagen met voorschriften ze dienden

te leven naar 'ihre façon' Ook Curschmann (1925) raadde emotionele en lichamelijke inspanningen af. Patienten zouden in de bergen of bossen moeten leven (idem Strumpell, 1917)

Als medicamenteuze therapie noemden alle auteurs het 'Hyoscin', als bromide zout door Erb in 1887 voor het eerst voorgeschreven. Dit werd als tinctuur reeds in Frankrijk en Engeland gebruikt. Duboisin werd vooral door Mendel vanaf 1893 aanbevolen. Met name de tremor en de rigiditeit zouden hierdoor verminderen (Mendel, 1911). Arsenicum in de vorm van Solutio Fowleri of van pillen werd ook veelvuldig toegepast. Andere middelen waren ergotamine, broomkalium, curarc, fysiostigmine (Strumpell, 1904), tinctura Veratri viridis, tinctura Gelsemu, morfine (Oppenheim, 1908). Mendel (1911) had van de beide tincturae geen enkel effect waargenomen en vermeldde van de arsen-preparaten dat deze slechts effect hadden op het subjectieve welbevinden van de patient, terwijl de tremor en de rigiditeit niet beïnvloed werden. Curschmann (1925) noemde slechts Scopolamine en Duboisin. Vrijwel iedereen wees op de gevaren van intoxicatie bij deze middelen, reden waarom enkele auteurs aan de toediening per os de voorkeur gaven boven de subcutane injectie. Oppenheim (1908) had zelf geen duidelijke effecten van de diverse hormoonbehandelingen waargenomen. Mendel (1911) stelde, dat de thyroïdsubstitutie verlaten was en dat de hypofysec- en parathyroïdtherapie nog wel in gebruik waren. Oppenheim (1908) legde de nadruk op de positieve bijdrage van psychotherapie. 'Eine nicht zu unterschätzen Rolle spielt bei diesem Leiden die Psychotherapie' (p. 1512). In samenhang met de endocriene hypothese werden naast de substitutietherapie met preparaten, bereid uit bijschildklieren van koeien en paarden, ook diverse malen heterologe transplantaten van bijschildklieren in het spierweefsel geplaatst. Kuhl (1924) wilde het uitgangspunt van Lundborg (1901) als werkhypothese aanvaarden. Met behulp van de genoemde heterologe bijschildklier-transplantaten zou deze hypothese getoetst kunnen worden. Na implantatie, waarbij de klieren gekleefd werden, zodat de hormonen uit het kapsel vrij konden komen, bleek dat de patienten een tijdelijk herstel van ongeveer 6 weken vertoonden. De afname van het effect correspondeerde volgens de auteur met het pathologische beeld van de geïnplanteerde klieren: een van de perifere optredende necrose. Als conclusie trok de auteur, dat de Lundborgse hypothese aan waarschijnlijkheid gewonnen had. In 1921 verrichtte Kuhl zijn experimenten, gevolgd door de chirurg Madlener in '22, Bergmann in '23 en Bretnier in '23. Wilmoth (1925) noemde de hierboven besproken therapeutische experimenten een echee.

De slechts passagère verbeteringen konden geen definitieve invloed op het verloop van de ziekte van Parkinson teweeg brengen. Het zou mogelijk zijn, dat dit wel geschiedde, indien men homologe transplantaten inbracht.

Foix en Nicolesco verrichtten een uitgebreide neuro-anatomische en neuro-pathologische studie van de basale kernen, met speciale aandacht voor de ziekte van Parkinson. In de inleiding wezen de auteurs erop, dat de neuro-pathologische bevindingen bij het post-encefalitisch parkinsonisme op twee punten afweken van de waarnemingen bij de idiopathische vorm. Allereerst zouden bij de eerstgenoemde vorm blijvende perivasculaire infiltraten, vooral mesencefaal, aangetroffen worden. Ten tweede zouden de lesies voornamelijk in de substantia nigra gelokaliseerd zijn. Andere gebieden, die bij de ziekte van Parkinson pathologische veranderingen toonden, zoals bijvoorbeeld de globus pallidus, waren bij post-encefalitisch parkinsonisme minder intens aangedaan. De auteurs vermeldden, dat de lesies veel meer verspreid waren dan aanvankelijk werd vermoed en dat de grens tussen de lesies en specifieke seniele afwijkingen moeilijk te trekken was.

‘ les lésions sont beaucoup plus diffuses qu’il n’avait paru tout d’abord, dans sa nature intime le processus parkinsonien se rapproche par bien des côtés du processus habituel de la désintégration cérébrale sénile ’ (p. 496)

Ze onderzochten uiteenlopende hersenregionen en beschreven achtereenvolgens celatrofie, parenchymateuze desintegratie, veranderingen van de zenuwvezels (axonen), vaatafwijkingen en glia-afwijkingen. Op vele plaatsen werden pathologische veranderingen gevonden, die in kwantitatief opzicht nogal verschilden, namelijk in globus pallidus, putamen, nucleus caudatus, substantia nigra, nucleus ruber, locus coeruleus, formatio reticularis, dorsale vaguskernen, nucleus subthalamicus, zona incerta, ansa en nucleus lenticularis, velden van Forel, substantia innominata, juxta-ventriculaire en infundibulaire kernen, nucleus dentatus, thalamus opticus, cortex cerebelli et cerebri. De lesies werden vooral in de grijze stof aangetroffen. ‘La maladie de Parkinson frappe avec une électricité remarquable les formations grises du système nerveux’ (p. 496). De auteurs beschreven echter niet de methode van onderzoek en hoeveel autopsies er aan hun studie ten grondslag lagen. Zij kwamen tot de volgende conclusies:

1. De lesies zijn van twee kwaliteiten ‘singulièrement diffuses’ en ‘singulièrement localisées’ (p. 537). Alle onderzochte regionen tonen diffuse lesies, de gelokaliseerde lesies komen alleen voor binnen bepaalde regionen. Zij voegden daaraan toe:

‘Il n’est pas douteux que les signes cliniques de la maladie de Parkinson ne dépendent de cette localisation spéciale des lésions. Les lésions diffuses sont, en effet, tout à fait banales. Les lésions localisées, au contraire, ne se trouvent avec la même intensité dans aucune autre maladie du système nerveux’ (p. 537)

2. De belangrijkste gelokaliseerde lesies bevinden zich in de substantia nigra en de globus pallidus. De lesies van de substantia nigra zouden absoluut constant zijn ' . . . elles sont d'une constance absolue dans la maladie de Parkinson' (p 508) Macroscopisch valt op, dat dit gebied bleek is en in volume afgenomen. Maar ook andere gebieden van het centrale zenuwstelsel vertonen belangrijke afwijkingen, zoals de gebieden die subthalamisch gelegen zijn, het tubero-infundibulaire gebied, de substantia innominata, de pigment bevattende cellen van de neuro-axis en het gebied van de substantia reticularis tot aan de dorsale vaguskern. In zekere zin is het gehele extra-pyramidale systeem bij het pathologisch proces betrokken.
3. De diffuse lesies worden echter als specifieke seniele veranderingen bij andere patiëntengroepen gevonden, waardoor de associatie van parkinsonsymptomen met symptomen passend bij seniele veranderingen, het lacunaire of het pseudo-bulbaire syndroom begrijpelijk is.
4. De vasculaire veranderingen zijn in vergelijking met de meest in het oog lopende lesies gering.
5. De meest opvallende lesies bestaan uit lacunaire desintegratie, gliaveranderingen in de globus pallidus, 'état précriblé', sclerotische lesies en abiotrofische atrofie in de cellen van substantia nigra, globus pallidus en pigment bevattende neuro-axis.
6. De lesies kunnen niet als seniele veranderingen verklaard worden, want dergelijke lesies kunnen ook bij jeugdige patiënten gevonden worden en ze kunnen ook ontstaan als gevolg van een encefalitis. De lesies zijn een uiting van een voortijdige cerebrale desintegratie op een abnormale plaats gelokaliseerd. In het algemeen zijn specifieke lesies te vinden in het cortico-striaire systeem, terwijl lesies bij de ziekte van Parkinson voornamelijk gevonden worden in de mesencefale pallidale regionen.

Samenvattend was de ziekte van Parkinson volgens Foix en Nicolesco een aandoening, die voor alles gelokaliseerd, maar tot bepaalde hoogte eveneens een systemaandoening was

'En résumé, la maladie apparaît comme une affection avant tout régionale, mais dans une certaine mesure aussi systématique, à la fois par l'atteinte simultanée d'un certain nombre de centres synergiques et par les altérations secondaires que les lésions de ces centres entraînent' (p 543).

2.5.3.2. De kritiek van Kinnier Wilson (1925)

In 1925 verscheen in *The Lancet* een serie van vier klinische lessen, in het kader van de 'Croonian lectures', waarin Kinnier Wilson zijn kritiek

uitwerkte op de gehanteerde terminologie en de beschreven symptomen bij de ziekte van Parkinson en enkele andere 'striaire' aandoeningen. Over de pathologie van het corpus striatum bestonden er volgens Wilson vele speculaties. Dit hing samen met de anatomische bouw van het corpus striatum, met de ontoereikende terminologie, en met de onvolledige waarnemingen van de symptomen bij aandoeningen van dit gedeelte van de hersenen. De bouw en de vascularisatie van de basale kernen zijn zodanig dat lesies geen ondubbelzinnig klinisch beeld opleveren. Pathologische processen, zoals cel- en vezel degeneratie, blijven niet beperkt tot de duidelijk omschreven kerngebieden, maar hebben een diffuus karakter en beïnvloeden zelfs de functies van het pyramidale systeem. Zo is er bijvoorbeeld bij de chorea van Huntington niet alleen degeneratie van het striatum, maar ook van de cortex cerebri. Wilson merkte dan ook op:

'For these and a number of other reasons the ganglia situated in the base of the brain still, to a large extent, retain the characteristic of basements viz darkness' (p. 1)

De laatste jaren zou de neiging bestaan om steeds meer uiteenlopende symptomen te rekenen tot het striaire syndroom, waarvan de belangrijkste waren: aanwezigheid van 'onwillekeurige' bewegingen, afwezigheid van echte paralyse, variaties in spier-tonus, 'dystonia'.

Kinnier Wilson wees op de onnauwkeurigheid van de begrippen willekeurige en onwillekeurige beweging. Er waren, buiten subjectieve criteria, geen klinische mogelijkheden om tussen beide vormen van bewegen te differentiëren. De willekeurige bewegingen worden in het algemeen gerelateerd aan het corticospinale systeem. Uit dierexperimenteel onderzoek bleek echter, dat soortgelijke bewegingen opgewekt kunnen worden door stimulatie van banen die niet tot dit systeem gerekend worden. Een ander probleem bij het gebruik van deze termen was, dat bij het uitvoeren van zogenaamde willekeurige bewegingen niemand zich bewust is van het voltrokken bewegingspatroon. Het gebruik van een term als 'willekeurig' noemde Wilson dan ook een 'façon de parler'.

Ook de term 'paralyse' is moeilijk exact te omschrijven. Bij het totstandkomen van bewegingen werken vele factoren mee: spierkracht, snelheid en mate van contractie, coordinatie in tijd en ruimte. Een stoornis in één van deze factoren kan al het klinische beeld van een paralyse opwekken. Indien men bij een bepaalde neurologische stoornis uitsprekt dat er geen paralyse is, heeft dit onder andere te maken met de gewenste scheiding tussen pyramidale en extra-pyramidale stoornissen. De term paralyse heeft echter niet de specificiteit die men aanneemt.

'If the word 'paralysis' is indispensable, it may be justifiably employed to indicate imperfection of movement in respect to any of the components of a normal movement, and cannot be confined to

questions of muscular strength or power alone' (p 2)

Bij de beschrijving van bewegingsanomalieën bij striaire syndromen werden ook vele termen gehanteerd die niet of nauwelijks duidelijk te omschrijven waren. Zo trachtte men de afwezigheid van een bepaalde soort van beweging met behulp van de volgende – en nogal uiteenlopende – termen aan te duiden: verlies van primaire automatismen (Vogt), van geassocieerde bewegingen (Foerster), van individuele bewegingen (Jacob), van met de willekeurige bewegingen geassocieerde bewegingen (Sterz), van primitieve automatismen en van hogere coordinaties (Binswanger), van paleokinetische automatische en van geassocieerde bewegingen (Hunt). Behalve het probleem van de terminologische onduidelijkheid ontbrak een inventarisatie van de normale bewegingspatronen. Vaak komen bepaalde bewegingen gecombineerd voor en vóórdat tot het ontbreken van dergelijke gecombineerde bewegingspatronen bij bijvoorbeeld patienten met de ziekte van Parkinson besloten kan worden, dient een dergelijke inventarisatie verricht te zijn. Wilson trachtte zelf een inventarisatie te geven, bestaande uit beschrijvingen van gecombineerde bewegingen, zoals bijvoorbeeld het omhoogrollen van de oogbol bij het sluiten der ogen.

Na observatie van bewegingspatronen kwam Wilson tot de overtuiging, dat wat betreft de door hem beschreven bewegingen, een patient met de ziekte van Parkinson in wezen niet afweek van een zich normaal bewegend mens. Behalve dat de term 'geassocieerde' bewegingen gebruikt wordt in het kader van de beschrijving van het normale bewegingspatroon, wordt deze ook gehanteerd bij het beschrijven van aspecten van pathologische bewegingen. Wilson besprak in zijn lessenreeks als voorbeeld de indeling van Foerster. Onder de term geassocieerde bewegingen beschreef Foerster achtereenvolgens de contra-laterale bewegingen die gekoppeld aan de bewegingen van de gezonde zijde bij een hemiplegische patient ontstaan, bewegingen van synerge spieren, zoals de extensiebeweging in de pols bij flexie van de vingerflexoren, alsmede de bewegingen bij hemiplegische patienten in de verlamde lichaamshelft, zoals het optreden van pronatie en abductie bij flexie van de onderarm.

Een dergelijke groepering van bewegingssoorten onder dezelfde noemer werkt verwarrend. Bovendien wordt vaak een deductieve fout gemaakt inzake de lokalisatie van dergelijke bewegingen.

' it is illegitimate to maintain that the absence in striatal disease of the pathological 'associated movements' that are proper to the diseased pyramidal system argues for their localisation in the basal ganglia ' (p 56)

De mee-zwaai beweging der armen noemde Wilson dan ook niet een geassocieerde beweging, maar een coordinatiebeweging, met als functie

het handhaven van het evenwicht tijdens het lopen, hoewel men ook kan lopen zonder deze zwaaibewegingen. Deze bewegingen zijn volgens Wilson nooit geheel constant en ook niet geheel automatisch. De afwezigheid bij de ziekte van Parkinson hangt voor een deel samen met de rigiditeit van de deltoideus en enkele andere spiergroepen. Deze bewegingen hebben meer

'the nature of movements of cooperation or auxiliary movements than of involuntary or reflex associated movements, its reduction or absence in cases of striatal disease cannot be regarded as in any way supporting a theory of the localisation of 'associated movements' or of 'automatisms' in the corpus striatum' (p. 57)

De algemene opvatting, dat er bij de ziekte van Parkinson een 'verlies' van 'geassocieerde' bewegingen zou zijn, werd door Wilson weerlegd met behulp van enkele observaties, waarbij synergieën te zien zijn die bij gezonde mensen afwezig zijn. Indien aan een patient met de ziekte van Parkinson gevraagd wordt om een serie oogbewegingen te maken van rechts naar links en andersom, terwijl het hoofd stil dient te blijven, dan valt het op dat, elke keer als de ogen de middenlijn kruisen, er geknipperd wordt, soms zelfs tweemaal. Voor patienten die een zeldzame lidslag tonen, is dit fenomeen opvallend.

Wilson ging ook in op enkele – algemeen geaccepteerde – opvattingen in verband met de symptomen. Zo demonstreerde hij aan de hand van dynamometrisch onderzoek, dat het vooral de kleine spieren waren, die bij een patient met de ziekte van Parkinson na herhaaldelijke belasting snel vermoeidheidsverschijnselen toonden. De musculi interossei kunnen zelfs zonder enige voorafgaande inspanning direct paralytisch genoemd worden. Het spreiden van de vingers is voor de patient bijna niet mogelijk, tevens is er sprake van vocalisatie-, convergentie- en accommodatiezwakte. Micrografie is zeker geen pathognomonisch symptoom bij de ziekte van Parkinson. Voor het eerst beschreven in 1903 door Pick is het symptoom ook te vinden bij aandoeningen van het corticospinale systeem, corticale neurosyphilis, cerebrale arteriosclerose en bepaalde visusafwijkingen, zoals macropsie. Sommige patienten met de ziekte van Parkinson schrijven met relatief grote letters. Het symptoom akinesie wordt bij sommige patienten afgewisseld met versnelling van de beweging, de kinesi paradoxa. Vandaar dat het voor de hand ligt te veronderstellen, dat deze symptomen in mindere mate berusten op structurele lesies dan wel op dynamische veranderingen van functies. De vaak gehoorde opvatting, dat de symptomen akinesie en de afwijkende houdingen van hand en extremiteiten afhankelijk zijn van de rigiditeit, wordt weerlegd door het feit, dat deze symptomen soms al vroeg in het verloop van de ziekte aanwezig zijn, in elk geval voordat de rigiditeit manifest wordt.

Tenslotte meende Wilson, dat het oude onderscheid tussen inten-

tietremor en rusttremor niet houdbaar is, dat vormen van rusttremor bij bijvoorbeeld multiple sclerose voorkomen en tremor met een intenciekarakter bij de ziekte van Parkinson

‘ the two types tend to run into each other and that neither is pathognomonic of involvement of a particular mechanism, radically distinct from that of the other’ (p 271)

2 5 3 3 *Het postencefalitisch parkinsonisme*

Bij de beschrijving van de historische ontwikkeling van inzichten omtrent de ziekte van Parkinson dient voor de periode 1895-1925 ook kort te worden stilgestaan bij het postencefalitisch parkinsonisme Deze ziekte heeft op ten minste twee gebieden invloed gehad op de geschiedenis van de ziekte van Parkinson

Allereerst blijkt achteraf dat gevallen die als ziekte van Parkinson beschreven zijn, in werkelijkheid van postencefalitische aard waren Zowel volgens Spatz (in Bumke, 1930) als Nyssen (in Lemmierre, 1949) waren de gevallen, waarop Trétiakoff zijn dissertatie grondvestte, van postencefalitische oorsprong en niet, zoals de auteur zelf deed voorkomen, gevallen van de ziekte van Parkinson Spatz wees er ook op, dat deze beide ziektebeelden door de Franse auteurs langere tijd niet duidelijk gescheiden zijn Nyssen nam de naam van Trétiakoff dan ook niet op in de lijst met namen, die hij van belang achtte voor het inzicht in de neuropathologie van de ziekte van Parkinson

Ten tweede hebben de pathologisch-anatomische bevindingen bij de encefalitis van Von Economo de aandacht gericht op de substantia nigra

De encefalitis lethargica werd voor het eerst door Von Economo beschreven in een voordracht op 17 april 1917 ter gelegenheid van een bijeenkomst van de Weense psychiatrische vereniging Epidemieën van encefalitis lethargica waren volgens Von Economo echter al veel eerder beschreven Hij wees erop dat er in de oude literatuur veel aanwijzingen te vinden zijn voor het epidemisch voorkomen van sterk koortsende ziekten die met slaapzucht gepaard gingen en waarbij als late symptomen traagheid van bewegen, maskergelaat, rigiditeit, torticollis, dystonie, spasmen, oculogyre crisis, myoclonieën, catatonie en ander bewegingsanomalieën voorkwamen

In 1580 heerste er in Europa een sterk koortsende ziekte die gepaard ging met somnolentie ‘Morbus epidemicus per totam fere Europam Schlafkrankheit dictus non tam letalis nisi accedente morbo’ (Von Economo, 1929, p 13) In de periode 1673-1675 heerste er in London een epidemie, die door Sydenham beschreven werd als ‘febris coma-



Constantin J. Economo

Constantin von Economo (1876-1931) was de eerste auteur die de encefalitis lethargica beschreef (1917). Ten gevolge van deze aandoening ontwikkelde zich bij velen een heftige vorm van parkinsonisme die bekend zou worden als postencefalitisch parkinsonisme.

tosa'. Albrecht von Hildesheim zou in 1695 een ziektebeeld bij een 20-jarig meisje beschreven hebben, waarbij volgend op een encefalitis met somnolentie parkinsonachtige symptomen verschenen, als mede oculogyre crisen, diplopie en strabisme: 'De febrî lethargica in strabo utriusque oculi desinente' (bij Sacks, 1971, p. 111) In Tubingen zou in 1712 en 1713 een epidemie van de slaapziekte ontstaan zijn, gevolgd door beelden met bewegingsarmoede en verminderd initiatief. Von Economo (1929) zelf meende, dat deze epidemie geen encefalitis lethargica betrof, maar gevallen van influenza met kinkhoest. In 1844 beschreef Dubini een 'electrische chorea', vermoedelijk een myoclonische vorm van encefalitis lethargica. In Italië heerste in de periode 1889-1891 de beruchte ziekte 'Nona', die ook tot somnolentie en parkinsonsymptomen leidde. Het schijnt, dat de beschrijving die Von Economo van zijn moeder hoorde over de symptomen van deze epidemie hem het beeld in 1917 snel deden herkennen. Volgens Hassler (in Bergmann, 1953) had Leichtenstern parkinsonsymptomen als late gevolgen van de griepepidemie van 1890 herkend. Von Economo meende, dat de 'Nona' als ziekte overeenkwam met de hemorrhagische encefalitis, die door Leichtenstern in 1890 en door Pfuhl in 1892 beschreven was

Cruchet (1925) beweerde dat hij het postencefalitisch parkinsonisme al vóór Von Economo beschreven had (Cruchet, 1917). Deze bewering heeft niet geleid tot erkenning, vermoedelijk daar uit de gemelde casuïstiek niet duidelijk bleek, dat hier inderdâad sprake was van de ziekte (Spatz, 1930, p. 236).

Von Economo (1929) gaf diverse redenen waarom Cruchets bewering onjuust was:

1. Cruchet had verzuimd een differentiele diagnose te geven, waarbij andere mogelijkheden, zoals lues, tumoren, en encefaliden overwoegen werden.
2. Slechts één geval werd behalve symptomatisch ook neuropathologisch beschreven; hierbij ging het bovendien om een gegeneraliseerde encefalitis in plaats van om de te verwachten mesencefale vorm
3. Cruchet had geen bewijs geleverd voor de infectieuze aard van de ziekte: zijn enting op caviae leverde negatieve resultaten op.
4. Cruchet had bovendien een tijd gewacht, voordat hij neuropathologische bevindingen openbaar maakte.

Spatz wees ook nog op het feit dat Cruchets bevindingen weinig overeenkomsten toonden met de algemeen geaccepteerde afwijkingen bij de encefalitis van Von Economo.

Andere auteurs, die de encefalitis vroeg beschreven, waren Netter (1918), Harris (1918), Hall (1918), Kinnier Wilson (1918) en Buzzard en Greenfield (1920).

De periode 1895-1925 is voor de fundering van de huidige concepten omtrent de ziekte van Parkinson van groot belang geweest. Vele ideeën uit vorige tijdvakken werden verworpen. Zo wordt na 1925 over vasculaire, myogene en endocriene hypothesen vrijwel niets meer vernomen. Men vond steeds meer aanwijzingen, dat de ziekte van Parkinson een organische ziekte is, waardoor de idee van de ziekte van Parkinson als neurose verlaten werd. Aanvankelijk ingedeeld als straiere aandoening werd de ziekte van Parkinson na 1922 tot de extrapyramidale syndromen gerekend. Het lokaliseren van de lesie bij de ziekte van Parkinson in de globus pallidus en de substantia nigra werd gemeengoed, onder anderen door toedoen van de Nederlanders Manschot (1904) en Jelgersma (1908). Maar ook Lewy (1913, 1913^a), Trétiakoff (1919) en Foix en Nicolesco (1925) mochten bij de genese van het organisch-neurologische concept genoemd worden.

Lewy beschreef als eerste de later naar hem genoemde insluitlichaampjes bij enkele atypische gevallen van de ziekte van Parkinson. Trétiakoff (1919) leverde de eerste systematische onderbouwing van de door Brissaud (1895) gelanceerde nigra-hypothese. Deze studie blijkt bij nadere analyse qua bewijskracht zeer onvolledig, terwijl het vermoedelijk in vele gevallen, die hij ter bewijs aandroeg, ging om ofwel het syndroom van Benedikt, ofwel het postencefalitisch parkinsonisme. Ook ontstond in deze periode het besef, dat op etiologische gronden verscheidene vormen van parkinsonisme onderscheiden kunnen worden, die voorheen vermoedelijk deel uitmaakten van de 'paralysis agitans'. Hiertoe behoren onder meer de vasculaire, de luetische en de traumatische vorm.

De epidemie van encefalitis lethargica en het postencefalitisch parkinsonisme hebben in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson ook een belangrijke rol gespeeld. Enerzijds omdat men hier een zeer grote groep patienten aantrof met een vorm van parkinsonisme, die van de idiopathische groep afgescheiden werd op neuropathologische, symptomatologische en etiologische gronden, anderzijds omdat de neuropathologische bevindingen bij deze aandoening de lokalisatiepogingen bij de ziekte van Parkinson een nieuwe impuls gaven.

Het neurologencongres, gehouden te Parijs in 1921, heeft in deze periode als kritisch forum gediend voor oude, algemeen geaccepteerde kennis en heeft daarnaast nieuwe impulsen gegeven, met name voor het neuropathologische onderzoek. Vele vroeger gesteunde ideeën, zoals de ziekte van Parkinson als neurose, de emotie als etiologische factor en de diverse pathogenetische mechanismen, werden hier besproken en voor een groot deel verworpen.

In de periode die thans besproken wordt, verschenen op de diverse terreinen weinig publicaties die oorspronkelijk genoemd kunnen worden. De neuropathologie en de therapie vormden daarop een uitzondering. Daar de fundamentele bijdragen tot de kennis van de ziekte van Parkinson vooral vóór 1925 geschreven zijn en de detailstudies in de te bespreken periode een enorme proliferatie vertoonden, zou een uitputtende behandeling van de bronnen zinloos zijn. Daarvoor in de plaats is gekozen voor behandeling van enkele belangrijke publicaties op neuropathologisch gebied en van de vigerende visies inzake de ziekte van Parkinson, zoals die in enkele voor deze tijd courante leer- en handboeken zijn neergelegd.

2 6 1 Tussen Kummer Wilson en Greenfield en Bosanquet (1925-1953)

2 6 1 1 Hasslers 'Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus' (1938)

Hassler merkte in de inleiding van zijn bijna 90 pagina's tellende studie op dat, terwijl het neuropathologisch substraat voor het postencefalitische Parkinson-syndroom door eenieder in de substantia nigra gelokaliseerd wordt, dit voor de ziekte van Parkinson nog steeds onduidelijk is gebleven. Daarbij haalde hij Gamper (1936) aan, die de ziekte van Parkinson een eigenaardige vorm van ouderdom genoemd had, gelokaliseerd in bepaalde hersendelen, zoals hersenstam, striatum, pallidum, mesencefalon en medulla oblongata. Met een dergelijke onduidelijke omschrijving kon Hassler het met eens zijn.

'Wer überhaupt von der organischen Natur und Lokalisierbarkeit klar umrissener Nervenkrankheiten überzeugt ist und das umschriebene Krankheitsbild der P a kennt, bleibt von diesem Ergebnis unbefriedigt' (p. 388)

Het merendeel van de neuropathologische onderzoekingen van voor 1938 leed volgens Hassler aan ernstige methodologische tekortkomingen. Vooral bij het maken van seriecoupes werden wel eens fouten gemaakt, zodat er slechts een fragmentarisch beeld over bleef. Deze

critiek expliciteerde Hassler naar aanleiding van het materiaal van Lewy (1923).³²

Hassler beschreef negen gevallen van de ziekte van Parkinson, enkele gevallen van postencefalitisch parkinsonisme en hij bestudeerde het materiaal uit de collectie van het echtpaar Vogt. Een van de belangrijkste problemen bij de interpretatie van de gevonden resultaten werd door Hassler al direct gesignaleerd:

‘Eine der wesentlichsten Schwierigkeiten bei der Beurteilung der anatomischen Veränderungen in P.a. – Gehirnen liegt darin, normal – involutive Veränderungen von den eigentlichen Krankheitsprozess zu trennen’ (p. 388).

De paraffine-coupees die door Hassler gemaakt werden, omvatten frontaalsneden, loodrecht op de as van Forel, waarbij vooral gekeken werd naar striatum, globus pallidus, substantia innominata, corpus Luysii, nucleus ruber, substantia nigra en locus coeruleus.

De zes preseniele, ongecompliceerde ziekte van Parkinson-gevallen zullen hier achtereenvolgens besproken worden.

1. Een patiënt van 39 jaar toonde een progressief beeld met ernstige rigiditeit, grofslagige tremor, afwezige mimiek, articulatiestoornis, verslikken, sterke arm- en handcontracturen, schuifelende gang en propulsie, sterke zweetaanvallen en incontinentia urinae. Hij overleed op 48-jarige leeftijd. Het striatum was, op een matige kleinvlekkige ‘Etat criblé’ en ‘précriblé’ van het putamen na, intact. Het pallidum bevatte enkele geatrofieerde neuronen, ‘versmald en verbleekt’. Het sublentoculaire gedeelte van de substantia innominata vertoonde ophelderingen. In de zona compacta van de substantia nigra waren sterk degeneratieve processen van de neuronen te vinden:

‘Es hat also der Erkrankungsprocess, der den Zelluntergang bewirkt hat, elektiv die typischen Snc-Zellen befallen und ganz bevorzugt dort, wo sie zu dichten Gruppen zusammenstehen. Der besonders schwere Krankheitsfall muss bei dem Fehlen anderer schwerer Erkrankungen auf die Zellvernichtung in Snc zurückgeführt werden’ (p. 405).

³² Allereerst, zo merkte Hassler op, zijn niet alle mergschedekleuringen homogeen gekleurd. Vooral de afbeeldingen op p 284-294 zijn onregelmatig gekleurd en grote delen van baansystemen zijn zelfs in het geheel niet gekleurd (afb. 179, 181, 192-195). Lewy baseerde echter wel bepaalde conclusies op dit materiaal, te weten namelijk dat hier sprake was van een dysmyelinisatie van de nucleus lenticularis en van de frontopontiene banen. In afb. 186 meende Lewy een bewijs te zien, dat de baan H₁ zwak ontwikkeld was, terwijl deze bundel totaal niet in deze coupe in beeld kon komen, daar deze meer rostraal gesitueerd was. Evenzo meende Lewy, dat het preparaat – afgebeeld in figuur 240 – een volledige afwezigheid van de beide Forelse velden demonstreerde, terwijl de coupe de thalamus in het geheel niet getroffen had. Hassler had dan ook geen hoge dunk van de studie van Lewy: ‘Diese Beispiele werfen ein Licht auf die Verlässigkeit des anatomischen Teils des Lewyschen Buches’ (p. 436).

2 Dit betrof een vrouw, die vanaf 58-jarige leeftijd symptomen vertoonde, aanvankelijk vooral rigiditeit, één jaar voor haar dood (acht jaar na het debuut) manifesteerde ook de tremor zich. Zij liep met kleine schreden, zonder meebewegingen van de armen, met propulsie, een typisch voorovergebogen houding met geflecteerde armen, en zij vertoonde salivatie. Het striatum (putamen en nucleus caudatus) vertoonde een geringe 'état précité', verspreide karyolysis en structuurverlies van de celinhoud. Het pallidum en de substantia innominata vertoonden sterk gedegenererde cellen met vacuolenvorming en 'glasigen Zellerkrankung' (volgens Lewy) tevens gliawoekering, verschrompelingen in de nucleus ruber met tigrolysis van enkele grote reuscellen. De cellen van de substantia nigra (zona compacta) waren ernstig aangedaan. De lesies van de globus pallidus had Hassler ook bij gewone seniele preparaten aangetroffen en konden dus niet het pathologische substraat van de ziekte vormen. Over de overige lesies merkte Hassler op:

'Diesen meist wenig ausgedehnten und auch qualitativ nie sehr ernstern Veränderungen steht die schwere, ausgedehnte Zellvernichtung in der Snc gegenüber' (p. 410)

Lesies werden ook gevonden in de dorsale vaguskern en in sterke mate in de locus coeruleus. Gezien het feit, dat Hassler de veranderingen in de substantia innominata ook wel bij seniele preparaten had gevonden, wilde hij deze afwijkingen opvatten als een pathologische versterking van een normaal involutief proces. De veranderingen in de dorsale vaguskern, alsmede de veranderingen in de substantia nigra leken niet meer tot het involutieproces gerekend te kunnen worden.

3 Op 63-jarige leeftijd begon bij een patient, die vanaf zijn jeugd doofstom was, een continue tremor in de linkerarm, later ook in het linkerbeen, de rechter lichaamshelft en uiteindelijk aan het hoofd op te treden. Op 71-jarige leeftijd werd deze patient gezien met een gegeneraliseerde tremor van het pildraaitype (met een frequentie van 3-4 per seconde), maskergelaat, voorovergebogen houding, kleine stapjes, zonder meebewegingen van de armen. De spontane lidslag was afwezig en er waren sterke zweetaanvallen. Het striatum (vooral het putamen) toonde perivasculaire neuronatrofie, degeneratie van enkele grote striatumcellen, sterke celdegeneraties in het sublentculaire deel van de substantia innominata. De locus coeruleus toonde sterke degeneraties met vacuolenvorming, de kernen van het cerebellum celzwellen en verschrompeling. De lesies van de substantia nigra stelden de hierboven beschreven veranderingen echter in de schaduw. 'Alle diese Befunde werden an Schwere von der Erkrankung der Snc in den Schatten gestellt' (p. 415). Alleen deze bevindingen behoorden pathofysiologisch op de eerste plaats te staan. De perivasculaire sclerose en de veranderingen van de substantia innominata waren volgens Hassler niet specifiek,

alleen de degeneratie van de locus coeruleus zouden door het pathologische proces veroorzaakt zijn.

4. Bij een patiënt met een alcoholabusus in de anamnese debuteerde op 57-jarige leeftijd de tremor in de linker onderarm. Andere symptomen waren atrofie van de kleine handspieren, toenemende rigiditeit, afnemende kracht van de grote spiergroepen, pro- en retropulsie en hyperhydrosis. Tot de dood, elf jaar later, bleven de mentale vermogens behouden. Behalve status marmoratus van het striatum vond Hassler in het gehele linker putamen en in de nucleus caudatus hypermyelinisatie en een reductie van de kleine cellen. De op hogere leeftijd voorkomende lipofuscinepigment opeenhopingen waren in versterkte mate aanwezig in globus pallidus, corpus Luysii en in de grote striatum cellen. In het laterale gedeelte van de globus pallidus was het zelfs tot pigmentatrofie van de cellen gekomen. Over de afwijkingen in de substantia nigra merkte Hassler op:

‘Die Läsion der Snc übertrifft – wie in den bisherigen Fällen – die der anderen Teile des striären Systems quantitativ und qualitativ so weit, dass sie für die pathophysiologische Deutung ausschlaggebend ist’ (p. 418).

In de substantia innominata en de locus coeruleus werden ook sterk gedegeneerde cellen gevonden.

5. Een 57-jarige patiënt, die plotseling moeilijker ging lopen en bij wie alle bewegingen langzamer werden, vertoonde een tremor in beide handen. In de benen en in de linker arm was een verhoogde spiertonus. Op 63-jarige leeftijd ontwikkelde zich een hemiplegie als gevolg van een capsulaire hemorrhagie. Deze patiënt werd in hoge mate dement. Bij hersensectie bleek er hersenatrofie met een hydrocefalus te bestaan. In de globus pallidus was sprake van sterke pyknomorfie en pigmentatrofie. De veranderingen in de substantia nigra en de locus coeruleus waren conform de bevindingen bij de eerder beschreven patiënten.

6. Bij een 67-jarige patiënte vertoonde de rechter hand een tremor, door haar zelf in verband gebracht met schrikken voor een bliksemingslag. Er waren een rechtszijdig krachtverlies, rigiditeit en een afhangende linker mondhoek. De tong trilde en week bij het uitsteken naar rechts af. Het lopen vertoonde geen afwijkingen. Intellect en spraak waren gestoord. Bij hersensectie bleek een gegeneraliseerd oedeem te bestaan. In het putamen vond Hassler perivasculaire neuronenuitval, hypermyelinisatie, talrijke lacunen en een status cribratus. Het gehele pathologische beeld werd onder woorden gebracht met ‘Etat de désintégration’. In de globus pallidus, corpus Luysii, nucleus ruber en substantia nigra werden lipofuscine ophopingen gevonden. De locus coeruleus, de substantia innominata en de substantia nigra waren sterk gedegeneerd. De nigralesies vertoonden een grotere uitbreiding dan in de eerder beschreven gevallen.

Hassler beschreef ook nog drie 'seniele gevallen', geselecteerd op basis van leeftijd, 77-79 jaar, waarbij vasculaire afwijkingen gevonden werden en een minder sterk gedegeneerde substantia nigra, hetgeen een argument vormde voor afgrenzing ten opzichte van de 'preseniele ziekte van Parkinson'.

Hassler nam in zijn artikel vele foto's op van de afwijkingen in de diverse delen van het centrale zenuwstelsel. De afwijkingen in de delen van de substantia nigra waren geschematiseerd afgebeeld, met verschillend gearceerde gebieden, overeenkomend met de sterkte van de degeneratiegraad; 'gesund-, leichter-, schwerer-, sehr schwerer-, vollständiger Zellschwund' en 'Hypoplasie'. In de bespreking wees Hassler erop, dat de gevonden veranderingen in striatum, globus pallidus en vegetatieve hypothalamuskern niet constant waren en in controlepreparaten ook gevonden werden. Het was volgens hem dan ook niet mogelijk deze lesies als pathologisch substraat voor de ziekte van Parkinson op te vatten.

Bij alle gevallen werden afwijkingen van corpus Luysii, locus coeruleus en substantia nigra gevonden. De lesies van de substantia nigra overtroffen echter alle andere afwijkingen in kwalitatieve en kwantitatieve zin, terwijl deze lesies bovendien constant aanwezig waren:

'Die Erkrankung der Snc bei der P a. übertrifft die aller übrigen Grisea 1. qualitativ, insofern als hier ein Erkrankungsprozess zum Untergang des spezifischen Parenchyms führt, 2. quantitativ, insofern als in keinem anderen Griseum eine Erkrankung so weit verbreitet ist, 3. an Konstanz' (p. 440).

Hassler concludeerde dat met zijn onderzoek de visie van Trétiakoff, dat de substantia nigra het substraat van de ziekte van Parkinson vormt, bewezen is. Hij merkte op, dat de lesie van de substantia nigra zo opvallend was dat een onderwaardering daarvan door vele tijdgenoten alleen te wijten kon zijn aan de methode (namelijk geen seriesneden) of aan gebrek aan kennis van de normale anatomie van deze kern.

Uit de resultaten blijkt, dat de ziekte van Parkinson een systematisch, aan één structuur gebonden ziekteproces is, een topische ziekte (Vogt), waarbij een speciale 'pathoclise' van de cellen in de substantia nigra voor een bepaalde noxe moet bestaan. Hassler speculeerde vervolgens over de afkomst van de noxe, waarbij hij liquor en bloed als transportmogelijkheden niet waarschijnlijk achtte.

Het zou vermoedelijk een endogene celziekte zijn, behorend tot de groep der heredodegeneratieve afwijkingen. Uiteindelijk sprak Hassler de volgende opvatting uit:

'Die P a. ist eine topische Erkrankung der typischen Snc-Zellen und der grossen Lc-Zellen (wahrscheinlich auch der melanotisch pigmentierten Zellen des dorsalen Vagus Kern), die mit einer pathologischen Steigerung der Involutionen Vorgänge im Nsi einhergeht. Pathophy-

siologisch sind die Bewegungsstörungen durch die Läsion der Snc die vegetativen Symptome durch die Läsion des Lc (wahrscheinlich auch des dorsalen Vaguskerens) bedingt' (p 443)

2 6 1 2 Klaue's 'Parkinsonsche Krankheit (Paralysis agitans) und postencephalitischer Parkinsonismus' (1940)

In het voorwoord van deze studie schreef Spatz, dat de resultaten van Klaue hem genoodzaakt hadden zijn opvattingen over de ziekte van Parkinson en de postencephalitische variant te herzien en er 'nu' van uit te gaan, dat de ziekte van Parkinson slechts kwantitatief van de postencephalitische variant verschilde. Deze opvatting werd tijdens het neurologencongres in Parijs (1921) reeds verdedigd door Souques, maar werd toch weer snel verlaten. Klaue meende, dat zijn materiaal weer steun aan deze opvatting verleende.

Bij beide vormen bestond er volgens Klaue geen enkel symptoom meer dat voor één van de aandoeningen pathognomonisch zou zijn. Hij wees op gevallen die een overgangspositie innemen tussen beide aandoeningen. Om beide aandoeningen van elkaar te scheiden is er een aantal criteria, zoals leeftijd van het begin, autonome symptomen, snelheid van verloop, begin volgend op een encefalitis en dergelijke. De verschillende symptomen komen echter bij het individuele geval in verschillende combinaties voor, zodat een duidelijke indeling in één van de twee groepen bij dergelijke gevallen onmogelijk wordt.

In het tweede gedeelte van zijn studie ging Klaue uitgebreid in op de neuropathologische resultaten, verkregen bij hersensecties van patienten uit een controlegroep en bij een groep patienten met de ziekte van Parkinson of de postencephalitische variant. Als opvallend resultaat van deze studie vermeldde Klaue al in het begin:

'Das Überraschende Ergebnis war, dass sowohl klinisch als auch anatomisch nur quantitative Unterschiede gefunden werden konnten und dass zweifellos fließende Übergänge vorliegen' (p 252)

Klaue behoorde met Hassler tot de eersten die expliciet stelden, dat het nodig was om over controlemateriaal van hersenpreparaten van ouderen te beschikken, wilde men de pathologische veranderingen in de hersenen van patienten met de ziekte van Parkinson op een verantwoorde wijze interpreteren. Maar noch Hassler, noch Klaue vermeldten exacte gegevens van hun controlegroep en ook gaven zij geen direct resultaat van de bevindingen per deel van de hersenen.

Klaue beschreef de door hem gevonden veranderingen uit een controlegroep van 12 patienten, in leeftijd variërend van 51 tot 83 jaar, als volgt: Striatum de grote neuronen tonen lipoid-ophoping, troebel

plasma met randstandige kern en soms kernschrompeling, in de kleine cellen kwam ook pigmentdepositie voor, verspreid 'cribluren' Pallidum vooral in het laterale gedeelte degeneratieve tekenen, zoals mergvezeldegeneratie in de ansa lenticularis Nucleus basalis er is een sterke spreiding in de ordelijke rangschikking van de neuronen alsmede in de hoeveelheid, sommige cellen tonen vette degeneratie en er komt gliaproliferatie voor Nuclei supraopticus en paraventricularis vertoonden eenzelfde beeld Substantia nigra melanineophopingen in de gliacellen, geringe degeneratieve veranderingen, zoals het gelijkmatig verdwijnen van neuronen, en geen lacunair celuitval Klaue was van mening, dat deze niet geringe maar specifieke veranderingen door verscheidene auteurs aangeduid waren als specifieke lesies passend bij de ziekte van Parkinson (bijvoorbeeld Lewy)

Er werden 32 gevallen van de ziekte van Parkinson onderzocht, waarvan er twee als voorbeeld in extenso besproken werden

Het eerste voorbeeld betrof een patiente, die na een periode van 7 jaar ziekte op haar 57ste jaar overleed Het beeld dat de patiente vertoonde, bevatte vele symptomen van de ziekte van Parkinson en tevens dwanghuilen, dysdiadochokinesie, gestoorde vinger-neus en hak-knie proef, volgens Klaue als gevolg van de rigiditeit De bevindingen waren achtereenvolgens In de cortex cerebri was er geen Alzheimerse fibrillenverandering In het Nisslpreparaat bleken noch de grote, noch de kleine cellen van het striatum veranderingen te tonen Er was een geringe gliaproliferatie De perivasculaire ruimten waren verwijd, er waren geen haarden, geen seniele plaques of Alzheimerse degeneratie Ook de vermindering van het aantal neuronen in de globus pallidus zou binnen de norm liggen In het laterale gedeelte vertoonden sommige neuronen pigmentatrofie De ansa lenticularis toonde geen veranderingen

De substantia innominata was moeilijk te beoordelen, gezien de grote spreiding van het aantal neuronen in controlepreparaten Ook hier werden neuronen met lipoidophopingen gevonden en neuronen met helder plasma In het mesencefalon vielen vooral de veranderingen op in de substantia nigra degeneratieve processen in omschreven celcilanden, celdegeneratie, gliosis, ophelderingen van het plasma Er werden intracellulaire lichaampjes met bleke ring gevonden in de melaninehoudende neuronen De duidelijkste veranderingen werden gevonden in het caudale gedeelte van de zona compacta, waar de neuronen geheel verdwenen waren en waar cilandvormige ghalittkens voorkwamen De melaninehoudende cellen waren in aantal sterk verminderd In de nucleus ruber en in de oculomotoriuskern werden geen afwijkingen gevonden De locus coeruleus toonde evenals de nucleus niger duidelijke veranderingen in de vorm van neuronen met helder plasma en randstandige kernen, perfect melanine en insluitsels In de substantia

innominata werden duidelijke lipofuscine ophopingen gevonden en celatrofie In de onderste olivae kwam pigmentdegeneratie voor In het cerebellum werden geen afwijkingen gevonden

Bij het onderzoek van het patientenmateriaal was extra aandacht besteed aan de juiste positionering van de sneevlakken Vooral het gebied van de substantia nigra werd zorgvuldig gesneden In het merendeel van de coupes van dit gebied werd macroscopisch geen afwijking gezien, in tegenstelling tot de coupes van de postencefalische variant, waarin wel ontkleuring van de substantia nigra met het blote oog zichtbaar was

Microscopisch werden bij alle 32 patienten de volgende afwijkingen beschreven Cortex cerebri alleen gewone seniele veranderingen Striatum geen afname van de grote cellen De lipoidophopingen en de celdegeneraties verschilden niet van die in de controlegroep Pallidum er was een pathologische afname van de hoeveelheid neuronen Hetzelfde gold voor nucleus basalis, nucleus paraventricularis, thalamus, corpus Luysii, nucleus ruber en cerebellum, deze toonden alle 'nur die ubliche Altersinvolution' (p 297) Klauw vatte zijn bevindingen als volgt samen

'Zusammenfassend ergibt sich, dass bei 32 ausgesuchten Fallen von P a stets deutliche krankhafte Schädigungen im System der melaninhaltigen Zellgruppen vorlagen, und zwar 1 in der schwarzen Zone der Substantia nigra und 2 im Locus coeruleus Die von anderen Autoren an anderen Orten des Gehirns, so insbesondere im Striatum und Pallidum und im Hypothalamus, beschriebenen Veränderungen finden wir zwar in gewissem Grade ebenfalls, halten sie aber nicht für spezifisch für die P a , weil sie beim Kontrollmaterial ebenso vorkamen Wir gelangen zu dem Schluss, dass das anatomische Substrat der P a nur in der Schädigung und im Ausfall der melanin Zellen der S n und des L c zu suchen ist' (p 301)

2 6 2 1 *Etologie*

Gamper (1936) was van mening dat het vanaf 1929 gegroide besef dat de ziekte van Parkinson niet tot neurosen gerekend kon worden maar behoorde tot de extrapyramidale stoornissen, een kritische houding tegenover de oorzakelijke rol van emoties en traumata bij de ziekte van Parkinson in de hand gewerkt had Hij deelde het wantrouwen van Souques (1921) en merkte op dat bij een zorgvuldig afgenomen anamnese, met aandacht voor de prodromale symptomen, de vroeger zo vaak beschreven relatie in feite een schijnrelatie blijkt te zijn De patienten zijn immers geneigd achteraf te zoeken naar oorzakelijke

factoren, waarbij het manifest worden van de tremor vaak als een aanwijzing voor een emotionele oorzaak ervaren wordt. Een uiteindelijk bewijs, waar emotie als oorzakelijke factor weerlegd wordt, was volgens Gamper nog niet geleverd, zodat terughoudendheid in een definitieve uitspraak gerechtvaardigd was.

Nyssen (in Lemmierre, 1949) benadrukte eveneens dat er nooit een bewijs geleverd was voor de causale rol van emoties

Hassler (1953) vond blijkbaar de vraag of emoties en traumata behoorden tot de oorzakelijke factoren bij de ziekte van Parkinson, totaal niet van belang. Hij besprak alleen de erfelijkheid als mogelijke oorzakelijke factor.

Het leek Gamper (1936) onwaarschijnlijk dat trauma capitis een oorzaak voor de ziekte van Parkinson zou vormen. De frequentie van voorkomen na dergelijke letsels was niet significant verschillend van de frequentie van voorkomen in een groep patiënten zonder trauma capitis in de voorgeschiedenis. Maar om tot een definitieve uitspraak te kunnen komen vond Gamper het van belang of de ziekte van Parkinson een parenchymateuze dan wel een vasculaire genese had. Indien de ziekte van parenchymateuze oorsprong zou zijn, is het moeilijk voor te stellen hoe traumata het ziekteproces zouden kunnen luxeren. Als het een aandoening op vasculaire basis zou blijken, dan is dit wel voorstelbaar, aangezien traumata bloedingen en weefselbeschadigingen kunnen veroorzaken. De vroeger beschreven relatie tussen perifere traumata en het begin van de ziekte van Parkinson met symptomen in het getroffen lichaamsdeel leek Gamper onaannemelijk. Het zou slechts om toevallige coincidenties gaan.

Eenzelfde opvatting over trauma capitis en perifere traumata huldigde Nyssen (1949). Hij achtte het onwaarschijnlijk maar niet onmogelijk, dat genoemde factoren een causale rol speelden:

‘En effet, le trauma lui-même, ou bien le choc émotif qui accompagne celui-ci, ou bien encore ces deux facteurs réunis, paraissent pouvoir, par des perturbations circulaires réflexes ou des lésions vasculaires locales intensifier l'évolution de la dégénérescence parenchymateuze’ (p. 253).

Voor Nyssen was de hoge leeftijd een predisponerende factor. Hij erkende wel het bestaan van zeldzame juveniele vormen. De oorzakelijke rol van koude, extreme inspanningen en gebrek aan hygiëne zou te verwaarlozen zijn.

Teillet (1952) wijdde zijn dissertatie aan de vraag of perifere traumata een rol speelden bij het ontstaan van de ziekte van Parkinson. Hij vatte daarin de literatuur over deze controverse samen. Er bleken ongeveer evenveel ‘stemmen’ pro als contra te zijn. Zo waren Levy, Foix en Froment in de *Revue Neurologique* in 1937 van mening, dat perifere beschadiging als oorzakelijke factor mogelijk was. Evenzo Michon,

Henry en Algan, die in 1945 in de *Presse Medicale* verdedigden, dat de ziekte van Parkinson manifest werd door het activeren van een sluimerende neuritis. Andere auteurs die positief dachten over de oorzakelijke rol van perifere traumata, waren onder meer Scherdel (1947), Paillas, Roger en Laval (1949), Aymes (1951). Negatief oordeelden onder meer Barre (1945) en Porot (1946).

Vervolgens inventariseerde Teillet de argumenten pro en contra de hypothese van de perifere traumatische genese van de ziekte van Parkinson. Argumenten contra waren:

- 1 De ziekte van Parkinson is niet voorstelbaar zonder een lesie van de basale kernen en het is niet verklaarbaar hoe een perifere letsel tot een dergelijke beschadiging zou kunnen leiden.
- 2 In de oorlog was er geen toename van het aantal patienten met de ziekte van Parkinson.
- 3 Enkele auteurs willen trauma alleen opvatten als 'révélateur'.
- 4 Tussen traumata en de ziekte van Parkinson zou slechts een toevallige relatie bestaan.

Tegenargumenten van Teillet hiervoor waren:

- 1 Er is een anatomische impasse, de juiste lokalisatie van de ziekte van Parkinson is nog steeds onduidelijk.
- 2 Het ontbreken van patienten met de ziekte van Parkinson bij oorlogsslachtoffers is het gevolg van fouten in de vroege diagnostiek, van het zich aan neurologische controle onttrekken en van het feit dat de ziekte lange tijd na het trauma debuteert.

Argumenten die vóór de hypothese zouden pleiten waren:

- 1 Het debuut bij de beschreven gevallen is de gemiddelde leeftijd lager dan bij patienten met de ziekte van Parkinson.
- 2 Tussen het inwerkend trauma en het manifest worden van de ziekte kan een korte maar ook een lange tijdsspanne liggen.
- 3 Het manifest worden van de ziekte is altijd te vinden aan de kant van de blessure.

Als conclusie stelde de auteur, dat er geen werkelijke steekhoudende argumenten pro of contra de genoemde hypothese zijn. In gevallen waarbij het lijkt alsof een trauma de oorzaak is, zou de patient, mede in verband met eventuele uitkeringen, het voordeel van de twijfel moeten krijgen.

2 6 2 2 Pathogenese

Voor Gamper (1936) was de ziekte van Parkinson een nosologische eenheid, welke van vergelijkbare syndromen op grond van de symptomen en het pathologische proces af te bakenen was. In verband met de door hem vertolkte opvatting van de ziekte van Parkinson als 'einer

eigenartigen Senescenz bestimmter Hirnpartien' (p. 811) stond de vraag naar het waarom van deze snelle veroudering centraal.

Een dergelijke vraag is theoretisch alleen te beantwoorden als men aanneemt, dat het neurologisch substraat van de ziekte van Parkinson selectief gevoelig voor veroudering is. Deze gevoeligheid zou gelegen zijn in de fysisch-chemische opbouw van het substraat. Het substraat zou gevoelig zijn voor elders in het lichaam gevormde stoffen of de pathogenetische eigenschappen zouden in het substraat zelf gelegen zijn. De eerste mogelijkheid, met onder meer Lewy als protagonist, is nooit meer dan een onbewezen hypothese gebleven. Ook de consequenties van substitutietherapie bleven nihil. Gamper vroeg zich af, waarom zovelen de primaire oorzaak buiten het centrale zenuwstelsel gezocht hadden. Hij had zelf geen bezwaar tegen de stelling, dat de oorzaak in het neurale substraat lag. Met behulp van een machine analogie maakte hij vervolgens de twee mogelijkheden van deze stelling duidelijk. Ten eerste was het mogelijk, dat bepaalde delen van het centrale zenuwstelsel meer gebruikt zouden worden dan andere, hetgeen bekend stond onder de naam 'Aufbrauchstheorie'. Deze mogelijkheid leek Gamper zeer onwaarschijnlijk. Er zouden dan immers bepaalde beroepen moeten zijn, waarbij een dergelijke vroegtijdige veroudering gevonden zou kunnen worden. De tweede mogelijkheid was gelegen in de aanwezigheid van minderwaardig, slecht en snel slijtend materiaal. Dit leek waarschijnlijk, ondanks het gebrek aan gedegen stamboonderzoek. De ziekte van Parkinson zou volgens Gamper tot de groep van de heredodegeneratieve aandoeningen behoren.

Nyssen (in Lemierre, 1949) nam een soortgelijke positie in. Hij beschreef de ziekte van Parkinson als een abiotrofische aandoening. Een vasculaire pathogenese leek onwaarschijnlijk. De bloeddruk bij de ziekte van Parkinson is immers over het algemeen lager dan bij vergelijkbare patientengroepen, terwijl er tevens niet significant meer cardiovasculaire afwijkingen gevonden worden. Ook de endocriene hypothese is nooit bewezen, terwijl de substitutietherapie zonder effect bleef. Een reumatische diathese leek achterhaald. De handvorm bij patiënten met de ziekte van Parkinson berust op een houdingsafwijking en is geen artritis, maar een 'pseudo-arthritis déformante'. De neuralgische pijnen zouden vermoedelijk passen bij discrete lesies van de thalamus opticus, vergelijkbaar met het thalamisch syndroom. Het meest waarschijnlijk leek Nyssen de opvatting, dat de ziekte van Parkinson een centraal degeneratief proces is, dat zich ontwikkelt als gevolg van een constitutionele gevoeligheid van het extrapyramidale systeem en vermoedelijk een heredodegeneratieve aandoening is.

Nielsen (1951) wijdde in zijn leerboek slechts één regel aan de pathogenese van de ziekte van Parkinson, waarin hij meldde dat deze nog onvolledig bekend was.

Hassler (1953) besteedde ook relatief weinig aandacht aan de pathogenese, voor hem was dit probleem aanzienlijk eenvoudiger geworden, sinds de vaststelling dat het om een hereditaire ziekte ging. De vraag naar de pathogenese werd daarbij een vraag, liggend op het gebied van de genetica. Toch kon de genetica alleen niet volledig het probleem van de pathogenese oplossen. De vraag blijft wat de reden is van de lange latentietijd, voordat de ziekte van Parkinson tot uitdrukking komt. Daarvoor zou onder andere de endocriene hypothese nader onderzocht moeten worden.

In de periode 1925-1953 werd echter de endocriene pathogenese niet meer interessant geacht. Er verschenen slechts enkele studies die dit onderwerp behandelden.

Wechsler en Savitsky (1931) rapporteerden twee gevallen waarbij de ziekte van Parkinson manifest werd in aansluiting op hyperthyreoidie. De auteurs stelden andere vragen dan in de vorige periode, waarbij endocriene afwijkingen bezien werden in het licht van de pathogenese van de ziekte van Parkinson. Zij vroegen zich af, in hoeverre de tremor bij hyperthyreoidie een effect kon zijn van veranderingen in het striatum en in hoeverre de ziekte van Basedow niet het gevolg kon zijn van een veranderde activiteit van bepaalde vegetatieve hypothalamische centra. Het anatomisch substraat van de ziekte van Parkinson en van de ziekte van Basedow zou zowel in plaats als aard verwantschap kunnen vertonen. Verder dan deze hypothese gingen de auteurs niet. Eenzelfde idee kan in de studies van Geraud en Gleize (1952) en Paufigue en Guinet (1948) teruggevonden worden. Hierin werden enkele casus gemeld, die als bewijsmateriaal moesten dienen voor de opvatting, dat primaire hyperthyreoidie van diencefale origine zou zijn.

2 6 2 3 *Neuropathologie*

Greenfield (1955) merkte op, dat in de periode 1925-1935 opvallend weinig aandacht besteed werd aan de lesies in de substantia nigra bij de ziekte van Parkinson. Men was het algemeen eens met de opvatting, dat in deze kern de lesie van het postencefalitische parkinsonisme lag. Bijvoorbeeld bij Hallervorden (1935) is te lezen, dat het pathologische kenmerk van het postencefalitische parkinsonisme een lesie in de substantia nigra is, waar de melaninehoudende neuronon grotendeels ten gronde gegaan zijn, terwijl in de overige hersenregionen slechts geringe afwijkingen voorkomen. Hallervorden was echter tevens van mening, dat ook in deze gevallen een exact lokaliseren van de lesie onmogelijk was. Dit lichtte hij toe door enkele gevallen te beschrijven, waarbij

uitgebreide nigralesies te vinden waren, zonder dat de patienten tekenen van rigiditeit vertoonden³³ Hij beschreef onder andere een geval van een 18-jarig meisje, waarbij de symptomen varieerden van opwindings- en woedeaanvallen, epileptische insulten tot torsies Ook hier bleek de substantia nigra sterk aangedaan te zijn, terwijl er bovendien verspreid Alzheimerse fibrillendegeneraties en argenteofiele inclusielichaampjes gevonden werden Het pathologisch proces omvatte dus behalve de substantia nigra ook andere hersenregionen, terwijl de lesies niet correleerden met een eenduidige symptomengroep Hallervorden sloot zijn betoog af met de woorden

'Damit ist allzu genauen Lokalisationsbestrebungen der Boden entzogen, und es ist aufs neue die Frage zu revidieren, wie weit wir bei der chronischen Encephalitis noch klinische Ausfälle mit Veränderung bestimmter Zentren in Beziehung bringen dürfen Das gilt selbst für die Substantia nigra, deren Untergang die Versteifung zur Folge haben soll, denn es ist immer noch ein ungelöstes Problem, warum bei Jugendlichen trotz der volligen Zerstörung dieses Zentrums eine Versteifung fehlen kann' (p 76)

Volgens Lotmar (1926), die in een omvangrijke monografie de extrapyramidale syndromen besprak, moest men op zijn hoede zijn bij het bestuderen van juveniele gevallen van de ziekte van Parkinson in de literatuur, daar het ook om de ziekte van Wilson zou kunnen gaan Dit is echter in de praktijk bij een literatuurstudie moeilijk te verwezenlijken, daar de symptomen doorgaans te weinig exact beschreven zijn Bovendien is het vaker optreden van pseudo-bulbaire symptomen bij de ziekte van Wilson dan bij de ziekte van Parkinson niet een absoluut scheidende factor Slik-, kauw-, articulatie- en salivatieklachten komen immers ook bij de patienten met de ziekte van Parkinson voor Een andere factor, waardoor de nosografie van de ziekte van Parkinson en de ziekte van Wilson met elkaar vervlochten zijn, ligt op neuropathologisch terrein Bij beide aandoeningen worden uitgebreide degeneraties in het striatum gevonden

Lotmar bekritiseerde het uitgangspunt en de bewijsvoering van Trétiakoff op meer dan één wijze en voegde daaraan toe 'Die grosse Wichtigkeit van Trétiakoffs positiven eigenen Nigrabefunden soll hiermit nicht verkleinert werden' (p 37) Allereerst beschreef Trétiakoff de afwijkingen in de overige hersenregionen uiterst summier Ten tweede steunde Trétiakoff onder andere op 20 gevallen van het syndroom van Benedikt, verzameld uit de literatuur Bij enkele daarvan

³³ Ook auteurs als Klarfeld (1922), Meyer (1923) en Holzer (1926) beschreven acute encefalitische destructies van de substantia nigra zonder parkinsonsymptomen (bij Denny Brown 1962)

was de substantia nigra zeer duidelijk intact (geval XIII, XVI). Ten derde veranderde het vaag omschreven begrip 'pédoncle', waarin de lesies gelokaliseerd zouden zijn, ongemerkt in de substantia nigra (Trétiakoff, 1919, p. 68 'pédoncle', op p. 70, 84 substantia nigra).

Ook wees Lotmar op de publikatie van McAlpine (1923), die in drie gevallen van de ziekte van Parkinson het migragebied onaangetast vond, terwijl in drie postencefalitische gevallen dit gebied wél veranderingen toonde. Lotmar wees erop, dat in de dissertatie van Trétiakoff tussen deze beide aandoeningen geen onderscheid aangegeven was. Geen enkele auteur zou dan ook de stelling van Trétiakoff geheel willen onderschrijven:

'Alle übrigen neueren Autoren kommen darin überein, den Hauptsitz der Veränderungen im Corpus striatum zu finden, und das gilt auch von denjenigen, welche die Substantia nigra mehr oder weniger mitverändert gefunden haben' (p. 38).

Binnen de neuropathologie van de ziekte van Parkinson onderscheidde Lotmar twee stromingen, vertegenwoordigd door: 1. Lewy, Hunt, Fünfgeld, Jacob, Lhermitte en Cornil; 2. O. en C. Vogt, Bielschowsky. Op de onderzoeksresultaten van Lewy uitte hij geen kritiek, zoals later wel door Hassler gedaan is. Hij beklemtoonde, dat de ziekte van Parkinson voor Lewy een seniel proces was in omschreven hersengebieden, waaronder de basale kernen, de centraal gelegen vegetatieve kernen en de cortex cerebri. De opvattingen van Hunt (1917) en Fünfgeld (1923) zouden die van Lewy het dichtst benaderen. Fünfgeld zou bovendien ook afwijkingen in de substantia nigra gevonden hebben. Jacob had in 1923 bij drie gevallen striatum- en pallidumlesies gevonden, waarbij die in het striatum in ernst de lesies van het pallidum overtroffen. Vooral de grote cellen die de oorsprong van de striopallidare banen vormden, waren het sterkst aangedaan. Slechts bij één geval vond Jacob lichte afwijkingen in de substantia nigra. Deze auteur sloot zich bij Lewy aan en opponeerde tegen de visie van het echtpaar Vogt en Bielschowsky, dat de lesies secundair zouden zijn aan vaatafwijkingen. Lhermitte en Cornil hadden melding gemaakt van ernstiger lesies van het pallidum dan die van het putamen en hadden de lesies van de substantia nigra niet-specifiek genoemd, daar deze ook bij andere neurologische ziektebeelden aangetroffen waren. De Vogts zagen in de status desintegrationis van striatum en pallidum het substraat van de ziekte van Parkinson. De ziekte zou een vroege vorm van een gelokaliseerde seniliteit zijn. Bielschowsky meende, dat deze desintegratieprocessen direct gerelateerd dienden te worden aan vaatsclerose. Lotmar vatte de visies op dit gebied als volgt samen:

'Zusammenfassend lässt sich demnach etwa folgendes über die für die Hauptsymptome der Paralysis agitans lokalisationisch bedeutsamen. Ergebnisse der pathologischen Anatomie sagen: Dass eine

Lesion der Substantia nigra als alleinige Grundlage in Frage komme (Trétiakoff), erscheint für die grosse Mehrzahl der Fälle nicht zutreffend. Für Rigor und Tremor sind in der Mehrzahl der Fälle Striatum- und Pallidumveränderungen die Grundlage' (p. 40)

Byrnes (1926) werkte zijn eerder gelanceerde ideeën over de afwijkingen aan de spierspoeltjes bij de ziekte van Parkinson uit. Als verdediging voor zijn onderzoek meende hij eerst een schets te moeten geven van de vele, elkaar tegensprekende visies op het gebied van de neuropathologie.

'This indefinite and contradictory state of knowledge regarding the pathology of paralysis agitans encouraged my belief that further information might be derived from a study of the muscular tissue and its proprioceptive system of nerve terminals, and it is to a lesion in this system that attention is here directed' (p. 409-410).

Byrnes nam bij 14 patienten spierbiopsies, voornamelijk uit de musculus abductor pollicis brevis van 3,5 x 1 cm. De extrafusale spiervezels waren onveranderd, maar in de spierspoelen werden verschillende graden van degeneratie gevonden. Deze lesies varieerden van oedeem in de periaxiale ruimte, bindweefselproliferatie, vette degeneratie van de spiervezels tot een definitieve fibrosing. In geen enkel geval waren er tekenen van een acute ontsteking. De beschreven lesies zouden niet van secundaire aard kunnen zijn, daar de spierspoelen van een patient, die al 5 jaar symptomen van postencefalisch parkinsonisme vertoonde, geen veranderingen toonden.

Nicolesco en Nicolesco (1926) gaven een theoretische beschouwing, waarin ze op basis van de door hen bestudeerde literatuur tot de volgende uitspraken kwamen:

1. Er zijn veranderingen van het extra-pyramidale systeem en het centrale vegetatieve systeem gevonden.
2. Deze veranderingen van de cellichamen van de neuronen zijn een gevolg van een langzaam progressief verloopend degeneratief proces, waarbij de lesies abiotrofisch van aard genoemd kunnen worden.
3. De veranderingen van zenuw- en gliaweefsel hebben een discreet karakter.
4. De vaten zijn door involutieve processen veranderd, met secundair afwijkingen in daaraan grenzende elementen.
5. Het pathologische en klinische beeld is in overeenstemming met analoge involutieve processen in de hersenen.

Het een en ander werd als volgt samengevat:

'ces processus lésionnels expriment une sénescence névriaxiale atypique, plus ou moins précoce, ils conditionnent des phénomènes dégénératifs, qui intéressent le système extrapyramidal et végétatif central' (p. 499).

Volgens Petri (1933) was het algemeen geaccepteerde standpunt, dat bij de ziekte van Parkinson het substraat gevonden kan worden in het

centrale zenuwstelsel, gelokaliseerd van frontaal kwab tot ruggemerg. Sinds het werk van Blocq, Ketscher, Wollenberg, Schwenn en Sass, was er echter geen aandacht meer besteed aan de vraag of de spieren ook aangedaan zouden zijn. Petri beschreef de autopsieresultaten van één geval, waarbij het centraal zenuwstelsel (basale kernen, cortex cerebri, pons, medulla oblongata en spinalis), de plexus brachialis en de spieren van bovenarm, keel en tong onderzocht werden. In het centrale zenuwstelsel werden geen afwijkingen van belang gevonden. De nervi ulnaris en medianus vertoonden opheldering en vacuolisering van de ascylander, klontering en verval van de myelinschedes, enkele proliferaties van de neurilemmakernen, versmalling van de zenuwvezels, interstitiele bindweefselproliferatie en perivasculaire rondcellige infiltraten. In de spieren beschreef Petri versmalling van de spiervezels, vette degeneratie, korrelige troebeling en hyalinisatie met celverval en kernvermeerdering. Samenvattend:

'Es liessen sich also in einem Fall von Paralysis agitans – bei verhältnismässig geringgradigen Schaden am Zentralnervensystem – im Plexus brachialis, in den Nerven und der Muskulatur von Oberarm, Rachen und Zunge mannigfaltige, stellenweise bis zum Zerfall führende ruckschrittliche Vorgänge nachweisen' (p. 374)

Hunt (1933) had zijn visie op de ziekte van Parkinson als progressieve pallidare degeneratie uitgebreid van de juveniele naar de preseniële vorm. Hij bekritiseerde de Vogts, Jacob en Lewy, die het probleem van de ziekte van Parkinson volgens het lokalisatiestandpunt hadden trachten op te lossen. Hunt zelf was een verdediger van de idee, dat het om een systeemziekte zou gaan. 'My object in reviewing the question is to emphasize again the importance of system-lesions of the corpus striatum' (p. 1333). Hunt refereerde aan zijn eerder gepubliceerde beschrijving van een juveniele vorm van de ziekte van Parkinson, met als symptomen tremor, beginnend in de linker voet, zich later uitbreidend tot de gehele linker- en vervolgens rechterzijde, progressieve spierzwakte en rigiditeit, typische parkinson-houding en gang, masker-gelaat, dysartrie, tremor van gezicht, tong en ogen.

In 1921 was door Hall gesuggereerd, dat het hier zou gaan om een geval van de ziekte van Wilson. Hunt beschreef echter nu ook de leverhistologie, waarbij geen tekenen van levercirrose gevonden werden. Vervolgens haalde Hunt de beschrijving van Van Bogaert aan, die in de *Revue Neurologique* in 1930 vergelijkbare bevindingen deed bij een juveniel geval en ook degeneratie van de grote polygonale cellen van nucleus caudatus en globus pallidus vond, terwijl de substantia nigra vrijwel intact was. Hunt wees zelf op het belang van een goede differentiele diagnose, waarin de encefalitis van Von Economo, de ziekte van Wilson en de erfelijke progressieve pallidumdegeneratie van Winkelmann betrokken dienden te worden. In het laatste geval zouden

er echter geen onwillekeurige bewegingen bestaan.³⁴

Hunt beschreef vervolgens twee gevallen van preseniele ziekte van Parkinson: 1. Een patiënt van 57 jaar had gedurende 7 jaren als symptomen algehele spierzwakte, rigiditeit, tremor van extremiteiten, gezicht en tong, maskergelaat en een voor de ziekte van Parkinson kenmerkende houding en beweging. Bij hersensectie bleek er atrofie van de grote, efferente cellen van het striatum en van de grote cellen van nucleus caudatus en putamen te bestaan. In de substantia nigra waren er geen afwijkingen behalve in enkele neuronen.

2. Een patiënt van 52 jaar leed gedurende 10 jaar aan de ziekte van Parkinson met gegeneraliseerde rigiditeit en tremoren, maskergelaat, dysartrie, bewegingspatroon en houding typisch voor de ziekte. Bij autopsie werd een chronische atrofie-aandoening van de grote cellen van nucleus caudatus en putamen gevonden, alsmede degeneratie van de grote cellen van de globus pallidus. De striato-hypothalamische projecties waren dunner dan normaal.

De kenmerkende symptomen van de atrofie van de efferente grote striatumneuronen vatte Hunt nog eens samen: paralyse, rigiditeit en tremor. Helaas expliciteerde hij niet wat hij precies onder paralyse verstond. Hunt herinnerde eraan, dat zowel Foix als Lhermitte en Cornil in 1921 afwijkingen in de grote cellen van het striatum beschreven hadden, terwijl ook Jacob in 1923 dergelijke veranderingen waargenomen had. De vaak gemelde afwijkingen in de substantia nigra pasten in Hunts hypothese, dat het primair om een degeneratieve aandoening van het pallidair systeem zou gaan. Zowel fylogenetisch als anatomisch is de substantia nigra een onderdeel van dit systeem. Als conclusie stelde Hunt:

'Paralysis agitans, as expressed in my original monograph, is not a disease sui generis, but a syndrome referable to the efferent neurons of the corpus striatum (striatal and pallidal). This syndrome may be induced by a variety of pathological lesions, viz. primary atrophy, senile degeneration, and vascular, inflammatory and neoplastic lesions. Therefore, primary and secondary forms are recognized' (p. 1349).

Voor Strümpell en Seyfarth (1934) was het Parkinsonsyndroom synoniem met de termen hypokinetisch-rigide- en pallidumsyndroom. In dit leerboek werd gesteld, dat bij neuropathologisch onderzoek in alle gevallen gebleken was, dat er degeneratieve veranderingen waren van

³⁴ Houston Merritt (1979) maakt in de beschrijving van de juveniele paralysis agitans, de progressieve atrofie van de globus pallidus respectievelijk de progressieve pallidare degeneratie van Hunt respectievelijk Winkelmann geen onderscheid en stelt zelfs, dat er slechts twee gevallen in de literatuur beschreven zijn en dat het bij juveniele gevallen zonder autopsie vermoedelijk om de ziekte van Wilson of postencefalisch parkinsonisme gaat.

striatum, pallidum, corpus Luysii en de substantia nigra

Brunschweiler (1935) beklemtoonde, dat zijns inziens in de periode 1920-1935 diverse, diametraal ten opzichte van elkaar staande, opvattingen op het gebied van de neuropathologie van de ziekte van Parkinson ontstonden. Terwijl de ene auteur de lesie zocht in verschillende delen van de basale kernen, tot zelfs in de olivae toe, meende de ander dat strikt gelokaliseerde lesies in pallidum of substantia nigra voor de ziekte van Parkinson verantwoordelijk waren. Het viel hem op, dat het merendeel van de extrapyramidale symptomen veroorzaakt kon worden door lesies op verschillende plaatsen in dit systeem, zoals bijvoorbeeld de symptomen van de ziekte van Parkinson veroorzaakt kunnen worden door lesies van het pallidum, het striatum of de substantia nigra. Het leek de auteur onmogelijk de ziekte van Parkinson exclusief aan één bepaalde haard te relateren.

Gamper (1936) meende, dat de periode 1908-1913 van beslissende betekenis geweest was voor de vooruitgang van inzichten. Deze periode begon met het microscopisch onderzoek (twee series mergschede-preparaten) van Jelgersma. Indien de ziekte van Parkinson macroscopisch waarneembare afwijkingen zou inhouden, zo stelde Gamper, dan had Parkinson zelf deze al beschreven. Het moest echter duren tot de ontwikkeling van histopathologische technieken, voordat de discussie over het neuropathologisch substraat werkelijk op gang kon komen. De verwachting, dat men met behulp van deze methoden scherp omschreven lesies zou vinden bij de ziekte van Parkinson, werd echter niet vervuld. De lesies bleken zeer diffuus verspreid te zijn en reikten eigenlijk van cortex cerebri tot ruggemerg. Het enige verschil met normale involutieve processen lag volgens Gamper in de toename van de atrofische processen bij de ziekte van Parkinson. Terwijl bij normale seniliteitsprocessen vooral corticale afwijkingen te vinden zijn, blijken bij de ziekte van Parkinson vooral de subcorticale regionen aangedaan te zijn.

'Im allgemeinen halt sich die geschilderte Rarifikation bei der P a in massigen Grenzen und der 'état lacunaire' wird selten erreicht. Am ausgesprochensten sind die Befunde am Pallidum, weniger im Striatum, wo das Putamen wieder mehr zur Kriblierung neigt, als das Caudatum' (p. 764)

Bij een bespreking van de vele, uiteenlopende neuropathologische bevindingen vermeldde Gamper eveneens de door de Fransen geponeerde stelling van de nigralesies. Hij refereerde daarbij ook aan Spatz, die als overtuiging had, dat de gevallen door Trétiakoff beschreven, in werkelijkheid gevallen van postencefalitisch parkinsonisme waren, waarbij onterecht de neuropathologische resultaten gerelateerd werden aan de ziekte van Parkinson. Gamper gaf als conclusie:

'Nach diesen Feststellungen erfahrener Hirnpathologen ist die

Meinung, dass Nigraveranderingen ein charakteristisches und regel-massiges Merkmal des der P a zugrunde liegenden Hirnprocesses seien, unhaltbar geworden' (p 808)

De vraag naar het neuropathologisch substraat van de ziekte van Parkinson was dan ook nog lang niet duidelijk beantwoord. Bij het onderzoek zou vooral vergelijkingsmateriaal met hersenen, waarin involutieve processen te vinden zijn, noodzakelijk zijn. Voorlopig kon met niet verder gaan, dan te zeggen dat de ziekte van Parkinson samenhang met afwijkingen van het extrapyramidale systeem en de centrale vegetatieve kernen.

Neustaedter en Liber (1937) beschreven 15 gevallen, waarvan 2 met de ziekte van Parkinson en de overige met postencefalitisch parkinsonisme (Weigert, hematoxyline-cosine, cresylviolet, Nissl, van Gieson en Pruisisch blauw). Geval 6 en 7 betroffen de ziekte van Parkinson. Geval 6 was een 69-jarige patient met een maskergelaat, rigiditeit en flexiehouding, rusttremor van handen en vingers. De microscopische afwijkingen leken grotendeels op de afwijkingen, beschreven bij de patient met postencefalitisch parkinsonisme behalve dat er in dit geval geen ijzerdepositie in de vaten van de globus pallidus was en dat de meeste neuronen van de substantia nigra geen veranderingen toonden. Er waren enkele foci met 'status cribratus'. Geval 7 betrof een 76-jarige patient met algehele zwakte, duizeligheid, loopstoornissen, tremor, maskergelaat, een 'typische' houding en rigiditeit. De voorgeschiedenis vermeldde een gonokokken infectie en 45 jaar geleden een luetisch infect. De pupillen toonden anisocorie, geen pupilreflexafwijkingen, verder was er afwezigheid van de rechter KPR, buikhuidreflexen en cremasterreflex, de reflex van Babinski was beiderzijds afwezig. De substantia nigra toonde geen afwijkingen.

In verband met de bevindingen bij de overige gevallen van postencefalitisch parkinsonisme, namen de auteurs eenzelfde standpunt in als Hallervorden:

' in the face of such a diverse pathology it would be futile to attempt any definite localization for any one symptom or the entire syndrome of the various types of Parkinson's disease' (p 283)

In de discussie die volgde op de presentatie van de auteurs voor de neurologische vereniging in Engeland (Neustaedter en Liber, 1937), merkte Strauss op, dat de basale kernen een gesloten systeem vormen en dat, indien er een verandering in één schakel optreedt, het gehele systeem aan verandering onderhevig is. Hij waarschuwde dan ook voor de neiging om symptomen en lesie van dit gebied aan elkaar te relateren. Friedman stelde tijdens deze discussie Hunt de vraag, of hij in de door hem beschreven gevallen de substantia nigra echt wel goed bekeken had, gezien de talloze rapportages over nigralesies bij de ziekte van Parkinson. Hunts antwoord: 'In my specimens I observed no changes, but as is

known, there are many cases recorded in which no lesions were seen in the locus niger' (p 1216) Hij vervolgde met de opmerking, dat het niet echt belangrijk was of er lesies te vinden waren, daar de substantia nigra fysiologisch tot de globus pallidus behoort Liber voegde daaraan nog toe, dat indien er lesies in de substantia nigra gevonden werden, dit een bewijs was voor de theorie van Hunt

Timmer (1940), die in het provinciaal ziekenhuis Santpoort werkte, maakte melding van een serie gevallen van de ziekte van Parkinson en postencefalitisch parkinsonisme Hij vermeldde echter niet zijn methode van onderzoek, noch details van afwijkingen in overige hersendelen In drie gevallen van de ziekte van Parkinson werden in vergelijking tot de postencefalitische patienten slechts zeer geringe afwijkingen in de substantia nigra gevonden De afwijkingen in het corpus striatum zouden van nog geringere aard zijn Hij beschreef ook een patient met totaal geen parkinsonisme, maar tekenen van dementia senilis en paranoïde wanen Bij hersensectie bleken vele atherosclerotische haarden in de hersenen, atrofie van cortex en hersenstam en sterke degeneratie van de substantia nigra te bestaan In de conclusie benadrukte Timmer nogmaals, dat symptomen van de ziekte van Parkinson kunnen optreden zonder ernstige nigralesies en dat bij ernstige nigralesies geen symptomen van de ziekte van Parkinson hoeven op te treden

Holzer (1941) beschreef de resultaten van een hersensectie bij één patient met de ziekte van Parkinson De neuronen in het laterale gedeelte van de globus pallidus waren aan beide zijden voor een groot gedeelte gedegeneerd, met tekenen van gliose De substantia nigra vertoonde microscopisch ook symmetrische veranderingen in de vorm van gedegeneerde neuronen, terwijl macroscopisch de pigmentatie herkenbaar bleef In de thalamus opticus, vooral in de nucleus centralis, werd glioproliferatie gevonden Ook in het laterale gedeelte van het cerebellum kwam gliose voor, terwijl vele Purkinjecellen gedegeneerd waren Verder vertoonden de locus coeruleus en de substantia innominata pathologische veranderingen Holzer was van mening dat alvorens de ziekte van Parkinson manifest wordt, er tenminste aantasting van substantia nigra, het laterale gedeelte van de globus pallidus en locus coeruleus moest bestaan In het neuropathologisch onderzoek meende Holzer aanwijzingen te vinden, dat de ziekte van Parkinson tot de groep der systematische atrofieën behoorde, waarvóór vooral de symmetrische degeneratie van hersengebieden zou pleiten

Klaue (1941) becommentariceerde de opvatting van Holzer De lesies van de globus pallidus weken niet van gewone seniele veranderingen af De door Holzer beschreven gliose van het laterale gedeelte van de globus pallidus ontbrak bij de door hem zelf gevonden lesies Holzer zou dan ook een bijzonder ziektegeval beschreven hebben Uit het materiaal van Klaue was echter gebleken, dat de ziekte van Parkinson al

ontstond bij geïsoleerde nigralesies

'Wie meine 32 Falle zeigen, reicht für gewöhnlich eine Schädigung der Substantia nigra aus, um das volle Bild einer Paralysis agitans hervor zu rufen' (p 341)

En daarbij komende beschadiging van een deel van de globus pallidus, zo betoogde Klauw, leert ons, dat een dergelijke lesie geen wezenlijke verandering van het beeld van de ziekte van Parkinson doet ontstaan

In sommige leerboeken kwamen afwijkende uitspraken voor over het neuropathologisch substraat van de ziekte van Parkinson Zo maakte Hoelen (1942) melding van de ziekte van Parkinson als een nucleus ruber-aandoening

'De paralysis agitans tremor is een uitvalsymptoom van de nucleus ruber' (p 99), 'Uitval van de nucleus ruber leidt contralateraal tot de typische tremores, zoals bij de paralysis agitans voorkomen' (p 229)

Benda en Cobb (1942) merkten op, dat op het terrein van de neuropathologie van de ziekte van Parkinson nog steeds vele controversen heersten Bewezen feiten zouden zijn ten eerste, dat de substantia nigra bijna altijd op eenzelfde wijze aangedaan was, ten tweede, dat de lesies niet beperkt blijven tot de substantia nigra, maar een wijde verspreiding hebben, en ten derde, dat er geen afwijkingen van het pyramidale systeem voorkomen Enkele van acht door hen onderzochte gevallen toonden de niet constante relatie tussen lesie en symptoom aan Zo bleek, dat de tremor of aan dezelfde kant of aan de contralaterale kant van de lokalisatie van de grootste lesie van de substantia nigra kon voorkomen, terwijl er ook gevallen waren waarbij uitgebreide lesies in dit gebied geen tremor induceerden

Heath (1947) besprak aan de hand van voorbeelden uit de literatuur de relaties tussen symptomen en lesies Met deze analyse wilde hij enige helderheid verschaffen rond

'the diversity of opinion surrounding (1) the minimal pathological substrate of the parkinsonian syndrome and (2) the correlation between specific pathological changes and component parts of the syndrome' (p 484)

Dit was echter geen eenvoudige zaak, daar sommige series een specifieke klinisch-pathologische relatie lijken te suggereren, terwijl deze relatie in andere series bijzonder moeilijk gevonden kan worden Na het bespreken van typische en atypische gevallen van de ziekte van Parkinson, met en zonder nigralesies, merkte Heath op, dat het alarmerend is te merken dat er bij de vele uiteenlopende opvattingen over wat tot het neuropathologisch substraat van de ziekte van Parkinson gerekend dient te worden, een grote interne consistentie van de gemelde afwijkingen in het werk van bepaalde auteurs bestaat Hij vermeldde de volgende voorbeelden Benda en Cobb (1942) vonden in

alle door hen onderzochte gevallen veranderingen in de cortex cerebri, terwijl in de gevallen van Neustaedter en Liber (1937) of MacAlpine (1923) deze lesies nooit gevonden werden. Vrijwel alle gevallen met een intacte substantia nigra zijn beschreven door Hunt (1933). Hierover merkte Heath op. 'It is clear that the difference of criteria or technique must be responsible for such a situation' (p. 493). Als conclusie vond Heath, dat er bij de ziekte van Parkinson nog geen constant substraat gevonden was:

'What may be the minimal accessory pathological change required to produce the clinical picture one has no means of knowing, since really comprehensive studies on statistically significant, uniformly fresh material have still to be made' (p. 497)

Van Bogaert (in Lemmierre, 1949) somde de verkregen inzichten in verband met het neurologisch substraat van de ziekte van Parkinson op. De gemelde lesies van het corpus striatum zijn van een te inconstante aard om essentieel genoemd te kunnen worden. De veranderingen van de globus pallidus zijn eveneens inconstant en niet-essentieel en verschillen kwalitatief niet van involutieve lesies. De substantia innominata vertoont vaak celverlies. Het corpus Luysii, de vegetatieve kernen van het diencefalon en de centrale kernen van het cerebellum zijn niet beschadigd. De locus coeruleus en de dorsale vagskern zijn altijd bij het pathologische proces betrokken. De belangrijkste lesies zijn te vinden in de zona compacta van de substantia nigra. De ziekte van Parkinson dient opgenomen te worden in de groep der heredo-degeneratieve aandoeningen.

Russel Bram (1951) verdedigde in zijn leerboek de opvatting, dat de ziekte van Parkinson het gevolg zou zijn van een primaire seniele of preseniele vette en lipoid degeneratie van de neuronen van het striatum en van het pallidair systeem. Lesies van de substantia nigra werden door hem alleen genoemd in verband met het postencefalisch parkinsonisme.

Volgens Nielsens leerboek (1951) was de essentiële neuropathologische lesie bij de ziekte van Parkinson een degeneratie van de projectievezels van de globus pallidus, gepaard met enkele minder intensieve veranderingen van de substantia nigra. Ook zouden er wel degeneraties van de frontopontiene banen beschreven zijn.

Hassler (1953) gaf aan, dat in de eerste tientallen jaren van de pathologisch-anatomische beschrijvingen van de striaire aandoeningen, pallidum en striatum als substraat voor de ziekte van Parkinson beschouwd werden. De ziekte van Parkinson werd toen ook wel het pallidumsyndroom genoemd. Deze opvatting bracht echter problemen met zich mee in verband met de afgrenzing ten opzichte van athetose. Aanvankelijk werd – onder invloed van Trétiakoffs bevindingen – de postencefalische vorm van de ziekte van Parkinson gerelateerd aan

lesies van de substantia nigra, terwijl de idiopathische vorm als pallidumsyndroom bekend bleef Dit duurde tot 1938, toen Hassler (1938) zelf 'die Nigralasion als Substrat auch der reinen Paralysis agitans an Schnittserien gesichert' (p. 820) had. Bij de ziekte van Parkinson bestaat er een constant verval van melaninehoudende cellen van de substantia nigra De plaats van het pathologische proces van de ziekte van Parkinson is constant, karakteristiek en bruikbaar voor de differentieële diagnose Ook locus coeruleus en de melaninehoudende cellen van de dorsale vaguskern zijn altijd bij het proces betrokken. De normale involutieve veranderingen in de substantia innominata zijn versterkt. Veranderingen in andere delen van het centrale zenuwstelsel zouden niets anders zijn dan specifieke seniele lesies. Een uitzondering hierop zou het laterale gedeelte van de globus pallidus vormen, dat soms tekenen vertoont van sterke celuitval.

2 6 2.4 Symptomatologie

In de vierde periode ontstonden er niet veel nieuwe gezichtspunten in verband met de symptomen Wel waren er in de diverse handboeken verschuivingen op te merken in de waardering van belangrijk geachte symptomen. Niet alle auteurs vermeldden een definitie van de ziekte van Parkinson

Russel Brain (1951) trachtte de ziekte van Parkinson als volgt te definiëren

'The Parkinsonian syndrome, named after James Parkinson, who first described paralysis agitans in 1817, is a disturbance of motor function characterized chiefly by slowing and enfeeblement of emotional and voluntary movement, muscular rigidity, and tremor. Parkinsonism may be produced by a number of different pathological states and is usually ascribed to lesions involving the corpus striatum or the substantia nigra' (p. 536)

Nielsen (1951) omschreef de ziekte van Parkinson aldus:

'Paralysis agitans is a chronic degenerative disease of the extrapyramidal system rarely occurring before the age of forty; it is characterized by weakness, rigidity, and tremor, and is usually slowly progressive, but not fatal' (p. 192).

Nielsen was van mening, dat alle symptomen afgeleid konden worden van de rigiditeit, de tremor en de houdingsafwijkingen. Er bestonden echter ook gevallen zonder rigiditeit (hyperkinetisch-atoon) en vormen zonder tremor (hypertonisch-akinetisch). Enkele auteurs gaven bij de bespreking van de symptomen allereerst de aandacht aan de tremor (Grinker en Bucy, 1949, Nyssen, 1949) Vrijwel unaniem werden de

volgende eigenschappen van de tremor beschreven: 1. een unilateraal begin, meestal distaal in de arm (Nielsen (1951) sprak expliciet van de rechter arm); 2. een unilateraal verspreidingspatroon tijdens de progressie van de ziekte, 3. het karakteristieke van de tremor wordt omschreven met de term geldtel- of pildraai-tremor, 4. de tremor vertoont in de pols pro- en supinatie en eveneens extensie en flexie; 5. ook het hoofd kan aangedaan zijn, er zijn dan extensie- en flexie bewegingen of rotatie, 6. er kan ook een tremor worden waargenomen in onderkaak, tong, lippen en zachte verhemelte, 7. de tremor neemt af tijdens willekeurige bewegingen; 8. het is een rust-tremor, tijdens slaap of narcose in ernst afnemend, 9. de tremor neemt tijdens emoties toe

Grinker en Bucy (1949) zagen in het tandradfenomeen een latente tremor, optredend bij passieve bewegingen Russel Brain (1951) merkte op, dat het tandradfenomeen slechts dan ontstond, als er zowel tremor als rigiditeit aanwezig was. De frequentie van de tremor werd door het merendeel op 4-7 trillingen per seconde gehouden

De rigiditeit werd door enkele auteurs als een primair symptoom opgevat, waarvan verschijnselen zoals maskergelaat, contracturen (zelfs aanleiding gevend tot talipes equinovarus), afwezigheid van frequent oogknipperen en monotone spraak afgeleid waren (Russel Brain, 1951, Nielsen, 1949) Nielsen (1949) wilde zelfs houdingsafwijkingen, balansverlies en propulsie verklaren via de rigiditeit. Grinker en Bucy (1949) hadden eveneens een dergelijke opvatting en noemden daarnaast als van de rigiditeit afhankelijke symptomen de traagheid van bewegen en de afwezigheid van geassocieerde bewegingen

De rigiditeit is in het begin van de ziekte geen obligaat symptoom, gedurende langere tijd kunnen vooral de prodromale symptomen en de tremor aanwezig blijven (Russel Brain, 1951; Nyssen, 1949). De rigiditeit bij de ziekte van Parkinson is afgrensbaar van de rigiditeit bij pyramidale aandoeningen, dank zij het feit, dat deze gedurende het gehele bewegingstraject aanwezig blijft Indien er geen tremor is, heeft de rigiditeit het karakter van een lodenpijp weerstand (Russel Brain, 1951) De rigiditeit neemt toe bij vermoeidheid, koude, balanceren en bewegen, en af bij slaap, narcose en een warm bad (Nyssen, 1949; Hassler, 1953). Hassler en Nyssen beschreven de rigiditeit als een verhoging van de statische spiertonus: na een beweging ontstaat direct een fixatiehypertonie. Het 'Gegenhalten' en het paradoxale tibialisfenomeen van Westphal zijn hiervan voorbeelden De fixatiehypertonie was volgens Nyssen ook een oorzaak van schokkende bewegingen in de ledematen en van het tandradfenomeen.

Hassler (1953) was een van de weinige auteurs, die de akinesie als zelfstandig symptoom besprak De andere, hier besproken auteurs, noemden dit symptoom niet apart, maar uit de beschrijvingen van de symptomen is soms duidelijk, dat het impliciet opgenomen was in de

rigiditeit (maskergelaat, verminderd oogknipperen, weinig spontane meebewegingen) Hassler vond de akinesie blijkbaar een zeer belangrijk symptoom Hij opende het hoofdstuk over dit verschijnsel met de opmerking

'Ein Parkinson-Syndrom kann ohne körperliche Untersuchung aus der motorischen Gebundenheit, der Haltung, dem Fehlen von Mitbewegen, der ausserst armen oder fast erloschenen Mimik und Gestik diagnostiziert werden, auch wenn kein Ruhetremor besteht' (p 795)

De akinesie manifesteert zich onder meer in het bewegenloos zitten of liggen in vreemde houdingen en zo blijven, totdat de bewegingsdrang niet meer te weerstaan is De akinesie en de vreemde posities kunnen samen voorkomen, zonder dat er sprake is van rigiditeit 'rigorfreie Starre'

Kinnier Wilson (1940) zag in de a- of hypokinesie een belangrijk symptoom, dat zowel vroeg als laat in het verloop van de ziekte kon optreden Akinesie zou vooral opvallen in de kleine spieren en bij schrijven en spreken Dit symptoom zou niet alleen een functie van de rigiditeit zijn, er waren gevallen, waarbij akinesie zonder rigiditeit waarneembaar was

Nyssen (1949) noemde enkele testen die samenhangen met de akinesie, waarbij het ging om een afname van de normale, syncrge bewegingen 1 Het vuistteken van Lewy bij het maken van een vuist, treedt er geen dorsaal flexie in de pols op 2 Bij omhoogkijken blijven de wenkbrauwen in de normale positie en worden niet gelijk met het openen van de ogen geheven 3 Pseudo-adiadochokinesie 4 Het teken van Hunt bij het opstaan uit een stoel zet de patient niet eerst zijn benen stabiliserend neer Wat betreft dit laatste aspect had Kinnier Wilson (1940) een andere opvatting Hij stelde dat het teken van Hunt op een fout in de waarneming berustte de patienten voeren de synkinesie niet uit, daar hun benen door de flexiepositie reeds onder het zwaartepunt gebracht zijn De afwezigheid van de normale bewegingssynergieën werd door Nielsen (1951) aan de hand van een voorbeeld beschreven

'In looking up, the normal person makes one reflex movement of turning the eyes up, tilting the head back and straightening the spine The patient with Parkinsons disease first turns his eyes up, discovers that his eyebrows are in the way, then tilts his head back and finally straightens the spine' (p 194)

De overige symptomen werden in het algemeen opgevat als, of afhankelijk van de hoofdsymptomen of incidenteel voorkomend Deze symptomen waren eveneens al bekend in eerder beschreven perioden

In de literatuur werd relatief weinig aandacht besteed aan het stellen van de diagnose van ziekte van Parkinson Met beschrijven van de symptomen meende men dit probleem reeds behandeld te hebben Een

uitzondering vormde Hassler (1953), die opmerkte dat voor het stellen van de diagnose van ziekte van Parkinson het noodzakelijk was dat er een constante rigiditeit ("Dauerrigor") of akinesie gediagnostiseerd kon worden. Een rusttremor zonder deze symptomen was niet voldoende voor het stellen van de diagnose. Voor de diagnose ziekte van Parkinson kan verder van belang zijn het vinden van de karakteristieke vegetatieve symptomen zoals speekselvloed, overmatig zweten en zelfgelaat, en van afgenomen beweeglijkheid het duidelijkst waarneembaar als pseudo-dysdiadochokinesie. Een waargenomen parkinsonisme mag alleen dan ziekte van Parkinson genoemd worden, indien pyramidebaansymptomen ontbreken. Ook progressieve dementie en de aanwezigheid van sensibele stoornissen pleiten tegen de diagnose.

2 6 2.5. Differentiele diagnostiek

Gamper (1936) merkte op dat, indien men de nosologische zelfstandigheid van de morbus Parkinson wil aannemen, het van belang is om deze vorm van andere vormen van parkinsonisme af te grenzen. Daarbij noemde hij:

- Foersters 'arteriosklerotische Muskelstarre', gekarakteriseerd door een acuut begin, snelle progressie, vooral van de rigiditeit, afwezigheid van de tremor, pseudo-bulbaire paralyse, corticale haardsymptomen en tekenen van dementie.
- Lhermitte's 'syndrome strié d'orgine lacunaire', waarbij het verloop recidiverende attaques toont en de symptomen bestaan uit een intermitterende tremor, matige rigiditeit en pyramidebaantekenen.
- De syfilitische vorm.
- De postencefalitische vorm, die in het individuele geval moeilijk of onmogelijk af te grenzen is van de ziekte van Parkinson. In het algemeen is scheiding echter wel mogelijk, indien gelet wordt op de aanvangsleeftijd op anamnestiche tekenen die de verdenking richten op de encefalitis van Von Economo en op extra symptomen, waaronder bijvoorbeeld de oculogyre crises
- Toxische vormen van parkinsonisme, zoals door vergiftigingen met cobalt of mangaandioxide.
- Tumoren in de basale kernen of frontaal gelocaliseerde tumoren, die via druk aanleiding geven tot parkinsonisme.

Gamper had eenmaal een akinetisch syndroom gezien bij een abces in de lobus frontalis

Kinnier Wilson (1940) zag alleen mogelijke verwarring tussen de ziekte van Parkinson en ziekten die gepaard gingen met tremor of

rigiditeit. Hierbij noemde hij: Seniele tremor, die in een kleinslagige, snelle tremor in afwezigheid van rigiditeit of afwijkende houdingen zich vaak in het hoofd als ja-knik tremor manifesteert. Deze tremor is van het intentietype en vertoont weinig variatie. De familiale tremor vertoont eveneens een intentiekarakter, is fijnslagig en snel, is monosymptomatisch en komt familiair voor. Tremoren, geassocieerd met de ziekte van Graves, algemene paralyse, alcohol-, kwik- en andere vergiftigingen, zijn vaak herkenbaar aan de bijkomende symptomen. Multiple sclerose vertoont, uitzonderingen daargelaten, een tremor van het intentietype. Hysterische tremoren. Tremoren bij de progressieve lenticulaire degeneratie, gepaard gaand met rigiditeit, voorkomend op jonge leeftijd met een erfelijke component, pseudo-bulbaire tekenen, spasmen en soms chorea-athetose. Spastische rigiditeit, waarbij pyramidebaan-tekenen aanwezig zijn, zoals pathologische reflexen. Seniele myosclerose lijkt op de ziekte van Parkinson, er is eveneens stijfheid van de spieren, als ook zwakte, houdingsafwijkingen van romp en benen. De spieren voelen zeer hard aan, zijn niet elastisch, er is een sterke contractuurnegiging en er zijn 'arteriopathische' tekenen. Wilson gaf een schema, waarin de drie hoofdtypen van parkinsonisme onderscheiden worden:

	Paralysis agitans	Encefalitische vorm	Atherosclerotische vorm
Begintleeftijd	50-60	onder 40	ouderdom
Begin	geleidelijk	geleidelijk	soms snel
Verloop	progressief	progressief	soms met exacerbaties
Uitgebreidheid	partieel, soms geheel	weinig generalisering	vml romp en ledematen
Symptomen	zowel rigiditeit als tremor	tremor zeldzaam, rigiditeit vaak aanwezig	geheel rigide, geen tremor
Complicaties	geen	vaak encefalitische restverschijnselen, tics e d	pseudo-bulbaire symptomen, pyramidebaan tekenen, corticale functiestoornissen, tekenen van atherosclerose
speciale kenmerken	weinig sialorrhoea, diplopie zeldzaam, normale pupilreacties	vaak sialorrhoea, vette huid, diplopie, gestoorde pupilreacties	hersenzenuwen vrijwel niet getroffen, soms seniele miosis

Vergelyking tussen drie vormen van parkinsonisme Naar Wilson, 1940 (p 803)

Door Grinker en Bucy (1949) werd deze tabel geheel overgenomen. Deze auteurs noemden bij de differentiele diagnose vervolgens seniele tremor, familiäre tremor, multiple sclerose en hysterische tremor

Nyssen (1949) besteedde veel aandacht aan de afgrenzing tussen de ziekte van Parkinson en de postencefalitische variant. Daarnaast noemde hij de pyramidale rigiditeit, de pseudo-bulbaire paralyse, de koolmonoxyde en mangaandioxyde intoxicaties, de striaire syfilis en 'le syndrome strié lacunaire' van Lhermitte

Russel Brain (1951) deelde de differentiele diagnose in in twee groepen. In de eerste groep werden opgenomen seniele tremor, familiäre tremor, hysterische tremor, hyperthyreoïde tremor, toxische tremor en de tremoren op basis van multiple sclerose en spastische paralyse. In verband met de rigiditeit werden genoemd katatonie,

hysterische rigiditeit, spasticiteit ten gevolge van pyramidebaanlesies en artritis deformans In de tweede groep werden opgenomen de ziekte van Parkinson, de postencefalitische variant, de arteriosclerotische variant, het traumatisch parkinsonisme na hoofdletsels, de syfilitische en de toxische varianten en ten slotte de hepatolenticulaire degeneratie

Ook Hassler (1953) vond, dat een afgrenzing tussen de ziekte van Parkinson en de postencefalitische variant niet eenvoudig was Hij vermeldde voorts, dat de vorm, veroorzaakt door koolmonoxydevergiftiging vaak een Korsakoffsyndroom vertoont, terwijl de vorm, veroorzaakt door mangaandioxyde geen tremor vertoont en er een hanentred bij optreedt De toxische vormen gaan meestal spoedig in regressie De atherosclerotische vorm van het parkinsonisme zou een acuut begin tonen, apoplectisch van aard zijn met soms kleine insulten, een sterke rigiditeit en een gemengd spastisch-rigide beeld vertonen met pathologische reflexen, pseudo-bulbaire symptomen en een snel progressieve dementie

2 6 2 6 Therapie

In de periode 1925-1955 gaf men tot omstreeks 1949 bij de medicamenteuze behandeling van parkinsonisme de voorkeur aan de diverse soorten extracten van de Solanaceae Hierbij kwamen extracten van de *Atropa belladonna* en de *Datura stramonium* op de eerste plaats

Het meest toonaangevend was de door Ivan Raëff ontwikkelde Bulgaarse kuur Men was het er aanvankelijk over eens, dat deze kuur het meest succesvol was De kuur bestond uit een dieet en een witte-wijnextract van de in Bulgarije groeiende wortels van de *Atropa belladonna* *Radix belladonnae bulgaricae* Gedurende enige tijd bestond een controverse over de waarde van deze kuur in vergelijking tot preparaten gewonnen uit de Engelse plant Het verschil tussen beide preparaten hing vermoedelijk samen met de extractiemethodieken en de kwaliteit van de plantendelen

Nadat Vollmer in 1940 aangetoond had, dat de werkzaamheid van de Bulgaarse kuur toegeschreven diende te worden aan de alkaloiden in het extract en niet aan het eveneens voorgeschreven dieet, concentreerde men zich meer op het bereiden van gestandaardiseerde extracten Het uiteindelijk geproduceerde preparaat kwam in Duitsland onder de naam Homburg 680 of Bulgakur *Treupha* en in het anglosaksische gebied onder de naam *Bellabulgara* of *Vinobel* op de markt

Vanaf 1925 waren er ook auteurs, die aan *Datura stramonium* preparaten de voorkeur gaven Dit Harmine of Banesterine werd in Duitsland onder anderen geroemd door Juncker en in Frankrijk door Justes en Froment In ons land beschreef Wiersma (1930) zijn gunstige ervaringen met *Stramonium* In Amsterdam werd veel aandacht besteed

aan het Bulbocapnine, waarmee men in een evaluatief onderzoek goede resultaten meende te hebben aangetoond (De Jong, Herman, 1926). Andere alkaloiden uit de groep der Solanaceae, zoals bijvoorbeeld duboisine, werden ook voorgeschreven. Deze component was synoniem aan hyoscyamine (atropine) (Kinnier Wilson, 1940). Men verklaarde het therapeutisch effect van de genoemde extracten vanuit anticholinergische werking. Daarom zocht men ook in de groep der sympaticomimetica naar therapeutisch actieve stoffen. Hassler (1953) noemde als voorbeelden van medicamenten waarmee, zoals hij het uitdrukte, de vegetatieve balans hersteld kon worden onder andere de preparaten pervitane, benzedrine en mesphensine. Ook antihistaminica, met als belangrijkste vertegenwoordiger benadryl, werden genoemd. De alkaloiden uit de groep der Solanaceae hadden echter vele bijwerkingen, daar het overgangsgebied tussen therapeutische en toxische dosis heel smal was.

Voorals patienten met postencefalitisch parkinsonisme en oudere patienten met de ziekte van Parkinson leverden bij de therapie vele problemen op. Soms waren bij de laatste groep anticholinergica gecontraïndiceerd in verband met glaucoom en blaasretentie

Dit waren redenen om te zoeken naar farmaca met minder perifere bijwerkingen Vanaf 1946 werden zowel in Zwitserland als in Frankrijk synthetische anticholinergica ontwikkeld

Een van de bekendste middelen was Artane, door Doshay in 1949 ontwikkeld (Doshay en Constable, 1961) Vanaf die tijd volgden de synthetische preparaten elkaar in snel tempo op en er kwamen enkele honderden componenten ter beschikking Als meest werkzaam werden de chloriden van cycrimine (Pagitane), procyclidine (Kemadrin), ethopropazine (Parsidol) en orphenadrine (Disipal) beschouwd (Doshay, 1958, Onunaguluchi, 1963). In Amerika waren voorstanders te vinden van het geven van hoge doseringen vitamine B6 (Girard, 1947). Kinnier Wilson (1940) en Russel Brain (1951) noemden nog hormonale substitutietherapie Ze merkten op, dat de ziekte van Parkinson in het involutietijdperk optrad. Dit zou kunnen samenhangen met de afname van de geslachtshormonen. Er werden dan ook door enkelen gonadale extracten toegepast, het lymfeserum van Loewenthal en Hawleys lymfeserum op basis van orchitische extracten. Wilsons eigen ervaring met rejuventatietherapie via liggeren van de vasa deferentia was slecht. In Duitsland hadden sommigen getracht met een extract van basale kernen iets te bereiken, het Striaphorine Dit bleef echter zonder resultaat.

In deze periode werd aanzienlijk minder aandacht besteed aan dieet en baden Incidenteel werden massage, passieve bewegingstherapie en fysiotherapie genoemd Nielsen (1951) rapporteerde positieve ervaringen met de vibratiestoel, gedurende 10 minuten. Hassler (1953) ging dieper in op de oefentherapie. Hij veronderstelde, dat het opnieuw leren

van de verloren gegane bewegingsautomatismen via heilgymnastiek mogelijk was Deze bewegingen zouden weer 'ingeslepen' kunnen worden door bewust oefenen via het pyramidale systeem Andere benaderingen waren dans op muziek, balspel en houdingscorrectie

2 6 3 1 *Greenfield en Bosanquet 'The brain-stem lesions in Parkinsonism' (1953)*

Greenfield en Bosanquet onderzochten neuropathologische preparaten van 19 patienten met de ziekte van Parkinson, 10 met postencefalitisch parkinsonisme en 5 atypische gevallen In de idiopathische groep was één geval met seniele plaques in cortex en thalamus, passend bij de ziekte van Alzheimer In de groep van de atypische gevallen waren opgenomen twee vormen van de ziekte van Parkinson, geassocieerd met amyotrofie, één vorm van parkinsonisme-plus (met symptomen passend bij olivo-ponto-cerebellaire degeneratie) en twee vormen van de ziekte van Parkinson die in de groep van de atypische ziekte van Parkinson geplaatst waren, daar de lesies die bij de autopsie gevonden waren, te extreem waren en meer leken op afwijkingen, zoals bij postencefalitisch parkinsonisme gevonden worden Er waren echter geen symptomen, die duiden op genoemde vorm van parkinsonisme

De controlegroep was opgebouwd uit 19 hersenpreparaten van patienten met leeftijden tussen 50 en 88 jaar met andere neurologische afwijkingen

In de neuropathologische preparaten werd meer aandacht besteed aan het mesencefalon dan aan de basale kernen De auteurs gaven alleen de uitkomst van hun studies, zodat een evaluatie van de betekenis van de gevonden lesies onmogelijk is Ze stelden, dat de lesies in de basale kernen bij de ziekte van Parkinson zeer gering waren in vergelijking tot de lesies van de hersenstam en dat de lesies in de besproken kernen in geen enkel opzicht afweken van de bevindingen in de hersenen van de controlegroep Slechts in twee gevallen werden seriecoupes van het mesencefalon gemaakt In vergelijking tot het controlemateriaal werd hier sterk celverlies in de zona compacta van de substantia nigra gevonden De locus coeruleus toonde eveneens celverlies, in mindere mate dan in de substantia nigra In sommige gevallen vertoonde de nucleus pigmentosus tegmento-peduncularis (de 'formation cupuliforme' van Foix en Nicolesco) lesies

Greenfield en Bosanquet beschreven een vijftal kwalitatieve afwijkingen op cellulair niveau celzakjes met lipochrome granula (overeenkomstig met de 'dégénérescence grumeleuse' volgens Trétiakoff), vacuolisatie van neuronen met dubbele kernen, insluitlichaampjes van Lewy en neurofibrillaire plaques ('neurofibrillary tangles').

In 18 van de 19 preparaten werden in de substantia nigra de lichaampjes van Lewy gevonden. Het preparaat zonder deze insluitsels was afkomstig van een geval van de ziekte van Parkinson, geassocieerd met de ziekte van Alzheimer.

Vervolgens trachtten de auteurs enkele vragen te beantwoorden.

De vraag of de lesies bij de ziekte van Parkinson uitingen waren van abnormale verouderingsprocessen, werd negatief beantwoord, daar Lewy-lichaampjes niet in seniele preparaten gevonden worden.

De vraag in hoeverre de veranderingen bij de ziekte van Parkinson specifiek voor de ziekte waren kon niet definitief beantwoord worden, daar insluitlichaampjes, zoals de Lewy-lichaampjes ook in twee preparaten van status pigmentatus beschreven waren. De combinatie van celverlies van de substantia nigra en lichaampjes van Lewy noemden de auteurs 'quite characteristic of paralysis agitans and occurs, so far as we know, in no other disease' (p. 225).³⁵ Tussen de lesies bij de ziekte van Parkinson en de postencefalitische variant konden de auteurs geen scherpe lijn trekken. In één geval, vermoedelijk van postencefalitische origine, kwamen zowel lichaampjes van Lewy als neurofibrillaire veranderingen voor.

2.6.3.2. Meyers' kritiek op de term extra-pyramidaal systeem (1953)

Meyers onderzocht het bestaansrecht van de term extra-pyramidaal systeem en uitte kritiek op wat hij noemde 'man's verbal dissections of nature' (p. 629). Termen als extra-pyramidaal en pyramidaal systeem zijn niets meer dan door ons ontworpen constructies, 'verbal maps' en hebben niet de realiteit van bewezen feiten. Het extra-pyramidale systeem werd in de literatuur omschreven als 'all efferent mechanisms apart from the pyramidal tract which have to do with motor activity' (p. 628). Meyers analyseerde deze uitspraak deel voor deel, met de bedoeling uit te maken of het een (in wetenschappelijke zin) betekenisvolle uitspraak was.

Het extra-pyramidale systeem zou bestaan uit efferente mechanismen. Het is echter een arbitraire zaak om in een centraal gelegen, complex neuronennetwerk aan te wijzen waar het efferente deel begint. Ook morfologische criteria voldoen bij nadere analyse niet. Het aangeven van een vorm, waaraan neuronen moeten voldoen, wil men ze efferent noemen, is een gesimplificeerd concept. De vormen van neuronen maken immers deel uit van een continuüm. Ook fysiologische criteria om een cel efferent te noemen zijn niet te vinden. Het feit dat een

³⁵ Het is inmiddels duidelijk geworden, dat Lewy-lichaampjes ook voorkomen bij gezonde mensen. Zo meldde Lipkin (1959) bij 5% van gevallen van routine-autopse Lewy-lichaampjes te vinden. Alvord c.s. (1974) vonden bij patienten met ziekte van Parkinson geen Lewy-lichaampjes.

bepaald neuron, indien het gestimuleerd wordt, aanleiding geeft tot een motorische actie, kan niet gebruikt worden om cellen met een dergelijke vorm efferent te noemen. Dit zou een logische fout zijn, behorend tot de categorie van de 'petitio principii'. Zelfs indien het mogelijk was te komen tot een afspraak over een bepaalde vorm, dan zou deze afspraak er vermoedelijk aanleiding toe zijn om cellen en delen van het centrale zenuwstelsel, die nu beschouwd worden als onmisbare elementen van het extra-pyramidale systeem, daarvan uit te sluiten. Meyers noemde als voorbeeld de kleine multipolaire cellen van oliva inferior, globus pallidus, nucleus ruber, substantia nigra, putamen en nucleus caudatus. De term efferente mechanismen is zodoende slechts 'a verbal abstraction, without phenomenal counterpart' (p 645)

Het extra-pyramidale systeem wordt vervolgens omschreven per exclusionem, 'apart from the pyramidal tract', waarmee een dichotomie gesuggereerd is. Ook hier speelt het leggen van grenzen een rol. Aanvankelijk waren het slechts anatomische criteria, waarmee het pyramidale systeem omschreven werd. Al snel bleek, dat de cellen van Betz slechts in minder dan 5 procent het begin van de pyramidale banen vormden en dat er vele vormen van collateralen bestonden naar andere delen van het centrale zenuwstelsel, zodat het trekken van een grens op anatomische gronden onmogelijk werd. Al vroeg in de geschiedenis van het ontstaan van het concept werden fysiologische eigenschappen ingelijfd. Het pyramidale systeem zou de basis vormen van de willekeurige bewegingen en van de fijne, discrete, fasische bewegingen. Al zeer snel na de ontdekking van de fysiologische betekenis van de motorische cortex door Fritsch en Hitzig werd de zone van Rolando beschouwd als het centrum van de willekeurige bewegingen. De pyramidebaan had als enige en unieke functie het geleiden van de wilsimpulsen. Ook hier speelt een semantisch probleem. Het gebruik van de termen willekeurig en gewild, respectievelijk onwillekeurig en ongewild impliceert, dat op het gebied van de bewegingen er een herkenbaar verschil zou zijn. Een dergelijk verschil is nooit expliciet geformuleerd.

Beschadigingen van het pyramidale systeem maken 'willekeurig' bewegingen wel erg moeilijk, maar beschadigingen van andere delen van het centrale zenuwstelsel, zoals bijvoorbeeld het corpus restiforme, de vezels van de velden van Forel en bepaalde thalamische kernen leiden tot vergelijkbare bewegingsproblemen.

'In short, no operational experiment, physiologic or psychologc, has yet been devised by which questions concerning the ancient 'volitional-involitional' dichotomy can be satisfactorily settled' (p 635).

Ook dergelijke criteria zijn dus insufficient bij het aanleggen van een grens tussen beide besproken systemen.

Het criterium van de fijne fasische bewegingen is ook niet levensvatbaar. Het is immers experimenteel bewezen, dat lesies van bijvoorbeeld area 6 van Brodmann eveneens eupraxie onmogelijk maken.

Over de inhoud van de term extra-pyramidaal systeem bestaat ook geen eensgezindheid. Verschillende neuro-anatomen noemen naast een groep kernen, waarover geen verschil van mening bestaat, uiteenlopende delen van het centrale zenuwstelsel als behorend tot het genoemde systeem. Ook is gezocht naar fysiologische criteria voor het extra-pyramidale systeem.

Bij het omschrijven van de functies van het pyramidale en het extra-pyramidale systeem blijkt eveneens, dat men uitgaat van de impliciete veronderstelling, dat de beide systemen complementair aan elkaar zijn en elkaar qua functie dus wederzijds uitsluiten. Deze scheiding op functioneel gebied blijkt experimenteel echter onjuist te zijn. Het concept van het extra-pyramidale systeem was dan ook volgens Meyers niet te handhaven op wetenschappelijke gronden.

De vraag kon wel gesteld worden, in hoeverre het concept hanteerbaar is om klinisch mee te werken. Ook daarvoor was de auteur pessimistisch. Hij gaf de volgende argumenten:

1. Circumscripate lesies in bepaalde delen van het centrale zenuwstelsel worden door verschillende auteurs gerelateerd aan uitcienlopende vormen van hyperkinesie.
2. Er is onvoldoende klinisch-pathologisch bewijsmateriaal, waaruit zou blijken dat er een constante relatie tussen elke vorm van hyperkinesie en omschreven loci in het centrale zenuwstelsel is.
3. Het vinden van een lesie bij autopsie heeft geen duidelijk voorspelende waarde voor de vorm van dyskinesie tijdens het leven.

Het is dan ook volgens Meyers een post hoc fout, indien er aangenomen wordt, dat een gevonden lesie per se een voldoende verklaring geeft voor de klinische symptomen. Bovendien blijkt, indien men het klinisch-pathologische materiaal analyseert, dat er te veel nadruk gelegd is op de overeenkomsten in het materiaal, terwijl men de verschillen en de afwijkende gevallen veronachtzaamd heeft. Uit het een en ander trok Meyers de conclusie.

' . . . that the extrapyramidal concept is but a high order abstraction, referents for which are not demonstrable in the phenomenal world' (p. 649).

2 6 4 Samenvatting 1925-1953

Gezien het gebrek aan doorslaggevende argumenten tegen het bestaan van de van oudsher genoemde oorzaken voor de ziekte van Parkinson, zoals perifere traumata en emoties, was de neurologische gemeenschap

uiterst sceptisch over het mogelijk bestaan ervan. De gepostuleerde pathogenesen stierven in deze periode eveneens een zachte dood: men neigde ertoe de ziekte van Parkinson op te vatten als een abiotrofie, een vorm van vroegtijdige veroudering, een heredo-degeneratief proces.

Tot 1938 werd als grote lijn gezien, dat de ziekte van Parkinson geïdentificeerd werd met striatum-lesies (het pallidus-syndroom), terwijl de postencefalitische variant opgevat werd als gevolg van nigra-lesies. Daarin trad met de publicaties van Hassler (1938), Klauc (1940) en Greenfield en Bosanquet (1953) verandering op. Vanaf die tijd werd de nigra-hypothese van Trétiakoff (1919) meer algemeen geaccepteerd als 'de neuropathologische verklaring van de ziekte van Parkinson'.

Op het gebied van de therapie werd in deze periode de basis gelegd voor de hedendaagse pathogenetische opvattingen, gekoppeld aan de neurofarmacologische benadering, die met name mogelijk werd na de synthese van anticholinergica in het laboratorium.

2.7 *De ziekte van Parkinson als neurose*

Uit het literatuuroverzicht blijkt, dat de opvatting van Charcot, door velen overgenomen, waarbij de ziekte van Parkinson tot de neurosen gerekend werd, in de periode 1895-1925 steeds minder aanhangers vond.

Behalve het gegeven dat de ziekte van Parkinson als organisch-neurologische aandoening, een degeneratief ziektebeeld, gezien werd, speelde vermoedelijk mede een rol dat het niet gelukte om een positieve inhoud aan het neurosebegrip te geven.

Vanaf 1922 werden vanuit verschillende denkkaders pogingen ondernomen om de oorspronkelijke idee van Charcot te herformuleren, achtereenvolgens door de psychoanalyse (psychosomatiek) en de antropologische geneeskunde. Schrijvers uit deze richtingen zijn niet zuiver volgens categorieën in te delen, daar zij gebruik maakten van benaderingen uit beide richtingen. Onafhankelijk van de stroming wordt hier gekozen voor een chronologische bespreking.

De antropologisch geneeskundige benadering is bij uitstek een Nederlandse aangelegenheid gebleven, vooral ontstaan in de periode vanaf 1956 tot eind jaren zestig.

In 1922 meende Hauptmann, dat de ziekte van Parkinson geen primaire motorische stoornis was maar een stoornis van het gemoedsleven (bij Winnik en Bental, 1964).

Jelliffe (1933, 1940) maakte gebruik van de psychoanalytische methode en verklaarde de houding van de patient uit onbewuste drijfveren. In deze houding zou onverwerkte agressiviteit herkenbaar zijn, zowel de tremor als de voorovergebogen houding wijzen op woede.

en een daaraan gekoppelde chronische verdedigingshouding. De patient bevindt zich echter in een spanningsveld, waarbij deze woede niet geuit wordt, maar onderdrukt (Es/Ueber-Ich conflict). Via droomanalyse dacht Jelliffe aanwijzingen te vinden, dat de tremor een uitingsvorm van onderdrukt sadisme was. Behalve hermeneutisch hanteerde hij de psychoanalyse ook therapeutisch en hij meende daarmee resultaten bereikt te hebben.

Stengel (1935) hanteerde eveneens een psychoanalytisch kader. Hij identificeerde de Ik-functies met de cortex cerebri en de Es-drijfveren met de fylogenetisch oudere hersendelen. In de onwillekeurige bewegingen zou een door de organische afwijking van de hersenen ontremde doodsdrijf zich in de vorm van herhalingsdwang manifesteren. Het Ik tracht de bewegingen van ik-vreemd tot ik-nabij te maken, door deze onwillekeurige bewegingen op te nemen in geïntendeerde gedragspatronen.

Booth (1935) onderzocht 30 patienten met biografische interviews. Hij meende, dat alle patienten in hun jeugd onder grote druk geleefd hadden, door hen als onontkoombaar noodlot opgevat. Er was identificatie met een streng Ik-ideaal, waardoor op volwassen leeftijd een spanningsveld ontstaan was tussen de sterke impulsen van het driftleven en deze censor. Dankzij vitaliteit weten de patienten binnen dit neurotiserende spanningsveld lange tijd goed te functioneren, totdat tijdens de dalende levenslijn de weerstand afneemt en het parkinsonisme manifest wordt. Booth deelde de ziekte van Parkinson in bij de sclerosen volgens von Weizsacker, maar waarschuwde voor het daarmee samenhangende oordeel, dat het hier zou gaan om een noodlottig progressief proces, de arts diende de patient niet als anatoom tegemoet te treden maar als orthopeed. Booth vatte zijn standpunt samen met een verwijzing naar von Weizsacker:

'Die eigentliche Lebensgeschichte der Paralysis agitans Kranken findet ihren sinnvollen physiognomischen Ausdruck in der Symptomatologie des Leidens' (p. 80)

Booth (1948) voegde 36 gevallen toe aan zijn oorspronkelijke reeks, waarbij hij nu ook gebruik maakte van de Rorschach-test en handschrift-analyse. Zijn uitgangspunt was hier explicieter uitgesproken: niet het pathogenetische mechanisme in biologische zin, maar de persoonlijkheidsstructuur was beslissend voor het ontstaan van ziekte van Parkinson. Elementen van de persoonlijkheidsstructuur, die hij als predisponerend zag, waren een neiging tot agressief gedrag, de identificatie met de dominante ouder en het sociale conformisme. De relatie met het eerder geschetste spanningsveld tussen Es en Ueber-Ich volgt hier direct uit. Booth noemde diverse pathogenesen (eigenlijk psychogenesen) voor het ontstaan van de ziekte van Parkinson, alle leidend tot een evenwichtsverstoring van de balans.

- in conflict komen met grenzen van bereikbaar succes,
- conflicten tussen ambitie en sociaal conformisme,
- schuldgevoelens ten gevolge van agressieve daden.

Behalve op de relatie tussen premorbide persoonlijkheidsstructuur, luxerende momenten en manifest worden van symptomen wees Booth op de fysiognomische betekenis van de symptomen. Neiging tot actie in perioden van rust komt tot uiting in de tremor. Initiatieverlies zou een uiting van de angst om te falen zijn, terwijl rigiditeit de resultante zou zijn van het spanningsveld tussen sociale conformatie en agressie. Sociale aanpassing is af te lezen in het maskergelaat, salivatie zou een symptoom van onbewuste agressiviteit zijn. Hij benadrukte het gevaar van de demonologische ziekteopvatting met de patient als slachtoffer en waarin de ziekte zich onafhankelijk van de persoonlijkheid zou manifesteren. De ziekte van Parkinson zou voor een deel een probleem van functiewijziging zijn en niet alleen een structuurprobleem vormen.

Sands (1942) sprak van een 'masked personality' op basis van zijn klinische ervaringen. Deze gemaskerde persoonlijkheid, met een normale of verhoogde intelligentie, had de neiging zich gemakkelijk sociaal te conformeren, was agressief, succesvol en naar buiten toe kalm. Zelf ervoeren deze patienten echter een voortdurende spanning en ze stonden bloot aan grote zelfcontrole. Het constant onderdrukken van emotionele en instinctieve drijfveren noemde Sands de kern van het gemaskerd zijn. Hij trachtte ook een brug te slaan naar de neuropathologie. Constante onderdrukking van genoemde drijfveren zou leiden tot het ontstaan van nieuwe reflexbogen tussen cortex cerebri en diepere structuren, zoals basale kernen, thalamus en hypothalamus. Door aanhoudende fysiologische activiteit binnen deze structuren zou de degeneratieve verandering ontstaan. Als gevolg hiervan faalt de onderdrukking, de spankracht neemt af en de ziekteverschijnselen komen tot uiting. Dan is het proces niet meer reversibel en de degeneratie schrijdt voort, ondanks therapie.

Machover (1957) en Chafetz (1958) meenden, dat bepaalde persoonlijkheidselementen eerder een gevolg dan een oorzaak van de ziekte van Parkinson waren. Het lag voor hen voor het hand, dat een dergelijke chronische ziekte op den duur leidt tot veranderingen in gedrag en zelf-concept. (De effecten waren eerder somato-psychisch dan psychosomatisch.) Met de Rorschach-test vond Machover geen aanwijzingen voor het bestaan van een bepaald persoonlijkheidstype. De patienten scoorden wel hoog in afhankelijkheid, emotionele instabiliteit en passiviteit.

Ambrozi en Birkmayer (1958) hanteerden ook de Rorschach-test en meenden duidelijke verschillen te vinden tussen patienten met de ziekte van Parkinson (8) en met postencefalitisch parkinsonisme (15). De eerste groep had een lange reactietijd, afgenomen affectiviteit en neiging tot angstneurosen. De tweede groep vertoonde een versnelde reactietijd, versnelde associaties, er was een remming van emotionele uitdrukkingen-

vermogens en een angstig geremde stemming

De antropologische geneeskunde is binnen de geneeskunde een stroming met een eigen wijsgerige oriëntatie, waarin de vraag naar het wezen van de mens centraal staat. Deze richting profileerde zich naast en ten opzichte van de natuurwetenschappelijke geneeskunde. In de literatuur is er consensus over de belangrijkste representanten van deze richting, waarbij von Weizsacker en Buytendijk als eersten genoemd worden³⁶ (Ten Have, 1983, Dekkers, 1983, 1985, Kasamoentalib, 1983, Keppel Hesselink, 1983).

Auteurs die vanuit een antropologisch georiënteerde geneeskunde gedacht hebben over de ziekte van Parkinson, zijn Jacob (1955), Brautgam (1956) en de Nederlanders Lit (1956, 1968), Prick (1963, 1971), Korten (1970, 1984), Korten en Ketterings (1972). Centraal in deze beschouwingen staat de patient zelf en zijn levenswereld, waarbinnen pathografie en biografie zich situeren. Als representanten van deze richting zullen alleen de Nederlandse auteurs besproken worden.

Lits dissertatie uit 1956, met Van den Horst als promotor, droeg als titel 'Extrapyramidaal syndroom of situatief gedrag'. In het voorwoord sprak Van der Horst als overtuiging uit, dat de ziekte van Parkinson een ziekte was met een anatomisch substraat en een specifieke psychogenese, een in verhouding tot Lits betoog zeer simpele opvatting.

In de inleiding merkte Lit op, dat bij een kritisch onderzoek van de anatomische en fysiologische literatuur over de ziekte van Parkinson vele tegenstrijdigheden opvallen. Hij meende, dat er gegronde twijfel mogelijk was aan de gepostuleerde causale relatie tussen het morfologische letsel en het ziektebeeld. De lokalisatiehypothese zou onvoldoende zijn om het gedrag van de patienten te verklaren. Lit steunde daarby onder meer op de resultaten van Hallervorden (1935) en Stern (1936) waaruit bleek dat lesies van de substantia nigra niet zonder meer tot parkinsonsymptomen aanleiding hoefden te geven, terwijl bij sommige parkinsonpatienten geen of weinig lesies in dit gebied beschreven waren en wel lesies in andere delen van het centrale zenuwstelsel. Daarnaast meende Lit te moeten twijfelen aan de mogelijkheid een symptoom als kinesia paradoxa uitsluitend te verklaren vanuit het anatomisch substraat. Hij wees vervolgens op de eenzijdigheid en dus tekortkoming van de neuropathologische (somatopsychische) en de psychosomatische verklaringen van het syndroom.

Lit verrichtte onderzoek bij 50 patienten met parkinsonisme. Uit biografisch onderzoek bleek, dat het mogelijk was een profiel te schetsen met de volgende kenmerken: angstvallige aanpassing, passief en afhankelijk, blijvend streven naar kinderlijke geborgenheid, innerlijk voortdu-

³⁶ Verwey (1984) heeft de specifiek wijsgerige, theologische en wetenschappelijke context van deze richting geëxpliciteerd.

rend angstig en onzeker, onderdrukking van emotionaliteit, agressiviteit en impulsiviteit, naar buiten toe gereserveerd, onontwikkelde sexualiteit, sterke gewetensfunctie, altruïstisch, grote werkinzet, verlies van spankracht en vitaliteit

Op enkele details na kon Lit de bevindingen van Booth (1935, 1948) en Sands (1942) onderschrijven. De premorbide persoonlijkheidsstructuur noemde hij met Janets term psychastheen.

In het verloop van de ziekte gaan de patienten hun klachten anders verbaliseren. Aanvankelijk identificeren ze zich met de eigen klachten, 'ik ben ziek', terwijl er later een distantiering optreedt, 'mijn lichaam is ziek'. De patienten neigen er steeds meer toe zich tegenover het eigen lichaam te stellen, het te objectiveren en de symptomen zakelijk te registreren (zie bijvoorbeeld de zelfbeschrijving van een arts met de ziekte van Parkinson bij Beringer, 1948). De patienten staan anders in hun leefwereld, meer als 'corps-object', dan als 'corps-subject' (Merleau-Ponty). De wereld houdt voor hen dan ook niet meer een vanzelfsprekende uitnodiging tot participatie in maar een bedreiging. Ook aan de hand van de Rorschach-testresultaten toonde Lit dit verlies van het 'Aufforderungscharacter' van de wereld aan. Distantie van omgeving en distantie van eigen lichaam treden samen op.³⁷ Lit sloot aan bij Buytendijk (1948), die stelde dat elke beweging niet alleen via de noodzakelijke voorwaarde van het anatomo-fysiologische apparaat begrepen kan worden, maar tevens dient opgevat te worden als een onderdeel van een zich-gedragend organisme, dat een zinvolle relatie met zijn leefwereld onderhoudt.

Elk bewegen is een zich-bewegen in een betekenisvolle situatie. Juist bij het bestuderen van de beweging van de parkinsonpatient valt het plaatshebben van deze motoriek binnen een bepaalde situatie extreem in het oog. Hoe meer hij reflecteert over het bewegen des te onvrijer de beweging. Bij het totaal vergeten van het eigen lichaam, het opgaan in de thematiek van het gegevene, waarbij de dwang tot zelf-objectivering afwezig is, gaat de patient aan zijn motorische gebondenheid voorbij en kan zich soms geheel vrijelijk bewegen (kinesia paradoxa). In de literatuur zijn vele voorbeelden te vinden van de invloed van situaties op de intensiteit van de symptomen. Als voorbeeld hiervan citeerde Lit een patient: 'Als ik mezelf vergeet, ben ik gewoon. Dan merk ik nergens wat van. Maar zodra ik me realiseer, dat ik ziek ben, loop ik als een oud mannetje' (p. 184). Tremor en rigiditeit worden in intensiteit versterkt, indien de patient beseft dat anderen naar hem kijken of zouden kunnen kijken. Ook later illustreerde Lit (1968) met patientenmateriaal zijn stelling, dat de ziekte van Parkinson zo vervlochten is met persoon,

³⁷ Een patient die ik zelf eens sprak drukte zijn beleven als volgt uit: 'het is alsof je tussen twee muren ingemetseld staat met een kijkgaatje op de wereld.'

biografie en luxerende factoren, dat er slechts relatieve waarde gehecht dient te worden aan de anatomische lesies

Prick (1963, 1971) stond sterk onder de invloed van Buytendijk. Op basis van Buytendijks *Prolegomena van een antropologische fysiologie* (1965) trachtte Prick (1971) onder meer een antropologische neurofysiologie te ontwerpen. Deze zou een overkoepeling vormen van uitkomsten van natuur- en geesteswetenschappelijk onderzoek. Pricks visie kan als volgt onder woorden gebracht worden. De mens kan begrepen worden als zingevende existentie, die zelf in zijn milieu betekenissen verleent. Deze betekenissen zijn verankerd in zijn constitutie, individuele historiciteit, gemoedstoestand, voorpersoonlijke strevingen en de situatie waarin hij zich bevindt. Het zenuwstelsel is direct bij de wijze van zijn betrokken, organiseert 'zichzelf' op een voor ons volstrekt onvoorstelbare wijze, zodat de nervale organisatie correspondeert met de pathische existentie van het subject. Met 'Ieder mens maakt immers in feite zijn eigen functionele zenuwstelsel' (p. 373) sprak Prick als overtuiging uit, dat een bepaalde zijnswijze gestalte verkrijgt in een bepaalde functionele staat van het zenuwstelsel. Prick (1963) meende, dat de ziekte van Parkinson door de samenwerking van endogene (erfelijke) en exogene (sociaal-culturele) factoren ontstaat.

Deze laatste groep factoren bepaalt niet alleen de wijze waarop de persoonlijkheid zich vormt, de psychogenese, maar tevens de wijze waarop het lichaam en in het bijzonder het zenuwstelsel zich qua structuur en functie formeert, de fysiogenese. Op deze wijze kunnen factoren vanuit het ouderlijk milieu, bijvoorbeeld de eis zich te beheersen, zich incarneren in de lichamelijke van de preparkinsonpersoonlijkheid. Het ouderlijk milieu van patiënten met de ziekte van Parkinson was volgens Prick inderdaad nogal rationaliserend. Wat betreft uitingen van emotionaliteit, spontaneïteit en vitale motoriek was het arm. Als gevolg van deze 'code' ontstaat bij de patient op een bepaald moment een deficiente somatomotoriek, met een onderontwikkeld gemoedsleven en met een versterkte rationaliteit. Deze harmonieverstoring resulteert in een onvoldoende aanpassing aan situaties, die emotioneel beladen zijn, met als gevolg stress. Aanvankelijk uitte deze emoties zich als voorbijgaande desorganisaties van de lichamelijke. Bij chronische stress echter, ebt de emotie niet voldoende weg en kan aanleiding zijn tot een definitieve dysregulatie van het neuro-endocrien, dat, in oorsprong genetisch gepredisponerd, toch al deficient functioneerde.

Korten en Kettingers (1972) (ook Korten, 1970, 1984) noemden de ziekte van Parkinson een uitsluitend menselijke ziekte, waarbij specifiek menselijke factoren bij het totstandkomen een rol spelen.

De vraag die de auteurs stelden was, in hoeverre het gedrag van de ziekte van Parkinson-patient gezien kon worden als afspiegeling van de

typische menselijke problematiek op het voorpersoonlijke vlak van de lichamelijke subjectiviteit. De menselijke lichamelijkheid werd door hen als meer dan de som der natuurwetenschappelijk verstaanbare delen geduid: het is een verschijningsvorm van het subject, 'le corps-sujet', dat in zinvolle, voorbewuste dialectische relatie met de wereld rondom hem leeft.

Uit onderzoek met 80 patienten met de ziekte van Parkinson bleek, dat de premorbide karaktertrekken vaak gekarakteriseerd konden worden met dwangmatige voorkomendheid, bekeefdheid, betrouwbaarheid, plichtsbefef, nauwgezetheid, perfectionisme, conservatisme, vasthoudendheid en eigenzinnigheid. Bovendien hadden vele patienten doorgaans gevoelens van innerlijke onzekerheid en zochten sterk naar geborgenheid. De sexualiteit zou onrijp zijn en de libido zou gefixeerd zijn in het anale stadium, onder andere gezien de nauwgezetheid en de stenische affectcontrole. Hun levenshouding werd gekenmerkt door voorzichtige en angstvallige sociale aanpassing, er waren psychasthene karaktertrekken.

De auteurs hechtten een groot belang aan de wisseling in intensiteit van de symptomen. Zo kon de hypokinesie vrijwel volledig verdwijnen in situaties met warme, steunende contacten, bij sterke levensbedreigingen en in situaties van woedeuitbarstingen. In de kinesiä paradoxa komt deze situatieve wisseling het beste tot uitdrukking. Uit dit alles zou blijken dat het syndroom niet organisch-causaal gedetermineerd is. Korten (1984) vatte dit als volgt samen:

'De mens thematiseert op zijn eigen wijze op de voorliggende biochemisch fysiologische gegevens door in de situatieve ontmoeting deze herscheppend te ordenen en tot een zinvol gedragscorrelaat te constitueren' (p. 141)

De hypokinesie, de rigiditeit en de tremor zijn vormen van gedrag die demonstreren op welke wijze de dialectische relatie tussen de patient en de wereld zich voltrekt. In de hypokinesie heeft de patient zich totaal op zijn eigen subjectpool teruggetrokken, in de rigiditeit treedt hij de wereld in weerstand tegemoet, in de tremor komt zijn existenciele angst naar voren. Dit maakt duidelijk, waarom na stereotactische operatie soms de rigiditeit vermindert doch de akinesie toeneemt. Door de ingreep wordt de persoon de basis voor een bepaald gedragspatroon ontnomen. Er blijft dan niets anders over dan een versterking van de passieve afweer, in de vorm van de hypokinesie.

Bij de parkinsonpatient zullen weerstandverzwakkende factoren, zoals emotionele traumata en verminderde vitaliteit ten tijde van de dalende levenslijn, tot uiting komen in de beschreven motoriek, waarbij structuur en functieveranderingen van het zenuwstelsel als een speciale basisvoorwaarde voor het tot uiting komen van de ziekte dienen, als een 'somatisches Entgegenkommen'.

De anticholinergische therapie, tot 1946 bestaande uit plantaardige extracten en later uit synthetische analoge, verkreeg pas vanaf het midden van de jaren veertig een theoretische basis (Feldberg, 1945). Langzaam ontstond meer inzicht in de centrale neurotransmitterstofwisseling en de daarmee in verband staande pathogenese van de ziekte van Parkinson. Deze periode werd omschreven als 'the brain-dopamine story' (Hornykiewicz, 1976)

Een belangrijke factor tijdens deze periode was de stormachtige ontwikkeling van de psychofarmacologie, die vanaf het einde der jaren vijftig plaatsvond. Dit tijdperk werd ingeluid door Weber (1954), die de aandacht vestigde op de bijzondere eigenschappen van reserpine als psychofarmakon. De introductie van chloorpromazine in de kliniek door Delay en Deniker in 1961 had directe betekenis voor het onderzoek betreffende de ziekte van Parkinson. Deze onderzoekers vestigden er de aandacht op, dat alle omkeerbare psychomotorische, neurologische en vegetatieve symptomen, ontstaan door gebruik van neuroleptica, in 1917 al beschreven waren in de klassieke publikatie van Von Economo.

Ook uit dierenexperimenten kwam steun voor deze visie. Het was bekend dat muizen met een reserpinevergiftiging opvallend motorisch gedrag vertoonden. De dieren werden immobiel en toonden een sterke thoracale lordose zonder tekenen van parase. Deze houding werd gezien als een analoog van de anteroflexieve houding van de patient met de ziekte van Parkinson (Duvoisin, 1976)

De researchgroep van Carlsson vond in 1957, dat dit motorisch geremde gedrag opgeheven kon worden door injecties met L-Dopa, precursor van dopamine, terwijl 5HTP geen effect scoorde (Carlsson c.s., 1957). In deze eerste publikatie wezen Carlsson en medewerkers er nog niet op dat er zowel gedragsmatig als biochemisch een analogie zou kunnen bestaan met de ziekte van Parkinson. Dit kwam wel naar voren in de publikatie uit 1958. Carlsson c.s. identificeerden dopamine in de basale kernen en vonden dat de concentratie hier aanzienlijk hoger was dan in andere delen van de hersenen (Carlsson c.s., 1958). De auteurs gaven aan, dat reserpine een dopamine-depletie in het corpus striatum teweeg kon brengen, vergelijkbaar met de ziekte van Parkinson en dat deze stof bovendien effectief bleek te zijn bij choreatische syndromen.

Hiermee ontstond een farmacologische basis voor de indeling van de extra-pyramidale aandoeningen in een hypokinetisch-rigide en een hyperkinetisch-dystone groep. Reeds in 1913 was door Guggenheim in Zwitserland de structuur van dopamine bepaald. Hij toonde eveneens aan dat de normale excretie via de nieren verliep.

In 1959 onderzochten Hornykiewicz en medewerkers de concentratie van dopamine en adrenaline in de hersenen van patienten met de

ziekte van Parkinson en ze vergeleken de bevindingen met de concentratie van deze neurotransmitters in een controlegroep. Het bleek, dat er bij patienten met de ziekte van Parkinson een duidelijke deficientie van dopamine in de basale ganglia was, vooral in nucleus caudatus, putamen, substantia nigra en globus pallidus. Daarmee gepaard ging een concentratieafname van enzymen, die betrokken waren bij de synthese van dopamine, zoals tyrosine-hydroxylase en -carboxylase, en eveneens van metabolieten van L-Dopa, zoals homovanillinezuur. Deze biochemische afwijkingen manifesteerden zich vooral in de zone compacta van de substantia nigra (Ehringer en Hornykiewicz, 1960). Ook het uitscheidingspatroon van dopamine in de urine bleek significant verminderd te zijn, waarbij vooral een afname gevonden werd bij de postencefalitische en de atherosclerotische vorm (Barbeau c.s. 1961).

Aangezien de dopaminedeficientie een constante bevinding leek te zijn, ontstonden in 1961 de eerste twee klinische experimenten met L-Dopa. Onafhankelijk van elkaar publiceerde de groep van Birkmayer uit Wenen en de groep van Barbeau uit Montreal het eerste evaluatieve onderzoek.

Birkmayer en Hornykiewicz (1961) zagen in de rigiditeit, de tremor en de akinesie de drie cardinale symptomen bij de ziekte van Parkinson. Terwijl de rigiditeit en de tremor tot op zekere hoogte therapeutisch te benaderen waren met de bestaande atropine-alkaloiden, was de akinesie nog een therapeutisch probleem. Er werd een groep van 20 patienten, waarvan zowel postencefalitische, idiopathische als arteriosclerotische parkinsonisten deel uitmaakten, behandeld met intraveneuze injecties van 50, 100 of 150 mg L-Dopa. De hoogste dosering sorteerde het duidelijkste effect. De atherosclerotische parkinsonisten waren relatief ongevoelig. Het bleek, dat de anti-akinetische werking maximaal was na twee tot drie uur en langzaam verminderde in een periode van 24 uur. Vooraf behandelen met een MAO-remmer (Marplan) maakte het effect langduriger.

Barbeau c.s. (1961) onderzochten achtereenvolgens het effect van een MAO-remmer, een decarboxylase-remmer, L-Dopa en combinaties. Het eerste deelonderzoek omvatte 23 patienten. In een dubbelblind-opzet werd vastgelegd, dat 10 mg tranylcypromine, drie maal daags ingenomen, met als parameters rigiditeit en tremor, een verbetering van 40% teweeg bracht. Aldomet, gedoseerd in 250 mg drie maal daags werd onderzocht bij drie patienten. Het bleek vrijwel geen effect op de rigiditeit te hebben, terwijl de tremor toenam. L-Dopa (per os 100 en 200 mg) werd geevalueerd via klinisch onderzoek, waarbij rigiditeit en tremor gescoord werden. Er zou (bij een onbekende hoeveelheid patienten) een verbetering van rond de 50% verkregen zijn. Gedurende een langere tijd werd L-Dopa gegeven aan twee patienten. Vooral de rigiditeit zou duidelijk afgenomen zijn.

De beide onderzoeken zouden momenteel niet kunnen voldoen aan de eisen voor goed wetenschappelijk evaluatief onderzoek. In de periode tot 1967 werden er eveneens door anderen zowel de parenterale als de orale therapie met L-Dopa geevalueerd. De resultaten waren echter niet bemoedigend. Meestal was er slechts een kortdurend, voorbijgaand effect. Het zou tot 1967 duren, voordat duidelijk werd, dat de dosering van L-Dopa veel te laag was geweest om werkelijk effect te sorteren.

Op experimenteel vlak waren er ook ontwikkelingen. In 1964 hadden Andén en medewerkers melding gemaakt van het bestaan van nigrostriatale neuronen, die aangetoond werden met behulp van de Falck-Hillarp histochemische fluorescentiemethode. Later werd meer bewijs voor het bestaan van deze neuronen gegeven (Andén *et al.*, 1964, 1965).

Poirrier toonde in 1965 aan, dat een lesie, aangebracht in de substantia nigra een éézijdige dopaminedepletie veroorzaakte in het ipsilaterale striatum (Poirrier, 1965).

Cotzias *et al.* (1967) onderzochten bij 17 patiënten met de ziekte van Parkinson en 3 gezonde controles, het effect van DLdopa.³⁸ Er werd een hoeveelheid capsules gegeven, die gedurende de gehele kuur constant bleef, met een opklimmende dosis werkzame stof (lactose als placebo). De effectieve dosering bleek per patiënt variabel en lag tussen de 3 en 16 g per dag. Terwijl in lagere doseringen de rigiditeit al afnam, moest men hoger doseren om ook de tremor te doen afnemen. Van de patiënten toonden er 8 complete of gedeeltelijke afname van de symptomen van de ziekte van Parkinson. Bij deze hoge doseringen ontstonden echter vooral hematopoetische bijwerkingen in de vorm van voorbijgaande leucocytopenie. De vervolgperiode strekte zich over bijna een jaar uit. Sinds deze publikatie ontstonden er vele evaluatieve onderzoeken naar het nut van de L-Dopa therapie. Hierbij waren ook placebo-gecontroleerde en dubbel-blindexperimenten. In het algemeen bleek, dat 5% van de patiënten geheel symptomenvrij werd met de L-Dopa therapie, terwijl ruim 60% verbeteringen vertoonde in vergelijking met de oude anti-cholinergische therapie. Zowel op klinisch als experimenteel gebied consolideerde de opvatting zich, dat de ziekte van Parkinson een gevolg is van de dopamine-deficiëntie in delen van het extrapyramidale systeem.

Hornykiewicz (1976) beschouwde deze ontwikkelingen, waarbij een causaal verband aangetoond was tussen het dopamine-gehalte in bepaalde delen van het centrale zenuwstelsel en de symptomen van de ziekte van Parkinson van historische betekenis en merkte hierover op

³⁸ In verband met de hoge kosten van de linksdraaiende isomeer werd voor een racemisch mengsel gekozen.

'All the above observations permit the conclusion that deficiency of striatal DA represents a neuro-chemical alteration characteristic for Parkinson's disease. Although most of this work is of recent date, already it can be regarded as representing part of the historical aspects of the development of our concept (de dopamine-hypothese) of Parkinson's disease' (p. 3)

Er waren echter ook auteurs die minder enthousiast waren over de aangenomen monocausale relatie. Zo postuleerde Barbeau al in 1962, dat er een dynamisch equilibrium tussen dopaminerge en cholinerge invloeden binnen het extra-pyramidale systeem zou zijn (Barbeau, 1962). Barbeau (1976) merkte later op:

'One of the greatest misconceptions that has plagued research in Parkinson's disease, is the assumption that because a dopamine deficiency had been demonstrated in the brains of patients and that some of the symptoms were corrected by levo-dopa therapy, it could therefore be concluded that the defect in dopamine metabolism was causal' (p. 281)

Hornykiewicz had in het begin van zijn artikel opgemerkt, dat een van de vroeger gemaakte fouten was, dat men dacht dat de ziekte van Parkinson primair zou berusten op afwijkingen in het cholinerge systeem, daar anti-cholinerge medicatie effectief bleek. De neurotransmitter-hypothese kan opgevat worden als theoretisch verwant aan de neuropathologische benadering. Binnen de neuropathologie tracht men te komen tot de lokalisatie van de ruimtelijk-gestructureerde lesie, binnen de neurofarmacologie tracht men te komen tot het lokaliseren van de biochemisch bepaalde lesie. Het concept 'biochemische lesie' komt bijvoorbeeld bij Marsden (1982) tot uitdrukking, als hij spreekt over de ziekte van Parkinson als een 'neuromelanin disease'.

De neurofarmacologie biedt anno 1986 de meeste vooruitzichten om te komen tot een beter begrip van de pathogenese, alsmede voor de ontwikkeling van adequate therapieën.

INLEIDING BIJ DE VERANDERDE INZICHTEN ROND DE ZIEKTE VAN PARKINSON

In dit gedeelte wordt geanalyseerd op welke wijzen in de periode 1817-1961 over de ziekte van Parkinson gedacht werd. Allereerst zullen de interpretatieve aspecten beschreven worden, waarbij getracht wordt om de vragen naar het waardóór (etiologische en pathogenetische aspecten) en wáár (lokalisatorische en neuropathologische aspecten) te beantwoorden. Vervolgens zal nader worden ingegaan op de beschrijving van het ziektebeeld: de symptomatologie, de differentiële diagnose en de definitie.

3.1.1. *Etiologie*

Voor een grote groep ziekten, zoals de infectieziekten, meent men dat het kennen van de oorzaak een directe mogelijkheid biedt om de ziekte eenduidig te definiëren. In de definitie van dergelijke ziekten speelt de oorzaak dan ook een hoofdrol. Door het vaststellen van de oorzaak, in casu de verwekker, kan de nosologische eenheid van diverse, qua symptomen soms op elkaar gelijkende ziekten, zeker gesteld worden. Dit biedt de mogelijkheid heldere demarcatiecriteria voor de diverse ziekten op te stellen, waarbij het soortbegrip uit de biologie de graadmeter is. Zo definiëren Robbins en Cotran (1979) tuberculose bijvoorbeeld als

'Tuberculosis is an acute or chronic communicable disease caused by *M. tuberculosis* which primarily involves the lung, but may affect any organ or tissue in the body' (p 396)

Voor deze definitie maakt het geen verschil of de ziekte acuut of chronisch in haar verloop is, of hoe zij ruimtelijk gedistribueerd is, alleen de aard van de veroorzaker is bepalend. Vandaar dat classificatie van infectieziekten zich laat begrijpen als een van de taxonomie van micro-organismen afgeleid indelingssysteem

Er zijn echter auteurs die in twijfel trekken of het inderdaad mogelijk is, definities van ziekten te concipieren door alleen het specificeren van 'de' oorzaak. Wulff (1984) noemt als voorbeeld van het probleem van de monocausale definitie de pneumococmeningitis, die zich ontwikkelt bij een patient met een splenectomie in de voorgeschiedenis. De pneumococ is hier voor de ontwikkeling van de meningitis noch een noodzakelijke, noch een voldoende oorzaak.

De opvatting dat het identificeren van een oorzaak een *conditio sine qua non* is voor het eenduidig definiëren van een ziekte, leefde ook bij

vroege auteurs. Zo noemt King (1975) als voorbeeld Boerhaave, die de 'oorzaak' bijna als synoniem opvatte van de ziekte zelf ' . . . est fere eadem res ipsi integro morbo' (King, 1975, p. 106). Voor Haller was 'de' oorzaak geheel synoniem met de ziekte zelf (King, 1978)

Ook Parkinson heeft zich over de vraag naar de uiteindelijke oorzaak, 'the proximate cause', van de door hem beschreven ziekte gebogen. Deze directe oorzaak zou gelegen zijn in de medulla spinalis et oblongata. Voor Parkinson was het blijkbaar evident dat de oorzaak lokaliseerbaar was. Dit werd niet beargumenteerd. De ruimtelijke situering van de oorzaak werd door hem aannemelijk gemaakt door te wijzen op het verspreidingspatroon van de symptomen in het lichaam. Hieruit blijkt dat reeds bij Parkinson het neuropathologische lokaliseringsdenken vanzelfsprekend was. Dit uitgangspunt, door hem ook expliciet in zijn voorwoord en afsluitende opmerkingen uitgesproken, is eveneens herkenbaar in de wijze waarop de auteur de soorten oorzaken groepeerde. Terwijl de uiteindelijke oorzaak, 'the proximate cause' in de medulla oblongata ligt, zijn er ook indirecte oorzaken, zoals traumata, ontstekingen en bloedingen, die leiden tot lesies in dit gedeelte van het centrale zenuwstelsel en indirect (causaal) verantwoordelijk zijn voor het optreden van de ziekte van Parkinson. Ook reuma werd onder de indirecte oorzaken genoemd. Dat neemt niet weg dat Parkinson ook hier meende dat deze oorzaak te herleiden moest zijn tot een verandering in het neurale substraat. De aandoening, die perifeer in een extremitet begint, zou via een opstijgende ontsteking van de zenuwen het pathologische proces in het ruggemerg veroorzaken. Parkinson was zich echter terdege bewust van het hypothetische karakter van zijn ideeën. Het is daarmee in overeenstemming dat in de definitie die hij van de ziekte van Parkinson gaf, alleen symptomen genoemd worden en geen oorzaken. Op dit punt neemt Parkinson geen uitzonderingspositie in. In de eerste helft van de negentiende eeuw werd algemeen vrijwel geen aandacht besteed aan de etiologie van de ziekte van Parkinson. Men merkte op dat de oorzaak onbekend was of men deed in het geheel geen uitspraak.

In de tweede helft van de vorige eeuw kwamen in de literatuur vaak verwijzingen voor naar emoties, vochtige koude, verhoudheden, (perifeere) traumata en reumatische aandoeningen als oorzaken. Andere oorzaken, zoals ziekten die met hoge koorts gepaard gingen, metaalvergiftigingen, luetische infecten, seksuele excessen, surmenage, en dergelijke werden incidenteel genoemd.

Charcot en Vulpian (1861^a; 1861^b, 1862) vatten de oorzaken in de artikelenserie in de *Gazette Hebdomadaire* samen in twee groepen: vocht en koude enerzijds en zenuwschokken ten gevolge van heftige emoties anderzijds. Aan de hand van verscheidene casus (waarbij uit de beschrijving niet eenvoudig op te maken is of het hier inderdaad om

gevallen van de ziekte van Parkinson ging) werden de genoemde oorzaken aannemelijk gemaakt. Andere oorzaken, zoals reumatische aandoeningen werden minder waarschijnlijk gevonden. Zij meenden dat het zeer moeilijk was om een definitie van de ziekte van Parkinson te formuleren waarin etiologische momenten een rol speelden.

In 1868 verklaarde Charcot het ontstaan van de ziekte van Parkinson in sommige gevallen door verwijzing naar (perifere) traumata, die via een neuritis ascendens werkzaam geweest zouden zijn. Toch meende hij dat in het merendeel van de gevallen de oorzaak onbekend was en zou blijven.

Naast de veelgehoorde inductieve bewijstrant, waarmee men via casuïstiek uitspraken trachtte te onderbouwen van algemene aard over de etiologische betekenis van vocht en koude, emoties en traumata, vindt men in de literatuur ook een soort literaire analogieën. Behalve op de plotselinge schrik en het trillen, dat daarop volgde, wees men op de fysiognomische betekenis van diverse symptomen van de ziekte van Parkinson. De ziekte van Parkinson werd wel een neurose van 'gestolde schrik' genoemd. Het maskergelaat werd geduid als een langdurige expressie van angst, de rigiditeit sloot aan bij de alledaagse beleving dat iemand verstijft van schrik. Deze voorwetenschappelijke waarnemingen en intuïties hebben, naast de ex cathedra uitspraken van autoriteiten (Charcot), vermoedelijk gedurende lange tijd de idee ondersteund, dat de ziekte van Parkinson een neurose ten gevolge van een emotioneel trauma zou zijn. Pas vanaf het begin van deze eeuw ontstond langzaam het besef dat de veel gehanteerde 'bewijsvoering' op grond van casuïstiek weinig zeggend was en de interpretatie naar algemeen geformuleerde oorzaken dubieus.

De discussie over de oorzaken van de ziekte van Parkinson onderging in de jaren twintig van deze eeuw een verandering waar tot dan toe de discussie over mogelijke etiologische factoren praktisch non-existent was geweest, zien we vanaf dit tijdvak een belangstelling ontstaan voor plausibel klinkende redeneringen en voor onderzoek bij groepen patiënten.

Vanaf het Franse neurologencongres met internationale signatuur te Parijs in 1921, werden argumenten pro en contra bepaalde etiologische factoren anders onderbouwd. Er werden redenen genoemd, waarom het zinvol was bepaalde factoren als etiologisch te bestempelen of te verwerpen. Zo noemde Souques bijvoorbeeld drie redenen waarom emoties geen oorzakelijke rol zouden spelen. Langzaam ontstonden benaderingen van de vraag naar de etiologische factoren met behulp van onderzoek, dat wij nu als retrospectief zouden aanduiden. Roussy en Cornil (1921) maakten op het genoemde congres als eersten melding van een dergelijk soort onderzoek met betrekking tot emoties. Patrick en Levy (1922) pasten eenzelfde benadering toe in verband met perifere

traumata als oorzakelijke factoren

Samenvattend in de 19e en de eerste decennia van de 20e eeuw geloofde men te kunnen volstaan met casuïstiek als product van een ideografische benadering. Sedert de jaren twintig van deze eeuw zien we dan in de beantwoording van de oorzakelijkheidsvraag hoe het zwaartepunt komt te liggen bij het nomothetische wetenschapsideaal.

Eveneens in 1921 verdedigde Souques de opvatting dat de ziekte van Parkinson niet als ziekte-eenheid opgevat kan worden, maar in wezen een syndroom vormt, waarbij diverse oorzaken verantwoordelijk zijn voor het tot dan onder de naam 'paralysis agitans' samengevatte symptomencomplex. Niet de aard van de oorzakelijke factoren is van belang, maar de lokalisatie van de lesie. Deze visie was voor 1911 bij een enkeling te vernemen, maar werd pas na 1921 gemeengoed (Foix en Nicolesco, 1925). Voor het inburgeren van de syndroomopvatting is minstens één belangrijke reden te noemen, namelijk de ontdekking en beschrijving van het postencefalitisch parkinsonisme. De publicatie van Von Economo (1917) en de snelle acceptatie van de encefalitis lethargica als oorzaak van de genoemde vorm van parkinsonisme droeg zodoende bij tot het afsplitsen van vormen van parkinsonisme uit de idiopathische groep. Tot 1929 bestonden naast elkaar de idiopathische en de postencefalitische vorm. Toen ponceerde Critchley (1929) de stelling dat er nog een derde vorm zou zijn, namelijk het arteriosclerotische parkinsonisme.³⁹ Deze vorm werd door Critchley (1929, 1981) identiek geacht met de 'état lacunaire' (Marie) en met de 'arteriosklerotische Muskelstarre' (Forster). De idee, dat atherosclerotische lesies verantwoordelijk waren voor het ontstaan van de ziekte van Parkinson is echter al in de vorige eeuw gelanceerd (bijvoorbeeld Gordinier, 1889, Ketscher, 1892, zie p. 67). De indeling in een idiopathische, een postencefalitische en een atherosclerotische vorm, is in vele leerboeken opgenomen (bijvoorbeeld Houston Merritt, 1979, Walton, 1981).

In de loop van de tijd werden er ook andere vormen van parkinsonisme uit de oorspronkelijke idiopathische groep afgesplitst. In verband met de vermoede etiologie onderscheidt men vormen ten gevolge van intoxicaties (koolstofdissulfide, koolmonoxyde, lithium, kwik, reserpine, alfa-methyldopa, fenothiazinen, butyrofenonen, cyaniden), hypocalciemie, compressie van het mesencefalon door ruimte innemende processen, diverse vormen van trauma capitis, dementia pugilistica en contusio cerebri, diverse leukodystrofieën, encefalopathie

³⁹ De term arteriosclerosis stamt van Lobstein (1829) en werd traditioneel gebruikt om er verharding en verdikking van de artenewand mee aan te geven. Hoewel deze term drie verschillende morfologische varianten omvat (atherosclerosis, Monckebergs sclerosis en arteriosclerosis) wordt hier verder gesproken van atherosclerosis, zijnde die vorm die in de literatuur het meest genoemd wordt.

van Binswanger, diverse infecties (encefalitis lethargica, Coxsackie B virus, Herpes zoster, Leptospirosis, lues, malaria, typhus, poliomyelitis) Enkele van deze symptomatische vormen zijn zeer zeldzaam en in bepaalde gevallen kan getwijfeld worden aan het bestaan ervan

Na de jaren twintig jaren van deze eeuw ontstond met betrekking tot de idiopathische vorm een soort etiologisch nihilisme Dit was mogelijk een gevolg van het algemeen accepteren van het begrip idiopathisch Steeds meer auteurs spraken zich uit tegen de klassieke oorzaken Hiervoor werd echter in het algemeen geen argumentatie gegeven Slechts enkelen zagen in dat men de van oudsher genoemde oorzaken niet definitief kon verwerpen, zolang er geen beter alternatief aangegeven kon worden Over het algemeen bestond de neiging om, indien de relatie tussen etiologie, pathogenese en de neuropathologie onvoldoende inzichtelijk was, de eerder gepostuleerde oorzaken te verwerpen Schwab en England (1968) stellen dat emotie als oorzakelijke factor moeilijk neuropathologisch te bewijzen is Hun argument is, dat het bijna onmogelijk is voor te stellen hoe lesies als bilaterale atrofie van de substantia nigra kunnen ontstaan enkele uren na een emotioneel trauma Een dergelijk argument, steunend op de onbegrijpelijkheid van ontstaan, heeft echter weinig bewijskracht Om de causale betekenis van emoties voor het ontstaan van de ziekte van Parkinson aannemelijk te maken, is in elk geval méér nodig dan een beroep op 'begrijpelijkheid' Zoals de zaken er nu voorstaan moeten we zeggen dat deze causale hypothese evenals toen ook nu bewezen noch weerlegd is

Waarom de belangstelling voor de diverse etiologische factoren bij de ziekte van Parkinson afnam, valt niet met zekerheid te zeggen We kunnen in elk geval vaststellen dat deze afname in de tijd samenvalt met het proces van de consolidatie van het organisch-neurologische concept, dat wil zeggen die positie, waarbij de lokalisatie van de lesie bij de ziekte van Parkinson in de substantia nigra of andere delen van het mesencefalon (respectievelijk de basale kernen) gesitueerd werd Gamper (1936) is mijns inziens de enige auteur geweest die iets dergelijks gesignaleerd heeft Hij had opgemerkt dat de langzaam gemeengoed wordende opvatting van de ziekte van Parkinson als een extrapyramidale aandoening, gepaard ging met een kritische houding ten aanzien van de boven genoemde oorzakelijke factoren De neuropathologische opvatting dat de ziekte van Parkinson een degeneratieve⁴⁰ aandoening was, zal eveneens een rol gespeeld hebben Kennelijk waren de vroeger genoemde oorzaken niet meer in overeenstemming met de nieuwe visie die men op geleide van de neuropathologie ontwikkeld had Enkelen

⁴⁰ Degeneratief (of heredo-degeneratief) sluit bij vele neurologen en neuropathologen aan op de (impliciete) veronderstelling dat het zenuwstelsel een autonoom verval vertoont, waarbij de omkeerbaarheid van het proces buiten het courante denkmodel valt (Corsellis, 1979)

hadden nog getracht door middel van het poneren van een pathogenetisch mechanisme de klassieke oorzaken en de neuropathologische bevindingen met elkaar in overeenstemming te brengen Gamper had gesuggereerd dat, indien de ziekte van Parkinson een vasculaire genese had, het begrijpelijk werd hoe traumata het ziekteproces konden luxeren Ook Nyssen (1949) meende dat traumata en emoties via vasculaire stoornissen het degeneratieve proces in de hersenen bij de ziekte van Parkinson konden versnellen Een andere mogelijkheid, waarbij de causale betekenis van emoties of traumata bewaard blijft, biedt de aanname van een latent parkinsonisme, dat aan de oppervlakte gebracht wordt door een plotselinge schok (Oliver, 1967, Schwab, England, 1968, Oppenheimer, 1976) Dat dit niet veel meer dan gratuite veronderstellingen waren, behoeft geen nader betoog

Samenvattend vanaf 1817 werd de ziekte van Parkinson gerelateerd aan uiteenlopende factoren, zoals vocht, koude, (perifere) traumata en emoties In tegenstelling tot de infectieziekten bleef daarbij een eenduidige omschrijving van 'de' oorzaak achterwege De inductieve bewijs-trant, die gehanteerd werd om de genoemde oorzaken aannemelijk te maken, werd pas in de eerste decennia van deze eeuw algemeen verlaten Het retrospectieve onderzoek was in opkomst Met de beschrijving van de postencefalitische en atherosclerotische vormen van parkinsonisme werd de ziekte van Parkinson zelf in het vervolg als idiopathisch opgevat De ontwikkeling van het organisch-neurologische concept, waarin de ziekte van Parkinson gezien werd als een degeneratief ziektebeeld ten gevolge van lesies binnen delen van het extrapyramidale systeem, werkte een etiologisch nihilisme met betrekking tot de ziekte van Parkinson in de hand Oorzakelijke factoren aannemen voor de ziekte van Parkinson stemde niet meer overeen met de genoemde visie, waarin een belangrijke rol weggelegd was voor de neuropathologische benadering

3 1 2 Pathogenese inleiding

Rond 1870 was men het in grote lijnen eens over de symptomen van de ziekte van Parkinson Het leek erop alsof toen pas de tijd aangebroken was om de vraag naar de pathogenese systematisch in de beschouwingen rond deze ziekte te betrekken Voor 1870 zijn er slechts enkele fragmentarische, incidentele opmerkingen hieromtrent in de literatuur te vinden Rond dezelfde tijd ontstonden naast elkaar uiteenlopende opvattingen over de pathogenese Zo treffen we in de diverse bronnen ideeën aan over de ziekte van Parkinson als een endocriene, een vasculaire (trofische), een myogene stoornis, respectievelijk als een neurose

De endocriene hypothese verkreeg vooral in de periode 1895-1925 relatief veel aandacht. Daarbij stond het schildklier-bij schildkliercomplex centraal, maar ook andere endocriene klieren werden genoemd als van mogelijk belang bij de pathogenese. Daarna daalde de belangstelling voor deze pathogenetische hypothese snel.

In de literatuur keren bepaalde argumenten, waarmee men deze hypothese trachtte te onderbouwen, herhaaldelijk terug. Zo wees men onder andere op de vele, uiteenlopende en contradictoire resultaten van het neuropathologisch onderzoek. Als legitimatie van de belangstelling voor het endocriën schoot dit argument ten ene male tekort. De eigenlijke reden om naar het endocriene stelsel te kijken als mogelijke bron van een pathogenetische verklaring bleef onuitgesproken. In dit verband kan van beslissende betekenis geweest zijn het ontstaan van de endocrinologie als nieuwe, aparte tak van de interne geneeskunde, een specialisme dat zich globaal vanaf het laatste decennium van de negentiende eeuw ontwikkelde en snel een soort modewetenschap werd. Pro en contra argumenten voor bepaalde varianten van de endocriene hypothese hadden vaak een simpel karakter. De argumenten die men aanvoerde ter ondersteuning van een hyperthyreote origine van de ziekte van Parkinson, waren de volgende.

1. de ziekte van Parkinson en de morbus Basedow komen bij eenzelfde patiënt voor;
2. de ziekte van Parkinson en de morbus Basedow komen binnen één familie voor;
- 3 er is overeenkomst in symptomen tussen beide ziektebeelden;
4. sclerodermie kan bij beide ziektebeelden voorkomen.

Argumenten die een hypothyreote origine moesten ondersteunen, waren:

1. myxoedeem en de ziekte van Parkinson zijn bij eenzelfde patiënt aangetroffen,
2. myxoedeem en de ziekte van Parkinson kunnen binnen één familie gevonden worden;
- 3 er zijn positieve therapeutische resultaten bereikt met substitutietherapie,
4. er zijn pathologische veranderingen gevonden in de schildklieren bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Zonder dat het expliciet genoemd werd, speelde mogelijk de overeenkomst van symptomen een rol. bij morbus Basedow en de ziekte van Parkinson de tremor, bij myxoedeem en de ziekte van Parkinson de anemie.

Argumenten die voor een hypoparathyreoïdie als oorzaak van de ziekte van Parkinson zouden pleiten, waren

1. er is overeenkomst in symptomen tussen hypoparathyreoidie en de ziekte van Parkinson;
2. er zijn gunstige resultaten gemeld na behandeling met substitutieproducten;
3. er zijn hypotrofische en degeneratieve veranderingen beschreven in de bijschildklieren van patiënten met de ziekte van Parkinson.

Argumenten waarmee men een hyperparathyreote origine trachtte aan te tonen, waren:

1. de symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren na toediening van bijschildklieren substitutieproducten;
2. er zijn hypertrofische veranderingen in de bijschildklieren beschreven.

De tegenstanders van de endocriene hypothese verwezen naar de elkaar tegensprekende resultaten en naar het feit dat de gevonden morfologische afwijkingen in de beschreven klieren ook te vinden zijn bij patiënten die gestorven waren aan andere ziekten.⁴¹

Uit de hierboven weergegeven argumenten blijkt dat men redeneringen construeerde en accepteerde van een heel eenvoudige structuur. Tevens realiseerde men zich totaal niet, dat indien verschijnselen in één patiënt tegelijkertijd optreden, zoals bijvoorbeeld symptomen van hyperthyreoidie en van de ziekte van Parkinson, dit niet noodzakelijkerwijs op een causaal verband hoeft te wijzen: het begrip 'kans' werd toentertijd door medici nog weinig gehanteerd.

De studie van Lewy (1923) vormde een laatste opleving van de endocriene hypothese. Nicuw was daarbij evenwel dat deze pathogenese gerelateerd werd aan de structurele afwijkingen in het centrale zenuwstelsel. Ondanks het feit dat Lewy veel verwees naar experimenteel pathologisch onderzoek op het gebied van de stofwisseling en de morfologische afwijkingen die aangetoond waren, zowel in de schildklier als in het centrale zenuwstelsel, bleef zijn poging een speculatief karakter behouden: zijn hypothese is later nooit uitgewerkt, noch werden delen ervan nader getoetst. Men maakte later wel eens gewag van 'de mislukte poging van Lewy'; uit de literatuur omtrent deze endocriene hypothese komt echter naar voren dat er aangaande Lewys hypothese nooit echt een discussie gevoerd is. Deze afwezigheid van discussie kan ook hier niet losgezien worden van de opkomst van het organisch-neurologische concept.

Rond de jaren twintig blijken op dit gebied van de pathogenese de bevindingen uit de neuropathologische onderzoekingen van invloed te zijn geweest. Na deze periode zijn het soort vragen van het begin van de twintigste eeuw niet meer gesteld. Indien men wel aandacht schonk aan

⁴¹ Momenteel is bekend dat 70-80% van de calcificaties van de basale kernen (die gepaard kunnen gaan met parkinsonistische verschijnselen) gerelateerd kunnen worden aan hypoparathyreoidie (Klawans en Kramer, 1980).

de relatie tussen het endocrioon en het zenuwstelsel, dan had de vraagstelling een inverse vorm de endocriene afwijkingen zouden mogelijk een gevolg kunnen zijn van striaire degeneraties (Wechsler en Savitsky, 1931) Deze veronderstelling leek in dit tijdvak meer en meer interessant Zij sloot aan bij de idee dat het centrale zenuwstelsel binnen de regulaties van het endocrioon een belangrijke rol speelde, hierbij stond de hypothalamus-hypofyse-as centraal

Men ging er dan ook toe over bij de bespreking van de endocriene hypothese te verwijzen naar het primaat van de gelokaliseerde lesie (Foerster, 1912) Het kon zijn dat bij de pathogenese van de ziekte van Parkinson endocriene factoren een rol speelden, men wees onder het hoofdstuk pathogenese steeds vaker naar de in het centrale zenuwstelsel gelokaliseerde lesie Mendel (1911) besprak bij de pathogenese allereerst 'de zetel van de ziekte' en pas daarna 'de aard van het ziekteproces'

Samenvattend blijken de endocriene hypothesen een bloeitijd gekend te hebben in de periode 1895-1915, om daarna snel in de vergetelheid te geraken. Daarbij moet aangetekend worden dat het aantal publicaties op het gebied der endocriene pathogenese in het niet viel bij de neuropathologische studies Achteraf gezien valt op dat de argumenten die gehanteerd werden om het bestaan van een bepaalde endocriene pathogenese aannemelijk te maken, nauwelijks de status van argument mogen dragen De discussie op dit gebied is eigenlijk nooit gevoerd De endocriene hypothesen verloren steeds meer aantrekkingskracht Deze afname van belangstelling viel samen met een zeer sterke toename van belangstelling voor de neuropathologische aspecten van de ziekte van Parkinson en de opkomende idee dat de ziekte van Parkinson een ziekte met een degeneratief karakter was Binnen een dergelijk begripveld pasten endocriene hypothesen niet meer

3 1 2 2 *De vasculaire hypothese*

De vasculaire hypothese ontstond in de jaren zeventig van de negentiende eeuw met Handfield Jones (1873) en Fox (1874) als protagonisten Deze beide auteurs spraken over trofische stoornissen, daarbij doelend op de voedingstekorten van de neuronen door deficiënte vascularisatie Later ontstond het begrip abiotrofie niet vasculaire, maar degeneratieve aspecten speelden een rol bij de gepostuleerde hypothese

Zowel bij Handfield Jones als Fox was dezelfde gedachtengang te herkennen, die als basis voor de hypothese van de vasculaire pathogenese zou dienen Neuronendegeneratie was in deze hypothese secundair aan de inefficiënte perfusie

Het begrip abiotrofie was pathogenetisch gerelateerd aan de vascularisatie Met dit begrip doelde men op een soort plaatselijke weefselmin-

derwaardigheid. Zodra de vascularisatie tekort schiet, zou dit weefsel als eerste functionele afwijkingen kunnen gaan vertonen. Deze afwijkingen zouden later in structurele lesies kunnen overgaan (Gowers, 1893). Aan de andere kant werd het begrip abiotrofie door enkele auteurs gekoppeld aan erfelijke predispositie. In deze gedachtengang zou de ziekte van Parkinson behoren tot de groep der heredodegeneratieve aandoeningen.

In de vorige eeuw is de argumentatie pro en contra de vasculaire hypothese gekenmerkt door een minimale gefundeerdheid. In vele gevallen kwam men zelfs niet verder dan een simpele affirmatie of negatie, zonder het ingenomen standpunt te beargumenteren. Het merendeel van de auteurs was het erover eens dat vasculaire lesies in het centrale zenuwstelsel bij de ziekte van Parkinson veelvuldig voorkwamen. Men verschilde echter nogal van mening in de waardering en interpretatie van dit gegeven. Er waren auteurs die meenden dat de lesies dermate excessief waren, dat de ziekte van Parkinson als een primaire vaatziekte aangemerkt diende te worden. Veelvuldig werd de relatie tussen vaatsclerose en perivasculaire gliosis gememoreerd. Te zelfder tijd werd als tegenargument van de vasculaire hypothese gewezen op het frequent voorkomen van identieke lesies bij personen uit controlegroepen. Velen gebruiken deze gegevens dan ook door erop te wijzen dat de beschreven vasculaire en neurale afwijkingen genterpreteerd dienden te worden als specifieke lesies, passend bij de ouderdom.

Manschot (1904) was een van de eerste auteurs die tegenargumenten opsomde tegen de vasculaire hypothese. Langzaamaan werd in het begin van deze eeuw door meerderen ingezien dat het hier om een interpretatief probleem handelde, dat wil zeggen om de vraag op welke wijze de lesies geduid moesten worden. Er bleven echter nog steeds auteurs die positie kozen zonder dat zij zich om argumentatie bekommerden. Zo wezen bijvoorbeeld Zingerle (1909) en Lewy (1923) de vasculaire hypothese af, terwijl Hunt (1917) en Jelliffe en White (1919) juist vóór de vasculaire pathogenese kozen. In beide gevallen zonder deze keuze te beargumenteren. Een uitzondering vormde Bielschowsky (1922), die op basis van de neuropathologische bevindingen van het echtpaar Vogt (1920) via een ingewikkelde redenering inzichtelijk trachtte te maken hoe de ziekte van Parkinson kon ontstaan en daarbij de vasculaire pathogenese een sleutelrol toebedeelde.

Een en ander leidde ertoe dat de discussie over de pathogenetische waarde van de atherosclerotische lesies bij het ontstaan van de ziekte van Parkinson niet definitief afgesloten is, om niet te zeggen eigenlijk niet eens aangegaan is. De literatuur vanaf de jaren twintig van de twintigste eeuw bevat steeds minder verwijzingen naar de betrokken hypothese. De geringe belangstelling voor de vasculaire hypothese kan ook in dit geval mijns inziens niet los gezien worden van het feit dat de verklaring van de ziekte van Parkinson als degeneratieve (gelokaliseerde) aandoening

ning van het centrale zenuwstelsel over het algemeen veel aantrekkelijker werd geacht en dientengevolge de overhand kreeg in de literatuur

Voór de jaren twintig, toen binnen de vasculaire pathogenese de status desintegrationis in het striatum en pallidum als neurologische basis voor de ziekte van Parkinson gezien werd, bestond de idee van een afscheiding tussen de genuïne ziekte van Parkinson en de atherosclerotische vorm nog niet. Pas na de opkomst en verbreiding van de nigrahypothese gevoelde men de noodzaak een atherosclerotisch parkinsonisme van de genuïne ziekte van Parkinson te onderscheiden.

McDonald Critchley (1929) beschreef als eerste het 'arteriosclerotisch parkinsonisme' als een zelfstandige nosologische eenheid met kenmerkende symptomen en lesies. Aan de aard van de bijkomende symptomen en de verspreiding van de atherosclerotische lesies in het centrale zenuwstelsel, zo meende Critchley, kon afgelezen worden dat de atherosclerose de oorzaak vormde van de parkinsonistische verschijnselen.

Samenvattend zijn in de vorige eeuw veelvuldig atherosclerotische lesies in delen van het centrale zenuwstelsel bij patienten met de ziekte van Parkinson gemeld. Deze lesies werden aanvankelijk vooral op ruggemerniveau gevonden, maar later, toen de belangstelling verschoof naar de grote hersenen, ook daar. De auteurs verschulden sterk in de waardering van de betekenis van deze lesies sommigen achtten ze specifiek, anderen aspecifiek. Een werkelijke discussie is nooit op gang gekomen. Met de introductie van het atherosclerotisch parkinsonisme door Critchley (1929) werd een herwaardering van de betekenis van deze lesies gegeven, echter binnen een parkinsonisme dat ook andere symptomen toonde, zoals pseudo-bulbaire verschijnselen. De geringe belangstelling voor de betekenis van atherosclerotische lesies voor de (idiopathisch gedefinieerde) ziekte van Parkinson kan niet los gezien worden van het feit dat de neurologische gemeenschap de ziekte van Parkinson in toenemende mate opvatte als een degeneratief ziektebeeld.

3 1 2 3 *De myogene hypothese*

De idee dat de ziekte van Parkinson een spierziekte zou kunnen zijn, ontstond pas rond 1888. Dat de myogene hypothese pas in die tijd naar voren kwam, zou samen kunnen hangen met het feit dat rond deze tijd steeds meer auteurs in de rigiditeit der spieren het wezenlijke symptoom van de ziekte van Parkinson wilden zien. Gauthier (1888, 1895) kan genoemd worden als één der meest uitgesproken exponenten van de myogene hypothese. De argumenten die vóór deze hypothese door hem (en delen ervan door anderen) aangevoerd werden, waren

- 1 bij de ziekte van Parkinson zijn morfologische veranderingen in de spieren gevonden,
- 2 bij de ziekte van Parkinson komt een verhoogde fosfaturie voor,
- 3 het neuropathologische onderzoek heeft geen constante lesies in het centrale zenuwstelsel aannemelijk gemaakt,
- 4 de rigiditeit vormt bij de ziekte van Parkinson een belangrijk symptoom, andere symptomen zijn hiervan afgeleid,
- 5 bij de ziekte van Parkinson zijn alleen zuiver motorische symptomen beschreven,
- 6 bij bepaalde geselecteerde casus zijn wèl spierlesies, daarentegen géén lesies in het centrale zenuwstelsel gevonden

Het argumentatieve gewicht van deze constatering bleek echter gering. De myogene hypothese werd in het algemeen al vanaf het moment van ontstaan niet au sérieux genomen. Men zag de spierlesies als secundaire of specifieke veranderingen. Dit werd vrijwel door een ieder onderschreven. Specifieke argumenten hiervoor werden in het algemeen niet gegeven.

De bevindingen van enkele auteurs, zoals Idelsohn, Schiefferdecker, Camp en Byrnes, die veranderingen in de spierspoelen beschreven, konden niet de aandacht van de neurologische gemeenschap wekken. Na 1925 is er in de literatuur, met uitzondering van Byrnes (1926), geen aanwijzing meer te vinden, dat ooit maar één auteur van betekenis de myogene hypothese van de ziekte van Parkinson bij de pathogenese heeft betrokken. Men beschouwde deze hypothese al vanaf de eeuwwisseling als achterhaald. Het obsoleet zijn ervan is echter alleen af te leiden uit het feit dat deze hypothese niet of nauwelijks meer genoemd werd onder het hoofdstuk pathogenese. Ook op dit terrein is de afwezigheid van de discussie opvallend.

3 1 3 *Het neurosebegrip begripstransformatie in de periode 1769-1919*

Daar de ziekte van Parkinson in de loop van de tijd door verscheidene auteurs een neurose genoemd is, lijkt het zinvol bij dit begrip en de historische ontwikkeling ervan stil te blijven staan.

Het begrip neurose heeft in de geneeskunde een inhoudelijke verandering ondergaan. Kort gezegd verstond men er aanvankelijk alle neurologische aandoeningen onder, vervolgens alleen aandoeningen zonder organische basis en ten slotte verkreeg het begrip weer een nieuwe inhoud binnen de psychoanalyse.

De term neurose is voor het eerst gebruikt door Cullen (1769) in zijn *Synopsis nosologiae methodicae*. Cullen verdeelde de aandoeningen in ziekten, gepaard gaand met hoge koorts, neurosen, cachexieën en lokale afwijkingen. Zelfs jicht werd bij hem onder de klasse der neurosen gerekend, hetgeen op de uitgebreidheid van de invulling van het begrip

wijst (Garrison, 1929) Neurosen werden als volgt gedefinieerd
'Those affections of sense or motion which do not depend upon topical affection of organs, but upon general affection of the nervous system' (bij Knoff, 1970, p 80)

Cullen hanteerde dus voor uiteenlopende groepen ziekten een 'neurogene' pathogenese. De klasse der neurosen bevatte vier groepen comata (waaronder apoplexieën), adynamieën, spasmen en ziekten, gekenmerkt door krankzinnigheid. Later zou Cullen (evenals Brown en Broussais) een unitaristische ziekteleer concipieren. Daarin werden alle ziekten genterpreteerd als ontstaan ten gevolge van afwijkingen van het zenuwstelsel.

Pinel (1798) bracht in zijn systeem onder de noemer van neurose een grote groep ziekten, waarvan hij dacht dat het zenuwstelsel de basis vormde voor het dysfunctioneren. In de subklasse van de neurosen van de geslachtsorganen, vatte Pinel aandoeningen samen die later tot de psychiatrie gerekend zouden worden: satyriasis, nymphomanie en histerie.

Romberg (1846) bracht eveneens zeer vele aandoeningen samen onder de noemer neurose. Hij sprak van 'Neurosen der Sensibilitat, Motilitat, Logo- und Trophoneurosen'. Deze aandoeningen toonden al meer verwantschap met de heden ten dage bekende neurologische ziektebeelden.

Het begrip neurose, aanvankelijk veelomvattend bij Cullen, werd gaandeweg zodanig omschreven, dat minder afwijkingen onder de term resorteerden. Pinel en Romberg zetten daarvoor de eerste schreden.

De hieronder besproken auteurs schreven bekende neurologische leer- en handboeken. Daar de ziekte van Parkinson in hun systeem opgenomen was, worden deze auteurs hier besproken. Er waren auteurs, die heel expliciet een tweedeling introduceerden in de groep der neurologische aandoeningen. De eerste klasse, de neurosen, omvatte dan al die afwijkingen waarbij wel sprake was van functionele veranderingen maar waarvan het morfologisch substraat onbekend was. De tweede groep, de klasse der organische afwijkingen, werd gekenmerkt door beschreven morfologische afwijkingen (Hasse, 1855, Charcot, 1868, Rosenthal, 1870). Deze visie kreeg de meeste aanhangers. De neurose was hier negatief gedefinieerd, namelijk door de afwezigheid van enige organische lesie.

Een tweede groep auteurs was overtuigd van de idee, dat bij alle neurologische aandoeningen in laatste instantie organische afwijkingen de oorzaak vormden (Leubuscher, 1860, Jaccoud, 1873). Leubuscher (1860) beargumenteerde deze positie door te verwijzen naar het feit dat er *altijd* materiele afwijkingen waren bij neurologische aandoeningen. Indien men deze afwijkingen niet vond betekende dit, dat de afwijkingen óf van voorbijgaande aard geweest waren, óf dat de onderzoeks-

technieken nog ontoereikend waren om de afwijkingen aan te tonen. Jaccoud (1873) ontwierp een systeem van indelen met een duidelijk neuropathologische signatuur. De neurologische ziekten, zoals bijvoorbeeld tumoren, bloedingen, encefaliden en sclerosen, hadden twee karakteristieken: een 'symptomatische of fysiologische' karakteristiek en een 'anatomische' karakteristiek. De eerstgenoemde gaf antwoord op de 'question de siège', de tweede op de 'question de nature'. De neurosen werden alleen door de eerstgenoemde karakteristiek bepaald. Via de fysiologische interpretatie van de symptomen zou het volgens Jaccoud mogelijk zijn de zetel van het ziekteproces aan te wijzen op morfologisch gebied ontbraken daar namelijk aanwijzingen voor. Onder de groep der neurosen werden veel aandoeningen gerangschikt met diverse anatomische afwijkingen, die echter specifiek bleven. '... en somme, ce qui manque aux névroses, ce n'est pas une lésion anatomique quelconque, c'est une lésion fixe et univoque, ...' (p 405). De classificatie op symptomatische gronden (zoals bij Romberg te vinden) werd door Jaccoud verworpen en vervangen door een indeling van de neurosen in drie groepen op anatomische basis: cerebro-spinale, spino-bulbaire en perifere neurosen. De ziekte van Parkinson werd als eerste voorbeeld van een spino-bulbaire neurose besproken.

Een derde groep van auteurs hanteerde de term neurose zoals in de klassieke leer van Romberg, voor alle neurologische aandoeningen (Eulenburg, 1871; Axenfeld, 1883). Axenfeld onderscheidde in zijn leerboek van 1863 drie grote klassen van neurosen: 'Névroses de la sensibilité', 'névroses de la motilité' en 'névroses complexes'. Huchard voegde in zijn bewerking van Axenfeld (1883) een vierde klasse, die der 'névroses vaso-motrices' toe. Deze laatste interpretatie van het neurosebegrip is echter snel verlaten.

Rond de eeuwwisseling werd aan het begrip neurose een nieuwe betekenis toegekend door Kraepelin (in 1896) en Freud (eveneens in 1896) (bij Knoff, 1970). Door Freud verkreeg het neurosebegrip de inhoud die het tot op heden in de psychoanalyse behouden heeft. Het begrip neurose heeft in deze tijd gedurende enkele tientallen jaren binnen de neurologie en de psychoanalyse verschillende betekenissen gehad.

Oppenheim (1902) groepeerde onder de neurosen histerie, neurasthenie, migraine en diverse hoofdpijnsoorten, 'vertiginose' aandoeningen, epilepsieën en diverse gelokaliseerde spierkrampen, naast andere aandoeningen die duidelijk organisch van aard waren. Deze laatste groep omvatte ziekten van ruggemerg, hersenen en perifere zenuwen. De onderafdeling van de neurosen, die hij aanduidde als 'gelokaliseerde spierkrampen', omvatte onder andere 'tic convulsif', schrijfkrimp, tetanus, chorea minor, - hereditaria en - electra en 'paralysis agitans'.

Deze ziekten waren bij Curschmann (1909) geen neurosen meer. Bij hem vinden we aandoeningen als chorea, athetose, myoclonie, tremor-

ren, tetanus en 'paralysis agitans' samengevat onder het hoofdstuk der 'hyperkinetische Erkrankungen'. Deze groep ziekten nam een aparte plaats in, naast categorieën als ziekten van het ruggemerg, hersenen, sympathicus en spieren. Curschmann hanteerde het neurosebegrip, zonder het nader te omschrijven, alleen voor de groep der vasomotorische trofische stoornissen. Hieronder verstond hij aandoeningen als morbus Raynaud, sclerodermie, morbus Basedow, myxoedeem, akromegalie en hemiatrofia facialis progressiva.

Bij Jelliffe en White (1919) vormden ziekte van Parkinson, hepato-lenticulaire degeneratie, chorea en gerelateerde ziekten wederom een aparte groep, zonder dat daarvoor de term neurose gehanteerd werd. Neurosen werden door deze auteurs geheel in psychoanalytische zin opgevat.

Samenvattend is het relevant te memoreren dat het neurosebegrip in de periode die voor de geschiedenis van de ziekte van Parkinson van belang is, verschillende betekenissen heeft gekregen. In de één of andere zin van de term werd de ziekte van Parkinson vaak als neurose beschreven. Om dit gegeven juist te interpreteren is het van belang deze begripswisselingen te kennen.

3.1.3.1 *De ziekte van Parkinson als neurose*

Romberg (1846) noemde als eerste auteur de ziekte van Parkinson een neurose. Zoals in par. 3.1.3. besproken werd, had deze term bij hem een weinig specifieke betekenis. Bovendien twijfelde hij aan de oorzakelijke rol die emoties bij de ziekte van Parkinson zouden spelen. Vrijwel alle auteurs na 1850 beschreven neurosen als ziekten zonder organische afwijkingen (voor uitzonderingen zie par. 3.1.3.).

Sedert de publikaties van Charcot en Vulpian (1861^a; 1862^b; 1862) werden emoties veelal genoemd als een belangrijke oorzaak van de ziekte van Parkinson. Argumenten om de ziekte van Parkinson tot de neurosen te rekenen waren de volgende:

1. Casuïstiek: er werden zeer vele voorbeelden beschreven van ontstaan van de ziekte van Parkinson na een heftige emotie, tevens was de invloed van emoties op de intensiteit van de symptomen bekend.
2. Neuropathologie: uit het neuropathologisch onderzoek bleek, dat ondanks het vinden van uiteenlopende lesies, geen afwijkingen in het centrale zenuwstelsel aangewezen konden worden die constant aanwezig waren, met andere woorden er zou geen materieel substraat voor de ziekte aan te wijzen zijn.
3. Symptomatologie: uit de symptomen als het maskergelaat, geïnterpreteerd als uitdrukking van 'gestolde' schrik, de rigiditeit, verwijzend naar het verstijfd zijn van schrik, en de tremor, opgevat als het beven van onmacht, zou blijken dat er een zichtbare relatie bestaat.

tussen de fysiognomie, bepaalde emoties en de ziekte van Parkinson. Het neurosebegrip werd gedefinieerd aan de hand van de neuropathologie en wel negatief het aanwezig zijn van een materiele voorwaarde voor de ziekte, de lesie, sloot een neurose uit. Dat neemt niet weg dat sommige aanhangers van de neuroschypothese als hun overtuiging uitspraken, dat de uiteindelijke materiele afwijking in de toekomst wel gevonden zou worden.

Rond de eeuwwisseling werd de ziekte van Parkinson steeds minder tot de neurosen gerekend. Een combinatie van factoren kan daarvoor verantwoordelijk gesteld worden:

- 1 het optimistische geloof in de mogelijkheden van verklaring op grond van morfologische afwijkingen,
 - 2 de geringe bewijskracht, die men aan de casuïstiek toeschreef,
 - 3 het feit dat men in de ongeneeslijkheid en het progressieve verloop van de ziekte een aanwijzing vond voor een organische oorzaak.
- Een bijkomende negatieve reden was, dat men gefaald had om het neurosebegrip een concrete invulling te geven.

In de vorige eeuw zijn er naast de toen vigerende opvattingen incidenteel enkele benaderingen te vinden waarbij psychogenese en organogenese op andere vooronderstellingen berustten. Gowers (1893) trachtte een psychogenese aanemelijk te maken, door de hypothese te lanceren, dat emoties aanvankelijk tot passagère, functionele afwijkingen in het centrale zenuwstelsel leiden. Op den duur zouden deze functionele veranderingen dan omgezet worden in definitieve morfologische lesies.

Handfield Jones (1873) meende dat het merendeel van zijn tijdgenoten ervan uitging, dat rust in het denken samenviel met rust in de motoriek en dat, omgekeerd, motorische onrust correleerde met een staat van opwinding en onrust in de hersencellen. Dit idee werkte hij uit in verband met de ziekte van Parkinson.

Na een periode van stilte, werd vanaf de jaren dertig van de twintigste eeuw de neuroschypothese opnieuw opgenomen. Nu werd de uitwerking ervan echter gezocht in de psychoanalyse, in de psychosomatiek en in de antropologische geneeskunde.

De psychoanalyse hanteerde een hermeneutiek, waarbij het tot stand komen van de ziekte 'verklaard' werd in termen van balansverstoringen ten gevolge van onbewuste conflicten.

Jelliffe (1933, 1940) was de eerste auteur die deze dieptepsychologische benadering hanteerde bij de ziekte van Parkinson en de somatische houding van de patient verklaarde vanuit onbewuste conflicten. Jelliffe stelde zich ten doel de motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson te begrijpen, hij sprak van 'understanding'. Hij stelde zijn benadering niet tegenover, maar uitdrukkelijk naast de neuropathologische benadering. De patient zou zowel door het defecte motorische apparaat als door de nu gemobiliseerde oude conflicten bedreigd

worden De symptomen van de motorische storing zouden door middel van een psychoanalytische interpretatie begrijpelijk gemaakt kunnen worden Jelliffe bleef dicht bij het duiden van de motoriek vanuit het onbewuste en verdedigde geen directe psychogenese Stengel (1935) nam een soortgelijke positie in

Booth (1935) en Sands (1942), die eveneens psychoanalytische benaderingen toepasten, wezen beiden in hun publikaties op de onvolkomenheid van de bestaande etiologische en pathogenetische inzichten Ze suggereerden daarmee dat een eigen benadering op deze gebieden in ieder geval gelegitimeerd was, mogelijk ook extra inzicht kon verschaffen

Sands (1942) was duidelijk geporteerd voor een psychogenese, waarvoor hij een mechanisme postuleerde, gelijkend op dat van Gowers (1893) Wanneer emoties optreden bij de daarvoor gevoelige 'gemaskeerde' persoonlijkheid van de parkinsonpatiënt worden reflexbanen in de basale kernen geactiveerd waardoor op den duur organische veranderingen ontstaan

Booth (1948) identificeerde pathogenese volkomen met psychogenese, hij somde onder het hoofdstuk 'pathogenese' diverse emotioneel traumatische gebeurtenissen op De hypothese van von Weizsacker (1935) volgend, meende Booth dat bij een postencefalitisch parkinsonisme de infectie in dat orgaansysteem gelokaliseerd wordt, dat op dat moment centraal in de gelegde objectrelaties staat Door middel van psychotherapie zou het mogelijk zijn de 'pathogenetische' spanning af te doen nemen, zodat het degeneratieve proces stopt of langzamer verloopt Ook Booth schiep ruimte voor de psychogenese door te wijzen op de tekortkomingen van de neuropathologisch gefundeerde inzichten Hij stelde de relatie tussen lesie en symptoom ter discussie, door te wijzen op zowel de snelle veranderingen in intensiteit van de symptomen onder invloed van emoties als op de discrepantie tussen de organische lesie en de klinische bevindingen Hij onderschreef de opvatting van Spatz (1927) dat, zolang er genoeg neurogeen substraat overblijft om aan de functionele eisen te voldoen, de lesie onschuldig blijft⁴²

Booth beschreef ook uitgebreid de symptomen, waarbij hij aan elk symptoom een fysiognomische duiding gaf, in overeenstemming met de door hem beschreven persoonlijkheidsstructuur Hiermee gaf hij de intieme, wederzijdse relatie tussen innerlijk en uiterlijk aan

De tot nu toe besproken richtingen laten al enkele conclusies inzake het neuroseconcept bij de ziekte van Parkinson toe Allereerst blijkt dat

⁴² Een visie volkomen in overeenstemming met de moderne opvatting dat de ziekte van Parkinson pas manifest wordt bij verlies van \pm 80% van de nigrale neuronen (Marsden, 1983)

men in de vorige eeuw aan emoties, naast fysische factoren zoals vocht en koude een simpele oorzakelijke rol toekende bij het totstandkomen van de ziekte van Parkinson. Emoties werden bijna geheel los gezien van het individu, als uit de omgeving komende 'dingen': een 'daimonologisch' concept. Blijkbaar werd het door geen van de auteurs als een probleem ervaren, hoe die emoties ziekte tot stand brachten of konden brengen. Dit probleem is in ieder geval niet gethematisceerd. Het belangrijkste argument om de ziekte van Parkinson (nog) tot de neurosen te rekenen, was echter de afwezigheid van constante, gelokaliseerde organische afwijkingen in het centrale zenuwstelsel.

In de periode van de jaren dertig tot vijftig van deze eeuw werd het 'neurose'-probleem opnieuw geformuleerd in termen uit met name de psychoanalytische traditie. De oplossingen van het vraagstuk van de psychogenese werden daarmee complexer, de vraag naar de causaliteit bleef echter ontoereikend beantwoord. Dit bleek onder andere uit de pogingen om het totstandkomen van de ziekte van Parkinson via een verbinding tussen psychogenese en pathogenese tot de uiteindelijke organische lesie terug te brengen. Behalve deze poging de psychogenese begrijpelijk te maken in termen van de vigerende neurogene, soms in de vorm van de minder populaire vasculaire pathogenese en pathologie, wezen sommige auteurs op de onvolkomenheden van de toen gehanteerde pathogenetische en neuropathologische verklaringswijzen. De aanname van een 'psychische' factor is alleen wettig als een organische grondslag ontbreekt, zo was de veronderstelling.

Sands (1942) formuleerde de genese van de ziekte van Parkinson op eenvoudige wijze: emotionele omstandigheden geven bij personen met een bepaalde karakterstructuur aanleiding tot het ontstaan van de ziekte van Parkinson. Jelliffe (1933, 1940) en Booth (1938) hanteerden een soort ontologisch ziektebegrip, verwant aan de opvatting van de classificerende geneeskunde: er is 'een ziekteproces', dat proces 'maternaliseert' zich in dat orgaansysteem dat een directe relatie heeft met de conflicten vanuit het onderbewuste het motorisch systeem. Vandaar dat de symptomen fysiognomisch te begrijpen zijn.

Een andere poging om de ziekte van Parkinson te begrijpen werd geformuleerd binnen de antropologische geneeskunde. Deze stroming oriënteert zich met name op de antropologische wijsbegeerte. Binnen de geneeskunde hebben diverse artsen antropologische ideeën uitgewerkt (Christian, 1952).

Lit (1956) is een van de eerste medici geweest die het probleem van de ziekte van Parkinson antropologisch geneeskundig benaderde. Hij ontkwam evenwel niet aan enige invloed van het Cartesiaans dualisme, dat door de antropologisch geneeskundige auteurs vaak expliciet verworpen werd (Buytendijk, 1948; 1945). De titel van zijn dissertatie bracht het dualistische spanningsveld al direct tot uitdrukking: 'Extrapy-

ramidaal syndroom of situatief gedrag', alsof het een het ander uit zou sluiten. Lit voelde de noodzaak in te gaan op de onvolkomenheden van de neuropathologische en pathogenetische bevindingen. De lokalisatiehypothese schoot zijns inziens tekort in het verklaren van het ziektebeeld en van de sterk in intensiteit wisselende symptomen, zoals kinesia paradoxa. De schetsen die hij ontwierp op grond van biografische en psychologische onderzoeken van de persoonlijkheidsstructuur, weken in essentie niet af van die van Booth (1938), Jelliffe (1940) en Sands (1942). Pas in het deel waarin Lit de motorische verschijnselen analyseerde, kwamen antropologische thema's in zijn beschouwingen naar voren.

Lit volgt Buytendijk (1948) en meent dat bij de analyse van gedrag uitgegaan moet worden van een *zich* gedragend organisme. Er wordt dan (tijdelijk) afgezien van (neuroanatomische, neurofysiologische) theorievorming. Vanuit de karakterstructuur en de wijze waarop de Parkinsonpatiënt zich in-de-wereld bevindt worden de optredende symptomen beschouwd. De beschikbaarheid van het handelende lichaam onder de ogen van de ander vormt een belangrijk aspect om de patiënt in zijn motorische beperktheid te begrijpen. De Parkinsonpatiënten achten zich vaak bekeken en maken zichzelf dan voorwerp van waarneming, met als gevolg een verliezen van de natuurlijk vloeiende en vanzelfsprekende motoriek. Hiervoor in de plaats komt een algemene geremdheid. Alle factoren die de verhouding subject-wereld beïnvloeden, hebben repercussies op de vorm van de uitgevoerde bewegingen. De objectiverende houding van de patiënt maakt dat het zich gedragen extra beladen wordt.

De analyse van Lit, en later die van Korten (1970, 1984) zijn voorbeelden van een poging het Cartesiaans dualisme in zijn verschillende varianten te overwinnen. Lit meent dat een fenomenologisch verstaan van de patiënt met de ziekte van Parkinson eenvoudiger is dan een anatomische fundering. De relatie tussen de neuropathologie en het (gestoorde) gedrag werd door hem niet uitgewerkt.

Ook Prick (1963, 1971) hanteerde Buytendijks beschrijving in diens 'Algemene theorie van de menselijke houding en beweging' voor de analyse van de Parkinsonmotoriek. In zijn visie lag het besloten dat psycho-sociale factoren zich verankeren in de fysiologie (fysiogenese) en dat de zijnswijze van de mens direct gestalte krijgt in de functionele organisatie van het zenuwstelsel. Hij noemde dit een 'transformerende invloed'. Deze invloed zou zich ook uit kunnen strekken tot in de hersenstructuren. De wijze waarop Prick emoties als oorzaak voor de verstoring van het neuro-endocrien zag, behoorde tot dezelfde categorie als die van Gowers (1893) en Sands (1942). Prick (1963) meende namelijk dat emoties een voorbijgaande desorganisatie van het zenuwstelsel veroorzaakten. Indien deze emoties niet 'opgelost' werden, zou de

nervale organisatie zich niet kunnen herstellen, met als gevolg afwijkingen in het endocrien-vegetatieve stelsel en op den duur organische afwijkingen in het centrale zenuwstelsel.

Korten (1984) trachtte door middel van een andere terminologie de relatie tussen emoties en de ziekte van Parkinson te verwoorden. Hij spreekt van een herordening van de biochemisch-fysiologische condities tot een zinvol gedragscorrelaat.

Voor Prick (1971) bleef de wijze waarop de relatie tussen persoon en zijn nervale organisatie tot stand kwam, een principieel Ignoramibus. Hij gebruikte het woord 'correspondentie' om de relatie tussen beide niveaus te benoemen.

Samenvattend kunnen we stellen dat in de antropologisch geneeskundige benadering van Lit en Korten het oude probleem van de ziekte van Parkinson als neurose opnieuw geformuleerd is. Het antwoord op die vraag werd geformuleerd in termen van Buytendijks (1948) bewegingsleer. De intentie van deze benadering is het uitbannen van het Cartesiaans dualisme. Het probleem van de causale relatie tussen organische lesie en (situatief) gedrag werd terzijde geschoven. In plaats daarvan kozen deze auteurs voor een descriptieve benadering, waarbij tussen verschillende niveaus van beschrijving onderscheid wordt gemaakt: een moleculair-fysiologisch en psycho-sociaal niveau, met 'daartussen' de persoon en zijn individuele biografie en pathografie.

Op de vraag hoe de relatie tussen de verschillende niveaus gezien moet worden, werd door Lit en Korten geen antwoord gegeven. Voor Prick was deze relatie principieel onkenbaar. De termen 'correspondentie' en bij Korten 'coïnciderende correspondentie' vervingen de aanduiding 'causale relatie'.

3.1.4. Neuropathologie

Ideëën over de ziekte van Parkinson met betrekking tot de neuropathologie werden al door Parkinson zelf geformuleerd. Hij sloot zich in deze aan bij de solidair-pathologische traditie. Opvallend is, dat sinds 1817 de lokalisatie van het ziekteproces bij de ziekte van Parkinson door vrijwel iedereen in het centrale zenuwstelsel gezocht werd.⁴³

⁴³ Zijdelings kan opgemerkt worden dat in het algemeen het lokaliseren van afwijkingen in het lichaam samenhangt met een bepaalde opvatting, waarbij ervan uitgegaan wordt dat ziekte een op zichzelf staande zaak is, een entiteit, die los staat van socio-culturele invloeden. Afwijkingen in het lichaam vormen in deze visie een autonoom probleem, dat los staat van het individu. De patient ondergaat het ziekteproces 'lydzaam', de mogelijkheid om in de ziekte in te grijpen ligt in de handen van de expert. Ziekte wordt conceptueel vertaald in mechanische equivalenten ('aderverkalking'), therapie impliceert buiten de persoon om direct in het gelokaliseerde ziekteproces ingrijpen ('dotteren'). Sroka (1980) heeft dit uitgangspunt geïllustreerd aan de hand van het hartinfarct.

Parkinson voerde zowel theoretische (neurologisch-lokalisatorische) als empirische (neuropathologische) argumenten aan, waaruit zou moeten blijken dat de oorzaak van de ziekte te lokaliseren was in de medulla spinalis cervicalis et oblongata ⁴⁴

In de periode tot 1868 zijn er geen relevante obducties verricht. De resultaten van bijvoorbeeld Leubuscher (1854), Skoda (1862), Oppolzer (bij Charcot en Vulpian, 1861) en Cohn (1860) waren of specifiek of toonden een beeld dat we nu als multiple sclerose zouden benoemen. Parkinson's mening en wijze van redeneren volgend, meende men in deze tijd, dat de lesie te vinden moest zijn in het verlengde merg en halsmerg. Dit was de reden dat tot aan het begin van de twintigste eeuw veelvuldig naar afwijkingen in deze regionen gespeurd werd. Er werden daar zeer vele, uiteenlopende afwijkingen gevonden, waaronder atherosclerotische lesies, gliaproliferatie, gedepigmenteerde voorhoorncellen, bloedinkjes en dergelijke.

De interpretatie van deze afwijkingen liep uiteen, van specifiek tot specifiek-seniel. Enkele rapportages pasten bij multiple sclerose (Hertenig, 1879, Luys, 1880).

Naast diffuus verspreide lesies zijn er ook enkele vormen van parkinsonisme beschreven met duidelijk gelokaliseerde lesies (Bouchut, 1879, Mendel, 1885, Leroux, 1888, Dutil, 1890). Er werden door deze auteurs verscheidene malen tuberculomen of andere, niet nader omschreven, tumoren gevonden in de pedunculi cerebri (!), de thalamus opticus en het corpus striatum (!). De melding van Blocq en Marinesco (1893) is van groot belang gebleken, daar Brissaud (1895) naar aanleiding daarvan zijn substantia-nigra-hypothese formuleerde en omdat later vele auteurs deze publikatie aanhaalden (zie p. 71).

Dat de bevindingen van beide laatstgenoemde auteurs meer indruk maakten dan die van de ander genoemden zou kunnen samenhangen met

- 1 de relatief, zeker voor die tijd, nauwkeurige beschrijving,
 - 2 het gebruik van verschillende histologische technieken,
 - 3 de gedetailleerde neuropathologische beschrijvingen,
 - 4 het voldoen aan de lokalisatie-idee, waarbij in dit geval een circumscripte lesie gerelateerd kon worden aan een contralateraal symptomencomplex,
 - 5 de rol die de bevindingen speelden binnen Brissauds hypothese.
- In tegenstelling tot wat later door velen over de door Blocq en Marinesco beschreven lesies beweerd werd, was het tuberculoom *niet* alleen tot de substantia nigra beperkt, maar trof het ook grote delen van

⁴⁴ Parkinson baseerde zich op een autopsie, die echter mogelijkwijs, gezien de multiple verharde plekken in het ruggemerg en het verlengde merg, naar tegenwoordige maatstaven past bij multiple sclerose.

omringende hersenregionen, zoals bijvoorbeeld de nucleus ruber

Brissaud (1895) had zijn substantia-nigra-hypothese gebaseerd op de volgende argumenten.

1. Blocq en Marinesco's bevindingen;
2. in het substantia nigra-gebied, een in functioneel opzicht relatief vrij onbekend deel van de hersenen, lopen zowel banen voor willekeurige als voor onwillekeurige motoriek;
3. een lesie in dit gebied, vlak bij de bulbaire kernen, kan samenhangen met de psychische symptomen van parkinsonpatiënten en met het maskergelaat;
4. er bestaat overeenkomst in symptomen tussen de ziekte van Parkinson en de pseudo-bulbaire paralyse.

De in par. 2.4.2.3. gerefereerde citaten uit leerboeken en publikaties afkomstig uit de vorige eeuw, tonen een duidelijke consensus er is een lesie, maar de exacte lokalisatie is (nog) onbekend.

In het begin van de twintigste eeuw waren er twee neuropathologische aandachtsvelden:

1. de medulla spinalis en de medulla oblongata (met vele, diffuse lesies);
2. het gebied rond pons, thalamus opticus en basale kernen (met relatief vaak circumschripte lesies).

De aandacht van de neuropathologen in de negentiende eeuw bleef voornamelijk gericht op de eerstgenoemde gebieden. De 'idée préconçue' dat de lesie hier gevonden diende te worden, maakte enerzijds dat de in dit deel van het centrale zenuwstelsel beschreven afwijkingen in waarde overschat werden, anderzijds dat bevindingen in andere gebieden niet genoeg gewaardeerd werden. Zo beïnvloedde de heersende *communis opinio* bijvoorbeeld auteurs als Walbaum (1901) en Winkler (1898, bij Winkler, 1918). Beiden hadden afwijkingen gevonden in het gebied van de basale kernen, maar kenden daaraan geen speciale betekenis toe. Argumenten tegen de specifieke betekenis van de lesies in de medulla spinalis et oblongata werden, pas toen de eeuw ten einde liep, meer vernomen:

1. Men verwees naar het aspectiefk zijn van de lesies: de termen aspectiefk en involutief werden ghanteerd. Op grond van niet gesystematiseerde ervaring deed men uitspraken over pathologische veranderingen ten opzichte van weefsel dat niet veranderd was. Controlegroepen werden pas in de twintigste eeuw ingevoerd.
2. Lesies, als beschreven, zijn ook gevonden in ruggemergpreparaten van patiënten die niet aan de ziekte van Parkinson leden.
3. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson werden in de preparaten niet de betrokken lesies gevonden.

In het eerste decennium van deze eeuw verschoof de neuropathologische interesse van het ruggemerg en het verlengde merg naar de circumschripte lesies behorende tot het gebied van de basale kernen.

Een omslagpunt in de geschiedenis van de neuropathologie inzake de ziekte van Parkinson wordt gevormd door de werken van Manschot (1904) en Jelgersma (1908). Beiden beklemtoonden dat de afwijkingen op medullair niveau van specifieke, involutieve aard waren. Manschot en Jelgersma beschreven ook beiden afwijkingen in de gebieden rond de basale kernen. Ondanks de grote gedegenheid en uitgebreidheid van de dissertatie van Manschot verkreeg de lapidaire rapportage van Jelgersma internationaal veel meer aandacht. Zij diende als basis voor het latere neuropathologische onderzoek. Er zijn hiervoor verschillende verklaringen te geven.

1. De dissertatie van Manschot was Nederlandstalig.
2. Jelgersma maakte als eerste gebruik van seriecoupes uit een specifiek deel van het centrale zenuwstelsel.
3. De bevindingen van degeneraties van bepaalde vezelsystemen van het striaire systeem voegden een nieuw element toe aan de neuropathologie van de ziekte van Parkinson. Daarnaast herkende men de analogie van deze bevindingen met degeneraties van het pyramidebaansysteem.
4. Jelgersma was, in tegenstelling tot Manschot, een autoriteit.

Vanaf 1909 ontwikkelden zich gelijktijdig twee visies: de mesencefale- en de basale kernen (extrapyramidale)-hypothese.⁴⁵

Castéran (1909), Alquier (1909) en Zingerle (1909) concludeerden alle drie dat 'de lesie' bij de ziekte van Parkinson tussen pons en basale kernen gezocht diende te worden. Argumenten voor deze mesencefale hypothese waren:

1. Met betrekking tot dit hersengebied zijn gelokaliseerde afwijkingen beschreven.
2. De bulbare symptomen van de ziekte van Parkinson zouden eveneens bij afwijkingen in dit gebied kunnen passen.

Daarbij meende Zingerle (1909) dat behalve mesencefale afwijkingen bij de ziekte van Parkinson ook subcorticale lesies gevonden konden worden, gezien het feit dat er zowel motorische als psychische symptomen zijn. Ondanks doorzoeken van het mesencefale gebied konden Vires (1900), Alquier (1909) en Spielmeyer (1911) geen afwijkingen vinden.⁴⁶

⁴⁵ Het begin van de mesencefalonhypothese kan echter eerder gedateerd te worden. Lereboullet en Bussard (1886) spraken al van de doctrine van het lokaliseren van de lesie in het mesencefalon. Deze hypothese zou onder andere steun vinden in het werk van Dowse (1878). Ook Fox (1874) noemde als lokalisatie van de oorzaak van de ziekte van Parkinson het mesencefalon, hij verwees naar Axenfeld (1871) en stelde 'Practically, however, it is of importance to remember that sclerosis of the meso-cephalon is the alteration most frequently connected with this neurosis' (p. 292). Verwisseling met multiple sclerose ligt hier voor de hand.

⁴⁶ Het is dus onjuist door Greenfield (1955) gesteld, dat tussen 1895 en 1919 de substantia nigra niet is

Het merendeel van de neuropathologische onderzoeken (ook in deze eeuw) richtte zich op vragen als 'waar is de zetel van de ziekte' (Mendel, 1911), respectievelijk 'waar kan de essentiële lesie gelokaliseerd worden' (Hunt, 1917) ⁴⁷

Deze vragen werden geformuleerd binnen de vigerende denkstijl van de lokalisatoren. De lokaties waarbinnen men de lesie meende te kunnen vinden, bevonden zich rostraal van de medulla oblongata. Dit gebied en de medulla spinalis werden als potentiële ziekteplaatsen verlaten, zonder dat de vraag, of de vele lesies die hier gevonden waren, van specifieke of specifieke aard waren, eenduidig beantwoord was. Het feit dat de lesies in deze delen een diffuse aard hadden en als zodanig minder in aanmerking kwamen voor een verklaring in lokalisatorische trant, droeg hier vermoedelijk toe bij.

Terwijl men dus tot rond 1910 in het vinden van diffuse lesies het bewijs meende te zien, dat 'de' lesie bij de ziekte van Parkinson nog gevonden moest worden, ontwikkelde zich langzaam het besef dat dergelijke diffuse lesies (nu op striair- en mesencefaal niveau) wel causale relevantie zouden kunnen hebben, met andere woorden dat de ziekte van Parkinson geen ziekte van een locus maar van een systeem was (Foix, 1921 'Maladie du système ou maladie de région, telle est la question').

De dominante benadering van dit probleem bleef echter lange tijd lokalisatorisch van aard, waarbij de publicaties van Trétiakoff (1919), Foix en Nicolesco (1925), Hassler (1938), Klauw (1940) en Greenfield en Bosanquet (1953) algemeen opgevat werden als de pijlers van de neuropathologische inzichten. Toch werd de visie dat de ziekte van Parkinson misschien een systeemziekte was (vergelijkbaar met ziekten waarbij delen van het pyramide-baansysteem degenereren, zoals amyotrofische lateraalsclerose) door sommigen verdedigd (Mingazzini, 1916, Hunt, 1917, 1933, Jelliffe en White, 1919, Bielschowsky, 1922, Curschmann, 1925, Nicolesco en Nicolesco, 1925, Strauss, 1937). Bielschowsky (1922) meende dat de ziekte van Parkinson een zeer ongunstig voorbeeld was om het lokalisatievraagstuk op te lossen, daar afwijkingen in het gehele zenuwstelsel voorkwamen.

De conclusie van de intensieve uitwisseling van ideeën op het Parijse neurologencongres in 1921 was volgens Souques, de in- en uit leider, dat de keuze tussen de hypothesen van Hunt enerzijds en die van Trétiakoff anderzijds nog niet mogelijk was.

De bouwstenen voor de neuropathologie van de ziekte van Parkinson, zoals wij deze ziekte momenteel begrijpen, zouden pas na 1910 geleverd worden (Manschot en Jelgersma verzorgden de opmaat).

⁴⁷ Een steun voor de lokalisatorische opvatting van ziekten van de basale kernen vormde de hepatolenticulaire degeneratie, zoals door Wilson (1912) beschreven.

Lewy (1912) beschreef als eerste de later naar hem genoemde insluitlichaampjes, die hij aantrof in de kernen van de nervus IX en X⁴⁸ Tevens trof hij Alzheimerse degeneratie van de substantia innominata aan (Lewy, 1913^a)

Trétiakoff (1919) wordt in het algemeen beschouwd als de eerste auteur die bewijsmateriaal aanvoerde ter ondersteuning van de nigra-hypothese van Brissaud (1895) (Meestal gaat men echter voorbij aan de vele methodologische en interpretatieve tekortkomingen van zijn studie, die onder andere reeds door Lhermitte en Cornil (1921), Bielschowsky (1922) en Lotmar (1926) besproken werden) Zo stelde Lakke (1977) bijvoorbeeld ten onrechte dat Trétiakoff bewijs leverde dat aantoonde dat de wezenlijke afwijking een reductie van de gepigmenteerde cellen van de substantia nigra was

Trétiakoffs eindconclusie was weliswaar eenduidig, namelijk, dat de ziekte van Parkinson met als twee belangrijkste symptomen rigiditeit en tremor veroorzaakt werd door een lesie van de substantia nigra De weg waarlangs hij deze conclusie bereikte was echter problematisch

- 1 Er werden door hem vele, uiteenlopende ziektebeelden beschreven met lesies van de substantia nigra, waarmee het specifiek zijn van de lesies voor de ziekte van Parkinson door zijn eigen werk ontkracht werd
- 2 Trétiakoff had het neuropathologisch onderzoek ten onrechte beperkt tot het gebied van de substantia nigra en de pedunculus cerebri
- 3 Bij de casus werden weinig of geen symptomen beschreven, de diagnose, gesteld door de clinici van de Salpêtrière, moest voldoende waarborg zijn
- 4 Naast de nigra-lesies werden ook begeleidende afwijkingen beschreven, die echter niet gewaardeerd werden als eveneens mogelijk relevant voor de ziekte van Parkinson
- 5 De nigra-lesies werden gecorreleerd aan uiteenlopende symptomen op het gebied van de onwillekeurige bewegingen
- 6 Uit een serie beschrijvingen uit de archieven selecteerde Trétiakoff twintig voorbeelden met het syndroom van Benedict, waarbij nigralesies een onderdeel vormden Het gedeelte met de lesie, de pedunculus cerebri, werd onduidelijk omschreven en veranderde later in zijn exposé in de substantia nigra
- 7 Ten slotte zijn er auteurs die menen dat alle gevallen door Trétiakoff beschreven in werkelijkheid van postencefalitische aard waren (Spatz, 1930, Nyssen, 1949, Hassler, 1953) Op basis van Trétiakoffs beschrijvingen lijkt deze opvatting moeilijk te verdedigen, maar

⁴⁸ Sommigen spreken heden ten dage zelfs van de ziekte van Parkinson als 'Lewy-body disease' (Alvord, c s 1974, Marsden, 1982)

eveneens moeilijk te verwerpen, daar de neuropathologische en symptomatische verslaglegging niet uitgebreid genoeg is

De hierboven genoemde punten demonstreren duidelijk de tekortkomingen van de studie en ondergraven de te eenvoudige conclusie, die later op grond van Trétiakoffs werk getrokken werd, te weten dat de substantia nigralesie verantwoordelijk is voor het totstandkomen van de ziekte van Parkinson

Volgend op Trétiakoff worden Foix en Nicolesco (1925), Hassler (1938), Klaue (1940) en Greenfield en Bosanquet (1953) in het algemeen genoemd als auteurs die de substantia-nigra hypothese bewezen hebben (Hartmann-von Monakow, 1960, Bethlem en den Hartog Jager, 1960, Turner, 1968, Lewis, 1971, Gray, 1972) Andere bevindingen op neuropathologisch vlak, die niet in overeenstemming met de unitaristische hypothese van Brissasud waren, zoals bijvoorbeeld beschreven door Byrnes (1926), Hunt (1933), Garcin c s (1943), Neustaedter en Liber (1937), Benda en Cobb (1942) en Heath (1947) werden minder of niet genoemd

De hypothese van Byrnes (1926), die stelde dat er degeneraties in de spierspoeltjes waren, week dermate van de algemene opvatting af, dat dit onderzoek nooit aanleiding tot verdere evaluatie is geweest Het is de eerder genoemde unitaristische nigra-hypothese, die, als gold het een fait accompli, uiteindelijk in diverse leerboeken terecht kwam en tot op de dag van vandaag levensvatbaar is gebleven⁴⁹

Foix en Nicolesco (1925) maakten melding van het probleem van de afgrenzing tussen de lesies passend bij de ziekte van Parkinson en specifieke seniele lesies Ze gaven een opsomming van de gevonden afwijkingen in het centrale zenuwstelsel, zonder daarbij echter te vermelden bij hoeveel patienten zij onderzoek gedaan hadden en zonder de methode van onderzoek te beschrijven Bij het schetsen van de afwijkingen hanteerden ze een (impliciete) norm van wat 'normaal' is Er zouden vele soorten lesies bij patienten met de ziekte van Parkinson gevonden zijn, die kwantitatief verschilden, in globus pallidus, nucleus caudatus, substantia nigra, locus coeruleus, dorsale vaguskern, velden van Forel, substantia innominata, thalamus opticus De 'belangrijkste' lesies zouden die van de substantia nigra en de globus pallidus zijn, waarbij de eerstgenoemde 'absoluut constant' waren Van de twee soorten lesies, diffuus en lokaal, waren de diffuse afwijkingen onbeteknend, 'banaal' Deze begrippen werden niet nader omschreven

⁴⁹ Sourkes (1981) 'This disorder is now recognized to stem from degenerative changes in the substantia nigra' (p 719), Bannister (1973) 'The constant pathological lesion in idiopathic Parkinsonism is loss of melanin pigment and degeneration of neurons in the substantia nigra' (p 248), Oosterhuis (1980) 'Alle ziekten met parkinsonisme inclusief de ziekte van Parkinson hebben een destructie van een deel van de substantia nigra gemeenschappelijk' (p 290)

De beide Duitse auteurs, Hassler (1938) en Klaue (1940), stelden dat, om te komen tot een juiste interpretatie van de afwijkingen, het noodzakelijk was dat er een controlegroep was. Beide auteurs beschreven de aanwezige lesies bij een dergelijke groep. Een bespreking van de individuele gevallen evenals van de uitslag van het neuropathologische onderzoek ontbrak. Men gaf direct het eindresultaat. Daarvoor had Hassler de bevindingen van Bielschowsky (1920) en Osekı (1924) samen met eigen observaties beschreven als een profiel van de 'normale' lesies van het striaire gebied. Klaue gaf een eindoordeel op basis van onderzoek bij een twaalfstal patienten in de leeftijdscategorie van 51 tot 81 jaar. Bij beide auteurs blijft het denkproces, dat tot het noemen van de uiteindelijke verzameling lesies leidde, echter onzichtbaar. Het is dan ook onduidelijk of deze verzameling 'banale' lesies een gemeenschappelijke doorsnede van alle lesies vormt, of juist een vereniging ervan in termen van de verzamelingenleer.

Ook de afwijkingen bij patienten met de ziekte van Parkinson werden op een dergelijke problematische wijze besproken. Klaue gaf bijvoorbeeld slechts een integrale bespreking van twee patienten, waarbij één van deze twee tevens pseudo-bulbaire en cerebellaire symptomen vertoonde. Volgend op deze beschrijving gaf hij een samenvatting van de afwijkingen bij een groep van 32 patienten. Hassler daarentegen gaf wel een uitgebreide beschrijving van zes patienten met de ziekte van Parkinson, zowel op het vlak van de symptomen als op dat van de neuropathologie. Hij vatte de ziekte van Parkinson als een topische afwijking op. Enkele van zijn uitgangspunten waren:

- Een ziektebeeld met ernstige symptomen dient verklaard te worden vanuit uitgebreide en intense lesies (in de substantia nigra), met andere woorden er is zowel een kwalitatieve als een kwantitatieve relatie tussen gelokaliseerde lesies en symptomen.
- De lesies van de substantia nigra overtreffen zowel kwantitatief als kwalitatief⁵⁰ de overige afwijkingen en zijn *daarom* als verklaring van het ziektebeeld doorslaggevend.
- Er is een grens te trekken tussen enerzijds de involutieve afwijkingen van de substantia innominata en anderzijds de veranderingen van substantia nigra en dorsale vaguskern ten gevolge van een specifiek pathologisch proces.

Hassler sloot zijn studie af met de uitspraak in overeenstemming met zijn ingenomen topische standpunt:

'Die untersuchten P a -Falle beweisen die Ansicht Trétiakoffs, dass die Läsion der Substantia nigra das pathologisch-anatomische Substrat der Paralysis agitans ist' (p. 471)

⁵⁰ Het is onduidelijk wat Hassler bedoelt met het kwalitatief overtreffen. Welke kwaliteit is hier in het geding en hoe kan deze gemeten worden?

Ook Greenfield en Bosanquet (1953) gaven direct het eindresultaat van hun bevindingen bij 19 patienten met de ziekte van Parkinson en een controlegroep van evenveel patienten met andere (?) neurologische aandoeningen. Hoe ze tot die resultaten kwamen blijft onduidelijk. Enkele andere (methodologische) bezwaren die men tegen hun studie in het veld kan brengen, zijn

- Er werd meer onderzoek gedaan van het mesencefalon dan van de basale kernen 'We have examined the mid-brain and pons more thoroughly than the basal ganglia' (p. 216)
- De groep van 19 patienten met de ziekte van Parkinson was uit een groep van 24 gevallen geselecteerd. Vijf gevallen werden niet opgenomen, daar deze 'atypisch' waren. Bij twee patienten bleken na pathologisch onderzoek, de lesies van de substantia nigra beter bij postencefalitische gevallen te passen, een patient bleek parkinsonisme op basis van een olivo-ponto-cerebellaire degeneratie ontwikkeld te hebben en twee patienten vertoonden tevens tekenen van amyotrofie. Hieruit blijkt dat de auteurs de neuropathologie primair stelden.
- Slechts in twee gevallen werden sericcoupes vervaardigd.

Als resultaat werd genoemd dat bij 15 van de 19 beschreven gevallen celverlies van de substantia nigra gevonden was.

De resultaten van het neuropathologisch onderzoek uit deze periode samenvattend, kan de stelling van Selby (1968) onderschreven worden, dat onze kennis van de neuropathologie van de ziekte van Parkinson (tot dat jaar) gebaseerd is op een verrassend klein aantal adequate histopathologische onderzoeken. Aanduidingen van de ziekte van Parkinson als 'enigma' (Denny Brown, 1962) en 'het raadsel van de sfinx' (Anonymus, 1962), evenals opmerkingen dat 'the only constant autopsy findings in paralysis agitans relate to the nervous system' (Turner, 1968 p. 212), zijn mogelijk ietwat overdreven. Ze geven in elk geval wel aan, dat de wijze waarop tot die tijd de relatie tussen de symptomen van de ziekte van Parkinson enerzijds en de lesies in delen van het extrapyramidale systeem anderzijds gelegd werd, nogal problematisch is.

Vanaf 1919, het jaar waarin Tretiakoff zijn unitaristische hypothese formuleerde, ontstond met het bereiken van nieuwe resultaten twijfel aan de ééndimensionale relatie substantia nigra-lesie-ziekte van Parkinson.

- 1 Tretiakoff zelf had enkele gevallen beschreven van nigra-lesies bij patienten die geen tekenen van parkinsonisme vertoonden, maar wel andere ziektebeelden hadden.
- 2 Foix en Nicolesco (1921) toonden de relativiteit van de karakteristieke nigra-lesies aan door dergelijke lesies ook bij ziektebeelden als lues, tumor cerebri, cervicale dwarslesie, syringomyelie en seniele dementie te beschrijven.
- 3 Hallervorden en Spatz (1922) beschreven een aandoening met

- ngiditeit, tremor of athetose, gerelateerd aan afwijkingen in de globus pallidus én de substantia nigra
- 4 Jacob (1923) vond slechts bij uitzondering nigra-lesies in de door hem onderzochte groep patienten met de ziekte van Parkinson
 - 5 Lewy (1923) beschreef bij slechts 11 van de 50 door hem onderzochte gevallen afwijkingen van de substantia nigra
 - 6 Woods en Pendelton (1925) rapporteerden een geval met als symptoom torsiedystonie, terwijl er lesies aangetroffen werden in de globus pallidus én de substantia nigra
 - 7 Lotmar (1926) beschreef enkele gevallen met nigra-lesies, zonder dat tekenen van parkinsonisme aanwezig waren
 - 8 McAlpine (1923) had drie gevallen beschreven van patienten met de ziekte van Parkinson zonder nigra-lesies
 - 9 Hunt (1933) vond vooral lesies in de globus pallidus, terwijl de substantia nigra niet aangedaan was (eveneens Hunt, 1917, van Bogaert, 1930)
 - 10 Hallervorden (1935) beschreef enkele gevallen met uitgebreide nigra-lesies, zonder dat er sprake was van rigiditeit (idem bij Klarfeld, 1922, Meyer, 1923, Holzer, 1926)
 - 11 Neustaedter en Liber (1937) vonden bij twee patienten met de ziekte van Parkinson geen nigra-afwijkingen
 - 12 Timmer (1940) beschreef drie patienten met de ziekte van Parkinson, bij wie slechts zeer geringe nigra-afwijkingen gevonden werden
 - 13 Benda en Cobb (1942) toonden de relativiteit aan van de relatie tussen de nigra-lesie en de varierende symptomen bij de ziekte van Parkinson, zo beschreven zij één patient met tremor en rigiditeit aan dezelfde kant als de gelokaliseerde nigra-lesie
 - 14 Garcin (1943) beschreef een geval van hemiparkinsonisme ten gevolge van een tumor in het dextero-antérieure gebied van het corpus callosum. De symptomen van de ziekte van Parkinson verdwenen na operatief verwijderen van deze tumor
 - 15 Mettler (1943) toonde door ablatie experimenten bij proefdieren aan dat de substantia nigra retrograde degeneratie vertoonde bij lesies elders in het centrale zenuwstelsel
 - 16 Winkelmann en Book (1949) beschreven autopsie-resultaten bij een patient met de ziekte van Pick. De gevonden pathologische lesies pasten veel meer bij de ziekte van Parkinson of bij de chorea van Huntington, terwijl er bij leven geen extra-pyramidale symptomen aantoonbaar waren
 - 17 Bij ablatie-experimenten bleek dat lesies in de substantia nigra, geen tremor of rigiditeit veroorzaakten, terwijl lesies buiten dit gebied soms wel parkinsonistische tremoren konden veroorzaken (Mettler, 1944, 1955, bij Mettler, 1964)

18. Heath (1947) analyseerde 53 in de literatuur beschreven gevallen van de ziekte van Parkinson, waarbij hij op vele tegenstrijdigheden stuitte in verband met de voor de ziekte verantwoordelijk gestelde lesie. Hij sloot zijn betoog af met de opmerking:

‘What may be the minimal accessory pathological change required to produce the clinical picture one has no means of knowing, since really comprehensive studies on statistically significant, uniformly fresh material have still to be made’ (p. 497).

19. Denny Brown (1960) beschreef uit een groep van 21 patiënten twee gevallen, waarbij totaal geen cel- of vezelverlies in de substantia nigra te vinden was. De constante bevindingen bij deze gehele groep bestonden uit bleekheid van de globus pallidus en de ansa lenticularis.

Ondanks het feit dat aan sommige van deze bevindingen (op grond van de gehanteerde methode van kleuren of snijden of op grond van afwezigheid van gedetailleerde beschrijvingen van de symptomen en/of lesies) getwijfeld kan worden, is er aanleiding (genoeg?) om de monocausale relatie tussen lesie van de substantia nigra en symptomen van de ziekte van Parkinson ter discussie te stellen.

Behalve de relativering van de nigra-hypothese vanuit de neuropathologie zelf, kunnen tegen deze hypothese, die een speciële vormt van de algemene lokalisatorische denktrant binnen de neurologie, ook enkele theoretische bedenkingen geuit worden.

De relatie tussen lesie en symptomen is vanaf Parkinson in causale termen verwoord. ‘Lokalisatie van lesie’ en ‘lokalisatie van oorzaak’ blijken in de geschiedenis van de neurologie (in verband met de ziekte van Parkinson) synoniem. Het begrip ‘oorzaak’ is de geschiedenis van de ziekte van Parkinson in twee verschillende betekenissen gehanteerd, namelijk op het gebied van de neuropathologie en op de gebieden der etiologie en pathogenese.

Het lokaliseren en van daaruit ‘verklaren’ van ziektebeelden is een geaccepteerde methode binnen de neurologie. Mumentaler (1982) stelt bijvoorbeeld ‘Das Besondere in der Neurologie ist . . . das Wo’ (p. 2). Lokaliseren vormt de kern van de klinische neurologie. De vraag naar de plaats van de lesie is binnen dit vak even belangrijk als de vraag naar de aard van de lesie binnen de algemene pathologie.⁵¹

⁵¹ De neurologie als ‘lokalisatiewetenschap’ ontwikkelde zich vooral nadat de solidaire pathologie haar momentum verkregen had. Toch werd er al veel eerder gelokaliseerd. Het ging daarbij echter niet om de ‘zetel’ van *ziekten* maar om de lokalisatie van het ‘sensorium commune’. Deze ‘hersenfunctie’ werd door vele auteurs op verschillende plaatsen binnen het centrale zenuwstelsel gelokaliseerd. Gall (1758-1828) wordt algemeen opgevat als de auteur die een nieuwe periode inludde (Benton, 1976). Gall maakte als eerste een scherp onderscheid tussen de grijze en de witte stof, herkende de vezelstructuur, beschreef vele baansystemen, de *decussatio pyramidalis*, de oorsprong van een serie

De substantia nigra als zetel van het ziekteproces impliceert een ruimtelijke organisatie van het ziekteproces, dat de basis vormt voor gestoord gedrag (de symptomen van de parkinsonpatiënt).

De theoretische bedenkingen ten aanzien van de lokalisatorische hypothese laten zich samenvatten onder de volgende, drie gezichtspunten:

1. de demarcatie van de lesie;
2. de symptoom-omschrijving respectievelijk de syndroom-omschrijving;
3. de aard van de relatie tussen de lesie enerzijds en het symptoom of syndroom anderzijds.

1. *De demarcatie van de lesie.*

De gedachte van demarcatie van een lesie veronderstelt dat bepaalde delen van het zenuwstelsel als een eenheid opgevat kunnen worden, zodat een exacte plaatsbepaling mogelijk is. Welk gedeelte een eenheid genoemd wordt, hangt mede af van de benaderingswijze van de onderzoeker. Zo zal de histoloog morfologische en de fysioloog functionele criteria hanteren. Om me eerst te beperken tot de histologische benadering: ook daarin zijn verschillen aan te wijzen. Zo speelt in de beoordeling van wat de histoloog als eenheid opvat mee, welke kleuringen hij hanteert. Kleine eenheden, zoals bijvoorbeeld het 'Lewy-lichaampje', worden gedefinieerd aan de hand van bepaalde kleuringen. Deze vorm van demarcatie speelt voor de gehele histologie (respectievelijk histochemie) een rol. Om een voorbeeld te geven: Lewy zelf gebruikte eenvoudige histochemische methodieken, waardoor hij tot de conclusie kwam dat de 'Lafora-lichaampjes', beschreven bij de myoclonie van Unverricht en de zelf beschreven corpuscula bij patiënten met de ziekte van Parkinson identiek waren. Bij het gebruiken van bijvoorbeeld zilverimpregneringsmethoden is de kans groot dat de 'Lewy-lichaampjes' weer verwisseld worden met de 'Pick-lichaampjes'. Alleen indien men polychromatische kleurmethodieken hanteert, zoals de methode van Lendrum (floxinetartrazine), komt een verschil tussen deze twee subcellulaire elementen tot uiting (Greenfield en Bosanquet, 1953). Aangetekend dient wel te worden dat de morfologische criteria van de histoloog samenhangen met de eigenschappen van het te kleuren weefsel. Deze eigenschappen kunnen weer samenhangen met de functionele betekenis ervan, zodat vorm en functie op dit niveau

hersenzenuwen (Ackerknecht, 1958) Gall's frenologie, hoe onjuist in uitwerking ook, was van fundamenteel belang voor de neurologie en werkte stimulerend op de ontwikkeling van latere meer realistisch getinte lokalisatorische ideeën. Vanaf het begin van de negentiende eeuw was lokaliseren binnen de neurologie van eminent belang geworden. Ook psychische functies werden veelvuldig gelokaliseerd. Bouillaud (1825) sprak bijvoorbeeld over 'le siège de l'organe du langage articulé', Broca (1861) over 'le siège de la faculté du langage'.

moeilijk scheidbaar zijn (bijvoorbeeld bij de specifieke Feulgen-reactie voor de DNA-kleuring)

Natuurlijk is er van oudsher altijd overeenstemming geweest wat betreft de grove mozaïestructuur van het zenuwstelsel grote hersenen, kleine hersenen, hersenstam en dergelijke. Dat neemt niet weg dat de beschrijving van een bepaald hersendeel als een eenheid uiteindelijk bepaald wordt door de demarcatiecriteria waarvoor men kiest.

Hoe betrekkelijk de zelfstandigheid van de onderdelen van het centrale zenuwstelsel is wordt duidelijk als men acht slaat op het feit dat histochemisch identieke delen functioneel geen eenheid hoeven te vormen (Van Dongen (1980) noemt als voorbeeld de nucleus solitarius, die functioneel opgebouwd blijkt te zijn uit een respiratoir en een gustatoir deel). Daarnaast is het mogelijk dat histochemisch verschillende delen van het zenuwstelsel in functioneel opzicht een eenheid vormen. Zo zijn er thalamische kernen die wat betreft de corticale projectie, niet van elkaar te onderscheiden zijn (Van Dongen, 1980). Ook binnen neurotransmittersystemen die uniform lijken te zijn, bijvoorbeeld dopaminerg, zijn er aanwijzingen te vinden voor functionele diversiteit (Cools, 1984).

Deze voorbeelden zijn te generaliseren tot de uitspraak dat er binnen het centrale zenuwstelsel morfologisch (histochemisch gedefinieerd) homogene delen zijn die functioneel heterogeen zijn, terwijl er tevens morfologisch verschillende delen van het centrale zenuwstelsel aan te wijzen zijn die functioneel identiek zijn.

Om kort te gaan, het benoemen van een bepaald deel van het zenuwstelsel als een 'eenheid' is afhankelijk van de keuze voor een omschrijving in morfologische, neurochemische of functionele termen.

Eenzelfde probleem van demarcatie speelt een rol bij het afgrenzen van 'de lesie'. Hiervoor is kennis noodzakelijk van de normale structuren, het intacte zenuwstelsel. Beschadigingen van neuronen kunnen zich op vele wijzen openbaren. Ook hier hangt het oordeel 'pathologisch-gezond' af van de gekozen methodiek van impregneren, kleuren en prepareren. Het zal duidelijk zijn dat lichtmicroscopisch, polarisatiemicroscopisch en elektronenmicroscopisch onderzoek elk voor zichzelf tot verschillende afbakeningen over ziek/gezond kunnen leiden. In het geval van de beoordeling ziek-gezond, pathologisch-normaal relateert de beoordelaar zijn uitspraak aan de eigen (impliciete) opvatting van normaliteit. Waarom hij in het voorkomende geval een preparaat als afwijkend beoordeelt, wordt (bijna) nooit expliciet beargumenteerd. Indien een onderzoeker lesies op verschillende plaatsen van het centrale zenuwstelsel met elkaar vergelijkt, om uiteindelijk te beslissen dat één specifieke lesie doorslaggevend voor het ziektebeeld is, dan spelen vele (voorwetenschappelijke, impliciete) momenten mede een rol (Hassler (1938) 'Die Läsion der Sn übertrifft die der anderen

Teile des striaren Systems quantitativ und qualitativ so weit, dass sie für die pathophysiologische Deutung *ausschlaggebend ist*', p. 418).

Wat in de beoordeling van de pathologie van weefsel 'normaal' genoemd wordt, berust goeddeels op de individuele ervaring van de beoordelende arts: het beeld dat deze het frequentst heeft gezien, geldt als normaal. Dit moeilyk evalueerbare statistische besef leidt tot het produceren van kwalitatieve uitspraken (pathologisch, ziek). Ook Wulff (1980) signaleert dat in zijn bespreking van de onmogelijkheid om een scherp onderscheid te maken tussen kwantitatieve en kwalitatieve uitspraken Als voorbeeld noemt hij het klassificeren van cellen als maligne of benigne, hetgeen formeel een meting op een nominale schaal is, aan de patholoog-anatoom is de taak om een scheidslijn te trekken.

Lokaliseren – binnen de pathologie het lokaliseren van een lesie en binnen de symptomatologie het lokaliseren van symptomen – speelt in de geneeskunde een belangrijke rol. Canguilhem (1966) begint zijn analyse van het normale en het pathologische met de lapidaire uitspraak: 'Pour agir, il faut au moins localiser' (p. 11) Deze opmerking laat hij volgen door de opmerking dat de drijvende kracht achter elke ontologische theorie van ziekte ondubbelzinnig geworteld is in de door artsen gevoelde noodzaak om tot handelen (instellen van een therapie) te komen Een doelstelling als willen genezen, hangt via de causaliteitsgedachte direct samen met het willen lokaliseren. Terwijl miasma onzichtbaar blijft, is een bacterie zichtbaar te maken (en dus onschadelijk te maken). De infectietheorie is in die zin een optimistische variant van de leer van de ziekmakende factoren: het zien, het lokaliseren van de ziekmakende agens maakt de genezende actie principieel mogelijk.

Verbrugh (1978) wijst in dit verband op de centrale plaats die de lesie binnen de pathologie inneemt; deze hangt voornamelijk met het pragmatische uitgangspunt van de arts samen en is geen principiele kwestie. Ruimtelyk-identificeerbare veranderingen bieden een beter uitgangspunt bij verklaringen dan functieveranderingen, die zich immers in de tijd afspelen. Bovendien lijken dergelyke ruimtelyk-identificeerbare afwijkingen eenvoudiger therapeutisch benaderbaar. Tevens wijst Verbrugh (1978) erop dat het lesie-begrip niet alleen binnen de macroscopische structuren gedefinieerd kan worden, maar in de loop van de ontwikkeling van de pathologie ook op micro-niveau beschreven is. Hiervan getuigt de introductie van een term als de biochemische lesie. Ook Canguilhem (1966) signaleerde dat de termen als anomalie en lesie, ontleend aan de taal der pathologen, in het domein van de biochemische verschijnselen opgeld doen.

De ontwikkelingsgang van de neuropathologie van de ziekte van Parkinson vormt hierop geen uitzondering. Na een periode waarin de lesie op macroscopisch niveau beschreven werd, namelijk als een verandering van de structuur van de substantia nigra, kwam een periode

waarin de lesie op microscopisch, subcellulair niveau gezocht werd. De ziekte van Parkinson werd binnen deze context ook wel een 'Lewy-body disease' of een 'disease of neuromelanin' (Marsden, 1982) genoemd. Dit correspondeert met de onder anderen door Verbrugh (1978) gesignaleerde tendens om de uiteindelijke verklaring van ziekten zoveel mogelijk op celniveau te zoeken

Er kan gevoegelijk van uitgegaan worden dat, ook voor wat de ziekte van Parkinson betreft, de vraag naar het waardóór uiteindelijk op het veld van de ontmoeting tussen structuurlesie en functionele 'lesie' ('neuromelanin disease' – 'neurotransmitterdisease') geformuleerd zal worden.

2. *De symptoom-omschrijving, respectievelijk de syndroom-omschrijving*

In de loop van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson is op vrij eenvoudige wijze gedacht over de voor deze ziekte verantwoordelijke lesie. Men dacht daarbij in termen van een soort één-op-één-relatie. Lesies met een bepaalde karakteristiek enerzijds werden in relatie gebracht met een omschreven symptomentableau (in casu dat van de ziekte van Parkinson) anderzijds. In overeenstemming met de heersende opvatting van ziekte als een 'ens morbi' (ontologische ziekteopvatting), een opvatting die in de klinische praktijk van alledag ook nu nog een belangrijke rol speelt, werd de ziekte van Parkinson, gedefinieerd met enkele kernsymptomen, als geheel gerelateerd aan een bepaalde lokale afwijking.

Wat in de loop van de geschiedenis verandert, is de waardering van de symptomen en de daarmee corresponderende veranderingen in de definities van de ziekte van Parkinson. Onveranderd daarentegen bleef de lokalisatorisch-lesionistische gedachte dat ook in het geval van de ziekte van Parkinson een causale relatie bestond tussen de desbetreffende symptomen en de lesie.

Het feit dat in het algemeen ziekten van het extrapyramidale systeem gekenmerkt zijn door positieve symptomen (tremor, rigiditeit), waardoor in theorie een relatie tussen dergelijke symptomen en een lesie minder direct gelegd kan worden dan dit bij negatieve (uitvals-) symptomen kan geschieden, heeft binnen de hier besproken neurologische literatuur geen rol gespeeld.

Zelfs de vraag of de relatie lesie-effect geformuleerd diende te worden op basis van de afzonderlijke symptomen dan wel op basis van het gehele ziektebeeld is in de literatuur vrijwel niet aan de orde geweest. Men heeft in het algemeen gekozen voor de relatie tussen lesie en ziektebeeld.⁵²

⁵² Trénakoff (1919) legde aanvankelijk alleen een relatie tussen de lesie van de substantia nigra en tonusmodificaties. Zijn werk is een voorbeeld van een behandeling van de lesie-symptoom relatie.

De diverse interpretatieve problemen rond de samenstelling van het symptomentableau bij de ziekte van Parkinson komen in hoofdstuk 3 1 5 aan de orde

3 De aard van de relatie tussen de lesie enerzijds en het symptoom of syndroom anderzijds

De relatie tussen lesie en syndroom is in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson altijd in causale termen geconcipieerd Deze wijze van concipieren is een manifestatie van het in de neurologie algemene streven naar 'een patho-fysiologische beschouwing van het symptoom in de zin van een gestoorde functie *ten gevolge van* een al of niet omschreven laesie' (Kemp, 1966 p 14) (In de toevoeging 'niet' is de vooronderstelling zichtbaar, dat uiteindelijk een lesie de basis voor de ziekte vormt)

In vrijwel de gehele hier besproken literatuur wordt de pathologische basis voor de ziekte van Parkinson gezocht in de afwijkende structuren Parkinson zelf gaf daarvoor de aanzet In de laatste twee hier besproken perioden (samengevoegd van 1895-1953) zijn het corpus striatum, de globus pallidus, de locus coeruleus en natuurlijk de substantia nigra veelal de foci van aandacht geweest

De opkomst van de ethologie en de gedragswetenschappen heeft ertoe bijgedragen dat het probleem van de relatie tussen symptoom/syndroom enerzijds en lesie anderzijds geherformuleerd kon worden als het probleem van de relatie van Parkinson-gedrag en een (centrale) lesie

Auteurs die zich op dit terrein van 'hersenen en gedrag' bewegen, hebben de relatie tussen deze twee elementen geproblematiseerd De bespreking van hun inzichten is dus hier op zijn plaats Het zal blijken dat de vraag hoe een lokale afwijking de legitimatie voor een ziekte (gedrag) kan vormen, niet eenvoudig te beantwoorden is

3 1 4 1 Hersenen en gedrag een causale relatie?

Een van de centrale problemen bij het leggen van causale verbanden tussen lesies en symptomen is door Hughlings Jackson al geformuleerd, namelijk dat het lokaliseren van een defect verschilt van het lokaliseren van een functie

Luria (1973) wees op hetzelfde probleem en noemde als voorbeeld de apraxie Het lokaliseren van apraxie in een deel van de cortex impliceert niet dat de functie 'praxis' ook daar te lokaliseren is

'The symptom of a disturbance of praxis is a sign of a local brain lesion, however, by itself this symptom tells nothing about any specific localization of the focus causing its appearance' (p 37)

Ook de constatering dat bepaalde lesies leiden tot een kwantitatieve en

kwalitatieve toename van gedragscomponenten, zoals bijvoorbeeld bij het Kluver-Bucy syndroom, waar lesies van de amygdala gepaard gaan met hyperagressiviteit en hypersexualiteit, is niet direct binnen de lesie-symptoomrelatie onder te brengen. Hetzelfde geldt voor de positieve symptomen bij extrapyramidale aandoeningen. De a posteriori gegeven verklaring dat het gebied van de lesie het onderdrukken van bijvoorbeeld agressief gedrag als functie heeft, wordt op theoretische gronden aangevochten. Met behulp van het volgende voorbeeld heeft Gregory (bij Blundell, 1975) dit zichtbaar trachten te maken: het verwijderen van een transistor uit een radio geeft aanleiding tot 'hulpen', dit zou impliceren dat de functie van de transistor 'hulonderdrukking' is.

Naar aanleiding van de problemen van de causale relatie tussen lesie en symptoom hebben enkele auteurs getracht deze relatie anders dan strikt causaal te beschrijven.

Hughlings Jackson liep daarbij voorop. Hij beschreef de relatie niet in causale bewoordingen maar introduceerde de term 'representatie'.⁵³

Recentelijk hebben Jolles (1980) en Rose (1980) pogingen gedaan om verheldering te brengen op dit gebied. Jolles (1980) gaat in op de theoretische problemen rond de causaliteit binnen de neurowetenschappen in de inleiding van zijn dissertatie over neuropeptiden, hersenmembranfosforylering en het poetsgedrag bij de rat. Zijn stelling is, dat het principieel onmogelijk is om gedrag tot chemie te herleiden. De relatie tussen deze beide domeinen is niet causaal te beschrijven, er is slechts sprake van correlaties. Beschrijvingen van verschijnselen op gedragsniveau enerzijds en op moleculair niveau anderzijds geven aspecten van de werkelijkheid weer die elkaars complement zijn, het zijn resultanten van onderzoek van één en hetzelfde proces op twee niveaus. Hij neemt stelling tegen de 'reductionistische' zienswijze, waarbij gebeurtenissen op het ene niveau teruggebracht worden tot gebeurtenissen op een ander niveau, met het argument dat tussen de niveaus nooit een echte causale relatie aangetoond is. Hij meent dat het meer zin heeft het levende organisme op een aantal niveaus tegelijk te beschrijven, te weten op gedrags-, fysiologisch- en chemisch niveau. Vervolgens wijst hij erop dat de termen oorzaak en causaliteit hierbij onbruikbaar en verwarrend zijn.

De relatie tussen de verschillende niveaus wordt beschreven als een 'ten grondslag liggen aan' het niveau van de biochemie ligt ten grondslag aan het gedragsniveau. Chemie en gedrag behoren volgens de auteur tot uiteenlopende logische categorieën. Dat betekent dat reductie van uitspraken over gedrag tot chemische gebeurtenissen zelfs in principe uitgesloten is.

⁵³ Van Dongen en Van den Bercken (1981) definiëren de term representatie echter wederom causaal: 'Representation: the set of states/events B is called a 'representation' of A, when A is a cause of B, and A can be reconstructed from B' (p. 51).

Bij Rose (1980) vinden we eveneens objecties tegen het al te eenvoudig reduceren van gedrag tot chemie. De fout van het 'reductionisme' ligt volgens hem in het toekennen van een ontologisch primaat aan één van de vele niveaus van beschrijven en begrijpen van biologische verschijnselen. Zijn pleidooi gaat in de richting van een gelijke waardering van de diverse kaders van beschrijven, van ethologie tot biochemie. De eenheid binnen de veelheid van beschrijvingswijzen meent Rose door middel van een identiteitsbegrip te kunnen aangeven. Bepaalde biochemische toestanden 'corresponderen' met bepaalde gedragingen.

'Specific biochemical states correspond to specific behavioural states not because the biochemistry causes behaviour, but because it is the behaviour, at a different level of analysis, expressed in a different language' (p. 4)

Samenvattend de hier besproken auteurs hebben getracht argumenten te leveren tegen het reductionisme dat impliciet is aan de gangbare relatering van hersenen en gedrag. Met betrekking tot de ziekte van Parkinson kunnen de hierboven besproken inzichten leiden tot het volgende: het lijkt moeilijk ziekteverschijnselen, zoals deze zich bij de ziekte van Parkinson op gedragsniveau openbaren, totaal te verklaren vanuit het lesie-concept. De lesie ligt wel ten grondslag aan de ziekte, maar het is onjuist de symptomen louter en alleen te willen verklaren vanuit die lesie. Materiele afwijkingen kunnen formeel immers geen oorzaak zijn van afwijkingen die beschreven worden door middel van een verzameling categoriaal verschillende begrippen.⁵⁴

3.1.5 Symptomatologie

De symptomen hebben bij de ontwikkeling van inzichten in verband met de ziekte van Parkinson een belangrijke rol gespeeld. Terwijl momenteel bij andere neurologische ziektebeelden de laboratoriumdiagnostiek een belangrijke rol speelt bij het stellen van de diagnose, wordt de ziekte van Parkinson nog steeds zuiver op basis van de symptomen als ziekte herkend. Door de gehele geschiedenis van de ziekte van Parkinson heen hebben neurologen steeds weer uitgesproken dat de ziekte van Parkinson direct, à vue, te diagnosticeren is en alleen in het prodromale stadium aanleiding kan geven tot verwarring.

⁵⁴ Sacks (1982) heeft in de beschrijving van zijn encefalitis-lethargicapatienten de wijze waarop elke patient 'vorm gaf' aan zijn ziekte, op aangrijpende wijze geschilderd. De hierboven uitgesproken positie van onherleidbaarheid van symptomen tot alleen lesies, was ook zijn uitgangspunt. Dit uitgangspunt werd hem door de praktijk van het werken met zijn patienten als het ware opgedrongen. Zijn werk laat zich verstaan als een praktische ondersteuning van de theoretische stelling van Jolles en Rose.

De symptomen van de ziekte van Parkinson zijn voor het grootste deel door Parkinson zelf beschreven. Charcot heeft voor een duidelijke demarcatie ten opzichte van multiple sclerose gezorgd en er bovendien nog enkele belangrijke symptomen, zoals rigiditeit en maskergelaat aangegeven.

Alleen bij een eenduidig omschreven groep symptomen kon op zinvolle wijze gezocht worden naar het veronderstelde, bijpassende anatomische substraat. De idee van de nosologische eenheid is uitgangspunt geweest bij het zoeken naar etiologische, pathogenetische en neuropathologische factoren.

Parkinson heeft enkele auteurs genoemd, die volgens hem de ziekte eerder beschreven hadden. Diverse commentatoren verschulden echter van mening of deze beschrijvingen inderdaad tot de ziekte van Parkinson te rekenen waren.

Charcot en Vulpian (1861) meenden dat een ziekte als 'scelotyrbé festinans' en de ziekte van Parkinson twee verschillende aandoeningen waren, Mendel (1911) meende daarentegen dat de genoemde afwijking wel identiek aan de ziekte van Parkinson was. Er werden echter geen argumenten voor de ingenomen standpunten gegeven, hetgeen geen verbazing hoeft te wekken, omdat de criteria waaraan de diagnose ziekte van Parkinson moet voldoen, nooit expliciet gemaakt waren (zie par. 3.1.7.)

In nevenstaand schema is een samenvatting opgenomen van de symptomen door voorgangers van Parkinson genoemd. Of men uiteindelijk enkele van deze beschrijvingen tot de ziekte van Parkinson wil rekenen, blijft arbitrair.

Parkinson stelde in het begin van zijn monografie de bekende definitie, waarin hij als elementen had opgenomen tremor, afgenomen spierkracht, anteroflexie en propulsie, terwijl de zintuigen en het intellect niet aangetast zouden zijn.

Parkinson beschreef het ziektebeeld op grond van waarnemingen bij zes patienten. Soortgelijke patienten waren voordien opgenomen in de verzameling (genus) niet nader omschreven 'shakers' (vergelijk scelotyrbé). Twee gevallen ontmoette Parkinson terloops op straat, één geval zag hij op een afstand, zodat de details niet waargenomen konden worden en één geval werd slechts gedurende een korte tijd gevolgd, gezien een verhuizing.

Parkinson sprak de overtuiging uit dat het opstellen van een nosografie problemen met zich meebrengt in verband met de waarde die aan bepaalde symptomen toegekend wordt. Naarmate de symptomen een groter differentiërend vermogen ten opzichte van verwante aandoeningen hebben, zullen ze bij de definitie een belangrijker plaats innemen. De tremor en de propulsie waren voor Parkinson beide pathognomonische symptomen.

	Sauvages 1763	Sager 1776	Hunter 1776	Gaubius 1781	Heberden 1807	Ratschovski 1816
festinatie	x			x		
propulsie	x	x			x	
'stijfheid'	x ¹					
articulatie- stoornis				x		
speeksel- vloed		x				
moete met richtings- veran- deringen		x				
rusttremor			x			
verwant- schap met chorea minor	x					x
door de wil onderdruk- bare onwille- keurige bewegingen					x	
hoge leeftijd	x					
voorover- gebogen houding						x

Elementen, opgenomen in beschrijvingen van met de ziekte van Parkinson verwante aandoeningen of aan de ziekte van Parkinson identieke afwijkingen vóór 1817

1 Sauvages noemde niet expliciet de rigiditeit, maar de weinig buigzame spieren en de moete die de patiënten hebben met het overwinnen van weerstand bij bewegen

In dit verband is het zinvol erop te wijzen dat momenteel geen enkel symptoom als pathognomonisch opgevat wordt. De definitie, zoals Parkinson die gaf zou thans niet per se op de ziekte van Parkinson van toepassing zijn. Parkinson zelf zou in de hedendaagse definities vermoe-

delyk zijn eigen ziektebeeld niet meer herkennen de thans gangbare nadruk op de rigiditeit en de akinesie ontbrak in zijn beschrijving

De wijze waarop de patienten bewogen, impliceerde voor Parkinson een paralyse, de 'paralysis agitans' Cruchet (1925) meende dat dit de reden was, waarom Parkinson het blykbaar niet noodzakelyk vond om symptomen als traagheid (hypo- of akinesie) en maskergelaat afzonderlyk te noemen Dit waren immers evidente uitingen van het verlamd-zijn

Deze opvatting is vermoedelyk juist De inhoud van begrip 'verlamming' werd ten tyjde van Parkinson bepaald door wat men aan de patient zag Pinel (1798) definieerde een verlamming als een gehele of gedeeltelyke afname van willekeurige bewegingen De aangedane ledematen konden zich bevinden in een staat van ontspanning, tremor of contractie Daarby kon de sensibiliteit afgenomen, normaal maar ook versterkt aanwezig zijn Deze wijze van definieren was een functie van de wijze waarop men de patient (neurologisch) onderzocht Tot in de jaren zeventig van de negentiende eeuw geschiedde dit vrijwel alleen door middel van observatie Parkinson zelf had zo zijn patienten op straat waargenomen Pas toen de artsen de patienten tot object van onderzoek gingen maken, door bijvoorbeeld individuele spiergroepen op kracht te testen, werd een nieuwe invulling aan het begrip 'verlamd-zijn' gegeven Dit verlamd-zijn veranderde daardoor van het 'verlamde-zien' in het 'verlamde-voelen' Met de ontwikkeling van de elektrodiagnostiek door Duchenne van Boulogne rond 1850 ontstond tevens een mogelijkheid tot het kwantificeren van de contractiele respons van elektrisch geprikkelde spiergroepen

Deze transformatie van het begrip verlamming maakt begrypelyk dat de ziekte van Parkinson voór 1817, als onbenoemde ziekte (niet herkend als nosologische eenheid) opgenomen was in de grote groep der (tremulerende) verlamden

Behalve Romberg (1846) waren er in de vorige eeuw slechts enkelen die het begrip verlamming lever fysiologisch definieerden Zo omschreef bijvoorbeeld Wernicke (1881) het als volgt 'Die Unterbrechung der Leitung, genauer gefasst die Aufhebung des Leitungsvermögens, nennen wir Lahmung' (p 282) Ook het begrip rigiditeit heeft een soortgelyke verandering ondergaan Dit wordt later in deze paragraaf behandeld

De waardering van de symptomen, zoals die door Parkinson zelf gegeven werd, dat wil zeggen met het accent op paralyse, de tremor en propulsie, waarbij de laatste twee symptomen pathognomonisch genoemd werden, berust waarschijnlijk op de volgende overwegingen

- 1 De mogelijkheid op deze wijze duidelyk tussen deze en andere ziekten te differentieren,
- 2 Het feit dat het voorkomen van de propulsie uiterst opmerkelyk was

bij een paralytische aandoening (paralytisch in de zin van bijvoorbeeld Pinel (1798)), zoals hiervoor besproken is)

Indien er geen aandacht geschonken wordt aan de context, waarbinnen Parkinson tot een waardering van de symptomen kwam, zou men de conclusie kunnen trekken dat de ziekte, zoals door hem beschreven, naar hedendaagse maatstaven zelfs geen ziekte van Parkinson genoemd kan worden. Parkinson heeft vermoedelijk hetzelfde waargenomen als wij waarnemen aan een patient met de ziekte van Parkinson. Hij heeft dit alleen in de voor zijn tijd gangbare termen verwoord.

Parkinson merkte in het voorwoord wel op dat deze 'teisterende' ziekte geen plaats heeft gekregen in de classificaties van de nosologen, dat sommigen zelfs de afzonderlijke symptomen opgevat hadden als verschillende ziekten, terwijl anderen eenzelfde term voor uiteenlopende afwijkingen gehanteerd hadden. Redenen voor deze misverstanden en het afwezig zijn van herkenning van de ziekte als nosologische eenheid, gaf hij echter niet. Des te verwondelijker is het dat Parkinson, eigenlijk vanuit het niets een zo uitgebreide beschrijving heeft kunnen geven, en dit teweer door die beschrijving op een zeer klein aantal patienten betrekking had. Zo worden we erons van bewust dat het creatieve proces van de constituering van een nieuwe nosologische eenheid zich in laatste instantie aan analyse onttrekt.

Toch was blijkbaar de tijd rijp om deze ziekte te herkennen. Ondanks het feit dat het ruim een halve eeuw duurde voordat het door Parkinson beschreven ziektebeeld gemeengoed was geworden, herkennen reeds veel tijdgenoten de ziekte zoals die beschreven was, zonder blijk te geven van enige verwondering. Vrijwel alle auteurs uit de eerste helft van de negentiende eeuw verwezen naar Parkinson's werk, zonder het maken van kanttekeningen. Iets dat ons als des te merkwaardiger treft, als we de voorbeelden die deze auteurs uit eigen materiaal meenden te kunnen geven ter adstructie van de ziektebeschrijving nader bestuderen.

Uit de hier volgende serie voorbeelden, waarvan enkele in die tijd veelvuldig aangehaald werden, zal blijken dat slechts in een zeer gering aantal gevallen op basis van de pathografie de diagnose ziekte van Parkinson, zoals Parkinson deze beschreef, maar tevens bekeken vanuit het hedendaags perspectief, met enige zekerheid gesteld kan worden.

1 De patient, beschreven door Toulmouche (1833) en door Charcot en Vulpian (1861) aangehaald als een voorbeeld van de tremor bij de ziekte van Parkinson, vertoonde een progressieve tremor met onwillekeurige bewegingen in de armen, een onregelmatige, langzame gang met problemen bij het veranderen van richting, en eindigde dementerend. Het ziekteverloop werd gecompliceerd door een hemiplegie, vermoedelijk als gevolg van een cerebrovasculair accident. Deze patient had dus niet uitsluitend voor de ziekte van Parkinson typische symptomen.

2 Marshall Hall (1836) beschreef een 28-jarige man, die articulatieproblemen met dysartrie, zwakte en onrust in de rechter extremiteiten en een soort nystagmus vertoonde Dit lijkt eveneens specifiek voor de ziekte van Parkinson De symptomen passen, zoals we dat nu zien, beter bij een cerebellair proces, bijvoorbeeld ten gevolge van multiple sclerose

3 Elliotson (1839) meende dat er twee vormen van de ziekte van Parkinson voorkwamen een vorm die progressief verliep, voornamelijk bij ouderen voorkwam en als basis een organisch proces had, en een vorm die bij jongeren voorkwam en wel te genezen zou zijn Als voorbeeld uit de laatste groep besprak hij een 35-jarige man met hoofdpijnen, gevoelens van warmte in het hoofd en duizeligheidsklachten Dit waren atypische symptomen, zeker niet passend bij de ziekte van Parkinson

4 Romberg (1846) beschreef drie eigen patienten, van wie hij bij de eerste twee alleen de tremor als symptoom noemde De derde patient was een 65-jarige man met tremoren en neiging tot propulsie In 1851 vulde hij zijn voorbeelden aan met twee nieuwe patienten Bij één daarvan werden genoemd neiging tot propulsie, afgenomen kracht, anteroflexie van het hoofd, zwaar gevoel in de ledematen, tremoren, brede gang en toename van de tremor bij bewegen De laatste twee symptomen doen hier wederom de gedachte opkomen aan een cerebellair proces

5 Frank (bij Copland, 1858) beschreef een jonge vrouw die last had van rugpijn, onwillekeurige bewegingen in de ledematen en een rotatoire beweging van het hoofd Ook hier ligt de diagnose ziekte van Parkinson niet voor de hand

6 Charcot en Vulpian (1861) beschreven een waarneming uit de kliniek van Oppolzer (Wenen) Het betrof een 72-jarige man, bij wie een acute tremor ontstond, welke een gegeneraliseerd patroon vertoonde, met verder een neiging tot voorover vallen, tekenen van dementie, aanvallen van duizeligheid en hoofdpijn, onverstaanbare spraak, hyperhydrosis en seborrhoïsche huid, vooral van het gezicht, contracturen van nek en schouders en een onverschillige gelaatsuitdrukking Ook dit symptomatische tableau vertoont elementen die niet thuis horen bij de ziekte van Parkinson

7 Graves (bij Charcot en Vulpian, 1861) beschreef een 21-jarige vrouw die na een heftige emotie een beeld vertoonde met sterke duizelingen, een passagère hemiplegie en een eveneens passagère amaurosis Ook hier komt de ziekte van Parkinson als diagnose niet op de eerste plaats, veel eerder zou men kunnen denken aan migraine accompagnée, een eerste Schub van multiple sclerose of aan een hysterisch acces

8 Reynolds (bij Handfield Jones, 1864) maakte melding van een 57-jarige man met duizeligheid en een paralytische tremor Daarnaast

werden drie eigen waarnemingen beschreven, waarvan de eerste twee incompleet weergegeven werden en de derde, een 47-jarige man, als symptomen had tremor, intacte spierkracht, stijfheid rond knie, knipperende ogen, passagère visus-, articulatie- en geheugenstoornissen Slechts enkele symptomen zouden we onder de noemer de ziekte van Parkinson willen scharen

9 Topinard (1866) beschreef een afwijkend geval van de ziekte van Parkinson met naast typische symptomen als propulsie, tremor en anteroflexie, visusstoornissen, satyriasis en glucosurie Op grond hiervan vermoedde Topinard een proces in de nabijheid van de vierde ventrikel Wij zouden eerder denken aan een proces bij het chiasma opticum, toevallig voorkomend bij een patient met de ziekte van Parkinson

Van de hierboven beschreven gevallen zijn er slechts twee (Charcot en Vulpian, Topinard) die zodanig beschreven zijn dat de diagnose ziekte van Parkinson aannemelijk lijkt De overige voorbeelden zijn ofwel te onvolledig beschreven om tot een diagnose te komen, ofwel specifiek, terwijl in bepaalde gevallen andere diagnoses meer voor de hand liggen De zes voorbeelden die Parkinson gaf, voldeden meer aan de criteria voor de ziekte van Parkinson zoals door hem zelf geformuleerd, hoewel ook enkele daarvan incompleet beschreven werden

Het is moeilijk om de specifieke voorbeelden zoals die in de literatuur van de periode 1817-1868 gegeven werden, te rijmen met de nogal gedetailleerde definities, door vele auteurs in deze periode naar voren gebracht De discrepantie tussen de algemene formuleringen en de illustratieve casus is op zijn minst zeer opvallend Als we de mogelijkheid buiten beschouwing laten dat men zonder de merites van zijn studie te begrijpen klakkeloos Parkinson overschreef, lijkt het vermoeden gerechtvaardigd, dat de toenmalige artsen zonder voorbehoud met Parkinson instemden, doch dat zij de diagnose stelden op basis van slechts enkele opvallende symptomen De tremor zal daarbij het belangrijkste geweest zijn

Charcots klinische les uit 1868 heeft gefungeerd als een belangrijk kristallisatiepunt in de geschiedenis van de ziekte van Parkinson Hij voegde verschillende symptomen toe, zoals het maskergelaat, de diverse vormen van hand- en voetcontracturen, de akathisie en de rigiditeit De rigiditeit zou later de belangrijkste toevoeging blijken te zijn Centraal in zijn les stond het onderscheid tussen de ziekte van Parkinson en de multiple sclerose

Ondanks het grote belang van het aangeven van demarcatiecriteria voor beide ziektebeelden kan niet voorbijgegaan worden aan het feit dat Charcots visie het karakter droeg van een ex cathedra uitspraak, van een niet beargumenteerde beklemtoning van enkele symptomen, die groot gewicht in de schaal legde voor de differentiele diagnose Ook

Manschot (1904) wees erop dat de scheiding, door Charcot aangebracht, meer door de klinicus gevoeld dan door de fysioloog bewezen was. Het is opvallend dat – hoe zeer de scheiding van de beide ziekten in onze ogen juist is geweest – de keuze om het verschil zuiver op basis van de tremorvorm te constateren op zijn minst twijfelachtig is. Een en ander wordt wat begrijpelijker als we ons realiseren dat evenals Parkinson ook Charcot een grote belangstelling voor tremoren had. Zo onderscheidde ook hij tussen rust- en intentietremor, een onderscheid dat reeds herkenbaar is in de tremorindeling van Van Swieten. Dit onderscheid werd door Charcot (Parkinson) en tijdgenoten gezien als de belangrijkste factor en op zich voldoende om beide ziektebeelden van elkaar te onderscheiden. Daarnaast meende Charcot dat bij de ziekte van Parkinson een hoofdtremor (en nystagmus) nooit voorkwamen. De rigiditeit werd door hem wel genoemd maar niet tot de belangrijke symptomen gerekend. Of Trousseau (1862) rigiditeit bedoelde met de verwijzing naar het gevoel van vermoeide spieren, identiek aan spierstijfheid ten gevolge van een grote lichamelijke inspanning, is moeilijk te beoordelen. Zijn beschrijving maakt in ieder geval duidelijk, dat als hij het over spierstijfheid heeft, hij niet uit eigen waarneming spreekt, maar zich baseert op de rapportages van patienten over hun eigen gewaarwordingen. Uit Charcots beschrijving valt niet precies op te maken welke inhoud hij toekende aan het begrip rigiditeit.

Bij rigiditeit speelde vermoedelijk een zelfde proces van transformatie van de begripsinhoud een rol als bij paralyse. 'Rigiditeit' was een beschrijvende term voor stijfheid in de zin van toegenomen spierweerstand, waaronder echter tevens spasticiteit viel. Een tekst zoals bijvoorbeeld die van Oppenheim (1902) toont dit aan. Onder één noemer vallen rigiditeit, verhoging van de spiertonus, spasticiteit, alle door hem gerelateerd aan toegenomen 'Sehnenphanomenen'. Uit de beschrijving van Charcot komt in ieder geval naar voren, dat hij bij de rigiditeit die hij beschreef niet dacht aan de toegenomen spierspanning. Charcot beschreef, direct aansluitend aan de introductie van de term rigiditeit, het manifest worden ervan in de flexoren van het lichaam, met als gevolg de (zichtbare) houdingsveranderingen en contracturen. De rigiditeit werd gedemonstreerd aan de hand van deze standsveranderingen. Ook hier, zoals in het geval van de 'paralyse', zouden we kunnen stellen, dat de rigiditeit aanvankelijk direct 'gezien' werd. Het tandradfenomeen, een symptoom dat alleen definieerbaar is op grond van onderzoek van de passieve beweeglijkheid van de ledematen, is pas in 1902 door Negro en Treves beschreven.

Ook in het grote overzichtsartikel van Llereboullet en Buzzard (1886) blijkt rigiditeit niet gedefinieerd te worden door de toegenomen weerstand bij passief buigen van de extremiteiten. De schrijvers wijzen op de subjectieve gewaarwordingen zoals een zwaar gevoel in de

ledematen en moeilijkheden bij het bewegen. Vervolgens relateren zij de rigiditeit aan de specifieke houdingsafwijkingen.

Bij Buzzard (1881) vinden we in verband met rigiditeit iets dat nogal merkwaardig is. Deze auteur merkte op dat hij de rigiditeit van de ziekte van Parkinson opvallend vindt, het was geen spastische rigiditeit. Het leek veel meer op een stijfheid ten gevolge van inactiviteit, bijvoorbeeld zoals wanneer een arm ingegipst is geweest. De spieren waren slap en stijf: 'but the stiffness can be overcome with tolerable ease by passive movements' (p. 484). Er is helemaal geen toegenomen spierspanning, stelde de auteur, de spieren zijn veel meer slap. Buzzard scheen niet te vertrouwen op wat hij zag, hij voelde aan de spieren van de patiënt met de ziekte van Parkinson. Wat hij voelde bleek dan geen spierstijfheid, maar slapte te zijn: toch een paralyse dus? Uitgaande van zijn beschrijving lijkt het twijfelachtig of zijn waarnemingen inderdaad bij patiënten met de ziekte van Parkinson gedaan zijn.

In 1876 beschreef Charcot een voorbeeld van een patiënt met de ziekte van Parkinson, bij wie de tremor afwezig was, terwijl er wel sprake was van rigiditeit. Daar er bovendien volgens Charcot geen sprake was van verlammingen bij de patiënten met de ziekte van Parkinson, had hij goede reden om de naamgeving 'paralysis agitans' als niet adequaat te verwerpen. Hij stelde voor in het vervolg te spreken over de ziekte van Parkinson. Deze suggestie werd vrij snel door velen gevolgd.

Charcot gaf in zijn 'Leçons' in 1876 en 1877 de aanzet tot het bestuderen van de vele incomplete vormen van de ziekte. Met name Béchét (1892) besteedde hieraan veel aandacht. Hij verzamelde in zijn dissertatie alle tot dan beschreven formes frustes van de ziekte van Parkinson. De rigiditeit nam in de tijd van Béchét al een zeer belangrijke plaats binnen het symptomentableau in. Béchét meende zelfs dat behalve de tremor vrijwel alle motorische symptomen van de rigiditeit afgeleid konden worden. Dit idee kwam bij velen voor (Axenfeld, 1883; Erb, 1906). Terwijl vormen zonder tremor veelvuldig beschreven waren, twijfelde Béchét aan het voorkomen van vormen zonder rigiditeit.

Het voorkomen van 'paralysis agitans sine agitatione' werd na de demonstratie van Charcot algemeen geaccepteerd, één van de belangrijkste redenen waarom de tremor langzaam door steeds minder auteurs na 1875 als het belangrijkste symptoom gewaardeerd werd. Meldingen van 'paralysis agitans sine rigiditate' bleven in de literatuur zeldzaam. Terwijl de meeste auteurs de afwezigheid van de rigiditeit bij de ziekte van Parkinson vrijwel onmogelijk achtten, waren slechts enkelen overtuigd van het bestaan van rigiditeitsloze vormen van de ziekte van Parkinson (Klippel en Lhermitte, 1925).

Consensus bestond evenwel over de opvatting dat er bij de ziekte

van Parkinson geen pathognomonische symptomen voorkomen en tevens dat er in wezen ook geen symptomen zijn die absoluut noodzakelijk zijn voor de diagnose. Ook het opvallende symptoom, propulsie, werd al door Charcot en Vulpian opgevat als niet pathognomonisch.

Terwijl dus tot 1875 de tremor in het algemeen op de eerste plaats genoemd werd, legde men vanaf het laatste deel van de negentiende eeuw meer de nadruk op de rigiditeit. Ofschoon hierbij de invloed van Charcot een rol heeft gespeeld, is in onze eeuw vermoedelijk ook de beschrijving van de progressieve hepatolenticulaire degeneratie door Wilson (1912), waarbij een sterke rigiditeit voorkomt, van invloed geweest op de waardering van dit symptoom.

Gedurende de eerste helft van de twintigste eeuw zijn er vele auteurs geweest, die meenden dat vanuit de rigiditeit vele, zo niet alle symptomen af te leiden waren: propulsie, maskergelaat, houding, moeite met richtingsveranderingen, afgenomen 'geassocieerde' bewegingen en traagheid. Brissaud (1895) bijvoorbeeld, sprak van de patienten als onbeweeglijke standbeelden en dichtte deze onbeweeglijkheid toe aan de rigiditeit.

Hoewel Charcot en ook Parkinson de aandacht vestigden op het langzame en moeizame bewegen van de patienten (een reden voor Parkinson om over 'paralyse' te spreken) waren het niet deze auteurs die aan dit symptoom een geheel eigen plaats in de nosografie gaven.

Het vertragen van de bewegingen werd in de negentiende eeuw niet vaak als zelfstandig symptoom gezien. Charcot (1868) kwam wel dicht bij een besef van de mogelijke zelfstandigheid van dit symptoom. Hij wilde het langzaam worden van de bewegingen niet geheel vanuit de rigiditeit verklaren. Claveira (1872) is de eerste auteur die dit symptoom in de definitie van de ziekte opnam. De term 'akinesie' is geïntroduceerd door Jaccoud (1873). Hiermee voerde Jaccoud een begrip in voor het langzaam worden van de bewegingen, dat voorheen wel waargenomen was, maar niet belangrijk genoeg geacht werd om zelfstandig benoemd te worden. Dit begrip heeft aanvankelijk geen ingang gevonden, pas in deze eeuw vinden we de termen akinesie en hypokinesie in klinische beschrijvingen. De term bradykinesie vinden we voor het eerst bij Cruchet (1921). Wilson was volgens Guillard en Fencion (1983) de auteur die het begrip akinesie in 1929 introduceerde. Jaccoud wordt in de secundaire literatuur over de ziekte van Parkinson nergens vermeld in verband met het introduceren van de term akinesie.

Cruchet (1925) meende dat de bradykinesie de eerste plaats onder de symptomen diende in te nemen, en dat in de beschrijvingen te veel nadruk op de rigiditeit was komen te liggen. Dit was zijns inziens te verklaren door de indruk die de patienten op de klinicus maken. Wilson (1925) herinnerde eraan dat het onmogelijk is de rigiditeit – waarvan de

akinesie afgeleid is(!) – als hoofdsymptoom te zien, aangezien de akinesie soms al in een vroeg stadium van de ziekte, voordat er sprake is van rigiditeit, aanwezig is. Dezelfde visie hadden Oppenheim (1908) en Erb (1898).

Het totale symptomentableau, vanaf 1925 vrijwel gecompleteerd, bevat zeer veel uiteenlopende verschijnselen, die in het algemeen in drie groepen gerangschikt worden. een motorische, een vegetatieve en een psychische symptomenverzameling. Het accent kwam te liggen op de ziekte van Parkinson als motorische stoornis. Vooral de rigiditeit, de tremor, de akinesie, de pro- en retropulsie werden vaak genoemd.

Ook heden ten dage is deze tendens, de ziekte van Parkinson te identificeren met de motorische afwijkingen, zichtbaar: men spreekt van 'cardinal signs' (Selby, 1968, tremor, rigiditeit, hypokinesie en houdings- en evenwichtsafwijkingen), trias (Birkmayer c.s., 1983, akinesie, rigiditeit, tremor), symptomentrias (Guillard, Fenelon, 1983, tremor, rigiditeit, akinesie), symptomenconstellatie (Pallis, 1971, tremor, rigiditeit, hypokinesie), symptomencomplex (Klawans, Kramer, 1980, tremor, akinesie, rigiditeit, verlies van posturale reflexen)

Sommige symptomen worden verder onderverdeeld Birkmayer c.s. (1983) geven een onderverdeling van de akinetische symptomen. Zij verwijzen naar Parkinson, die naar hun mening al een omschrijving van akinesie gegeven had, waarin besloten lag de onmogelijkheid om wilsimpulsen om te zetten in bewegingsimpulsen Parkinson sprak echter nergens in zijn essay van akinesie. Wel zijn er verspreid opmerkingen te vinden als:

'... the hand failing to the dictates of the will. . . ' (p. 4), '... thereby to adopt unwillingly a running pace . . ' (p. 7); '... the influence of the will over the muscles fades away . . . ' (p. 8)

Om dit alles akinesie te noemen, lijkt historisch niet juist. Veeleer zijn enkele van deze uitspraken in overeenstemming te brengen met het concept van de paralyse, zoals dat in de tijd van Parkinson omschreven werd, namelijk als een afgenomen beweeglijkheid.

De vegetatieve en psychische symptomen, beide in pathogenetisch opzicht mogelijk zeer intiem met het ziekteproces van de ziekte van Parkinson samenhangend, zijn altijd als secundair beschouwd. De psychische symptomen zijn pas beschreven na 1880 (Ball, 1882, Parant, 1884). Beschrijvingen van dementie bij patiënten met de ziekte van Parkinson zijn zeldzaam. Het zou ruim 150 jaar duren, voordat systematisch onderzoek naar dementie bij patiënten met de ziekte van Parkinson geentameerd werd. Dit hangt vermoedelijk samen met de door Parkinson gelanceerde uitspraak 'the senses and intellect being uninjured' (p. 1), sindsdien door velen met instemming geciteerd. Een reden voor het overwaarden van de motorische symptomen is vermoedelijk gelegen in de directe zichtbaarheid van deze stoornissen.

Een kleine excursie naar de opvatting van Canguilhem (1966) lijkt hier op zijn plaats, in verband met de door ons geconstateerde 'hierarchie van de symptomen' Canguilhem (1966) spreekt over een hiërarchie van ziekten, gebaseerd op de graad van lokaliseerbaarheid van de symptomen en noemt de ziekte van Parkinson 'meer' ziekte dan gordelroos en dit op zijn beurt weer 'meer' ziekte dan steenpuisten. Op deze visie valt veel af te dingen, toch blijft de opmerking dat de waardering van ziekte samenhangt met lokaliseerbare symptomen overeind staan. In aansluiting op Canguilhem zou gesteld kunnen worden dat er een hiërarchie van symptomen bestaat, waarbij lokaliseerbaarheid een graadmeter is. De motorische symptomen scoren daarin dan hoger dan vegetatieve en psychische symptomen. Verbrugh (1978) geeft een symptomenrangschikking, waar de kern is de relatie met de eraan ten grondslag liggende lesie. Het scala van symptomen strekt zich uit van zeer specifieke klachten, nauwkeurig te relateren aan lokaties, tot zeer specifieke, vage klachten, zoals malaise, die in het geheel niet lokaliseerbaar zijn. Waardering van symptomen is afhankelijk van het theoretische verband dat tussen het symptoom en de lesie gelegd wordt. Naast de directe zichtbaarheid van de motorische symptomen zou de waardering een functie kunnen zijn van de hier boven beschreven verwachte relatie met 'de' lesie in het centrale zenuwstelsel. Inderdaad is in het verleden de meeste aandacht gericht op de 'lokaliseerbaarheid' in neuropathologische zin van de motorische symptomen. Charcot en Vulpian (1861) trachtten bijvoorbeeld als eersten al te komen tot de bepaling van de lokalisatie van het verantwoordelijke neurale substraat van de tremor via ablatie-experimenten bij proefdieren.

Er is in de gehele literatuur een duidelijke neiging herkenbaar om tot een soort unitaristische benadering van de symptomen te komen: er wordt veelal gezocht naar één of twee centrale symptomen, van waaruit de overige symptomen te verklaren zijn. De redenen die gegeven worden om dit aannemelijk te maken, zijn eenvoudig van aard: door de rigiditeit wordt de onbeweeglijkheid in de hand gewerkt, de akinesie, door de toename in spiertonus, de rigiditeit, wordt ook de voorovergebogen houding veroorzaakt, daardoor wordt het zwaartepunt naar voren geplaatst en ontstaat het propulsiefenomeen. Vooral de rigiditeit was voor velen de verklaring voor vrijwel alle andere motorische symptomen (Béchet, 1892, Reissier, 1924). Ook heden ten dage scoort de rigiditeit als verklaring voor de andere symptomen hoog. Maar aan de akinesie wordt door sommigen eveneens een centrale plaats toegedacht. Birkmayer *et al.* (1983) menen dat de afonie, het maskergelaat en de amimie, de pro- en retropulsie en de eventueel aanwezige inadequate ademhaling tot de akinesie terug te brengen zijn.

Hoezeer bij de beschrijving van de 'hoofdsymptomen' interpretatieve momenten een rol spelen, blijkt uit de diverse studies, waar dan

weer aan dit, dan aan dat symptoom de prioriteit gegeven wordt. In verband met de waardering van de rigiditeit als centraal symptoom zijn tegengestelde opinies te signaleren, zoals bijvoorbeeld bij Cruchet (1925) en bij Walshe (1955). Terwijl de eerste auteur de betekenis van de rigiditeit ontkent, gaat de tweede auteur juist uit van de rigiditeit, welke hij samen met de tremor een essentieel element acht in het geheel van de symptomen van de ziekte van Parkinson.

Cruchet (1925) meende dat de studie van de rigiditeit overbodig was en dat velen samen met Charcot slachtoffer geworden waren van een 'idée préconçue', dat zijn oorsprong heeft in de indruk die de patient op de waarnemer maakt. Met andere woorden, Cruchet stelde dat de patienten niet rigide zijn, maar rigide lijken. Men is zo gericht op de rigiditeit als symptoom, zo beargumenteerde Cruchet zijn visie, dat men overal naar tekenen zoekt die de aanwezigheid van genoemd symptoom ondersteunen. Rigiditeit is echter bij nauwkeurig onderzoek van de patient alleen dan aanwezig, als het tandrad- of loden pijp-symptoom waargenomen kan worden. Als de passieve beweging afgelopen is, verdwijnt ook de rigiditeit.

Walshe (1955) ponceerde dat de vele manifestaties van de ziekte van Parkinson niet onafhankelijk van elkaar opgevat kunnen worden: 'for some at least of them are particular expressions of some common disorder of motor function' (p. 249). Walshe start zijn betoog over de rigiditeit met de verwijzing naar de plaats van voorkomen: proximaal bij de schouders en het bekken en later ook distaal gelokaliseerd. Het vroeg in het verloop van de ziekte optredende verlies van het armzwaaien is bijvoorbeeld een gevolg van de proximale rigiditeit. De toename van bewegingsbeperking en de traagheid van bewegen zijn ook uitingen van rigiditeit. De observaties van enkelen, zoals van Denny Brown (1945), dat hypo- of akinesie op kan treden zonder rigiditeit, wees Walshe als foutief van de hand. Deze waarnemingen berusten op de fout, dat men niet de rigiditeit getest heeft in alle spiergroepen die betrokken zijn bij het langzame bewegen. Hij verklaart vervolgens vrijwel alle motorische symptomen vanuit de rigiditeit. het maskerge-laet, de festinatie, de a- en hypokinesic, de moeite die patiënten hebben met opstaan uit stoelen, de micrografie, de spraakafwijkingen en de zeldzame lidslag

Uit het verschil van mening tussen Cruchet (1925) en Walshe (1955) blijkt hoeveel invloed de wijze van kijken en interpreteren heeft op de vraag welke symptomen door een auteur als essentieel voor de ziekte van Parkinson opgevat worden.⁵⁵

⁵⁵ De twee hierboven beschreven benaderingen onderstrepen de uitspraak van Kemp (1966), gedaan in zijn inaugurele rede over 'het symptoom' 'dan zal het u duidelijk zijn dat de betekenis die men aan het symptoom toekende afhankelijk was van de beschouwing die men ten aanzien van de ziekte-toestanden had' (p. 13)

Samenvattend blijkt dat de omschrijving van de ziekte door Parkinson een verzameling symptomen omvat, aangeduid met termen die ook heden ten dage in zwang zijn. De inhoud van deze termen blijkt echter veranderingen te hebben te ondergaan. Vermoedelijk hangt het niet noemen van rigiditeit en akinesie door Parkinson samen met het feit dat deze bij hem binnen het begrip paralyse vielen.

In de loop van de tijd is er een verschuiving opgetreden in wat men als essentiële symptomen beschouwde. Symptomen die Parkinson pathognomonisch vond, zoals tremor en propulsie, verdwenen naar het tweede plan. Rigiditeit werd een kernsymptoom na de beschrijving ervan door Charcot (1868). Maar ook rigiditeit werd in de tijd van Charcot anders gedefinieerd dan in de twintigste eeuw gebruikelijk werd. Ondanks het feit dat Jaccoud (1873) als eerste het begrip akinesie introduceerde, duurde het tot de herintroductie door Wilson (1925) voordat dit begrip in het symptomentableau van de ziekte van Parkinson een belangrijke plaats verkreeg.

We hebben dus gezien hoe niet alleen (binnen de motorische sfeer) de kernsymptomen verschoven, maar ook hoe de inhoud van de begrippen zelf (in casu die van paralyse en rigiditeit) aan verandering onderhevig was.

Ondanks het feit dat men altijd getracht heeft beschrijvend de symptomen te karakteriseren, kunnen we bij de waardering van de motorische symptomen interpretatieve momenten aanwijzen. Dit komt onder andere tot uiting in de gesignaleerde – unitaristische – neiging één of twee (motorische) symptomen de hoofdrol te laten spelen en andere symptomen daarvan af te leiden. Vooral de rigiditeit en de akinesie hebben een dergelijke sleutelrol gespeeld.⁵⁶ De selectie van de belangrijkste geachte symptomen is een functie van deze waardering: motorische symptomen werden boven vegetatieve en psychische symptomen gesteld. Het ontstaan van deze hiërarchie heeft vermoedelijk te maken met de mate van aanschouwelijkheid van de verschillende symptoomklassen. Hetzelfde geldt voor de veronderstelde lokaliseerbaarheid en het theoretische belang van de symptomen voor lokalisatie van de lesie bij de ziekte van Parkinson. Hoe meer symptomen ondergebracht kunnen worden onder één kernsymptoom, des te eenvoudiger laat zich het probleem van de relatie tussen lesie en symptoom stellen.

De beschrijvingen van de grote klinici, zoals Parkinson en Charcot, hebben de basis gelegd voor de kennis op gebieden van de etiologie, de pathogenese, de pathologie en niet in de laatste plaats de symptomatologie van de ziekte van Parkinson. Deze basis bestaat echter niet uit een

⁵⁶ Deze unitaristische neiging werd ook door Pellegrino en Thomasma (1981) gesignaleerd binnen een iets andere context: 'Clinicians particularly in the clinico-pathological conferences, are conditioned to seek unitary explanations of signs and symptoms' (p 139)

verzameling onveranderlijke symptomen. Zowel de inhoud van bepaalde symptomen, als de omschrijving van de ziekte van Parkinson door middel van essentiële symptomen is aan veranderingen onderhevig geweest.⁵⁷ Dit neemt niet weg, dat er een vaste kern herkenbaar blijft van datgene wat klinici door de eeuwen heen onder de ziekte van Parkinson hebben verstaan.

3.1.6. Differentiële diagnose

De differentiële diagnostische overwegingen in verband met de ziekte van Parkinson waren tot ± 1920 gericht op de afgrenzing van de ziekte van Parkinson van andere neurologische aandoeningen met tremor of rigiditeit.

Na de beschrijving van het postencefalitisch parkinsonisme (1917) en het 'arteriosclerotisch parkinsonisme' (1929) en de introductie van het begrip parkinsonisme of het syndroom van Parkinson (na ± 1920) ontstond de noodzaak om ook binnen het parkinsonistisch symptomencomplex tot een differentiële diagnose te komen.⁵⁸ In principe speelden bij deze scheiding zowel etiologische als neuropathologische momenten een rol. Het probleem hierbij is, dat deze aspecten moeilijk voor onderzoek toegankelijk zijn. Wulff (1980) sprak van de verborgen kenmerken van een ziekte. Alleen in het geval van het atherosclerotisch parkinsonisme wordt dit verborgen kenmerk achteraf, bij autopsie, toegankelijk, hoewel hierbij een interpretatief probleem een rol speelt, in verband met de beoordeling van de causale waarde van de gevonden lesies. Bij de postencefalitische variant blijft de 'veroorzaker' onbekend, ook post mortem.

Het bestaan van het atherosclerotische parkinsonisme wordt betwist. In de kliniek is de diagnose vrijwel altijd een testimonium

⁵⁷ Het is interessant te vermelden dat Sim (1979), zonder theoretische argumenten te leveren, tot een extreem relativistische visie kwam in verband met de veranderlijkheid van het ziekteconcept, en speciaal die van de ziekte van Alzheimer. Sim betwijfelt of Alzheimer's beschreven patiënt ook inderdaad de ziekte van Alzheimer had. Sterker, hij stelt dat hoe meer men zich verdiept in de diagnostische criteria van de ziekte van Alzheimer of Pick, des te meer men tot de overtuiging komt dat noch Alzheimer, noch Pick over deze ziekte maar iets afwisten. Het zal duidelijk zijn dat wij in ons historisch onderzoek betreffende de opvattingen van de ziekte van Parkinson deze radicaal relativistische consequenties niet trekken

⁵⁸ Maillard (1907) sprak als eerste over het syndroom van Parkinson; ook bij Hunt (1917) vinden we de syndroomopvatting: 'I would regard paralysis agitans as a syndrome, with a definite and characteristic complex of symptoms, which may be caused by a variety of pathological lesions' (p. 59). Het zou tot 1921 duren, toen Souques een lans brak voor de syndroomopvatting, dat deze visie algemene geldigheid verkreeg.

paupertatis De diagnose wordt gesteld bij patienten boven een bepaalde arbitraire leeftijd die behalve symptomen van parkinsonisme tekenen van pyramidebaanaandoeningen en/of tekenen van lacunaire dementie tonen (Hassler, 1938)

Ook bij de postencefalitische variant van deze ziekte doen zich enkele problemen voor Een absolute scheiding tussen de ziekte van Parkinson en deze variant wordt onmogelijk geacht noch op basis van de symptomen, noch op basis van de neuropathologie is een scheiding te maken Oppenheimer (1976) wees erop dat momenteel de meeste neuropathologen ertoe neigen hier twee van elkaar te scheiden entiteiten te erkennen, waarbij er echter een klein gebied van onverklaarbare overlap bestaat In principe is men echter bereid op basis van de histologie een diagnostische uitspraak te doen

Op verdere vragen omtrent deze vormen van parkinsonisme wordt niet verder ingegaan Hier kan volstaan worden met te wijzen op het bestaan van vele vormen van etiologisch bepaalde parkinsonismen parkinsonisme ten gevolge van intoxicaties (bijvoorbeeld mangaandioxide, koolstofdioxide, koolmonoxide, fenothiazinen, butyrofenonen), infecties (bijvoorbeeld Coxackie B virus, Leptospirosis, typhus, syphilis), hypocalciemie, ruimte innemende processen, zowel in het gebied van de basale kernen als frontaal gelokaliseerd, en trauma capitis

De aandacht zal nu gericht worden op de differentieel diagnostische overwegingen omtrent de ziekte van Parkinson met betrekking tot enkele andere neurologische aandoeningen

Parkinson zelf besteedde een heel hoofdstuk aan de differentiele diagnose Hij merkte op dat de term 'shaking palsy' door enkele artsen gebruikt werd voor uiteenlopende aandoeningen, variërend van convulsies tot worminfecties Vervolgens demonstreerde Parkinson het verschil tussen verlammingen en diverse aandoeningen met tremoren enerzijds en de ziekte van Parkinson anderzijds Het onderscheid tussen de ziekte van Parkinson en de diverse ziekten met tremoren was gelegen in de tremor-karakteristiek de rusttremor en het feit dat de tremor bij de ziekte van Parkinson tijdens actie veelal in intensiteit afnam De tremor kan beschouwd worden als het symptoom dat in de differentiele diagnose in de vorige eeuw het hoogst gewaardeerd werd Zo somden in de vorige eeuw bijvoorbeeld Elliotson (1839), Sée (1851), Charcot en Vulpian (1861), Ordenstein (1868) en Charcot (1868) vele ziekten op, die allemaal gekenmerkt werden door tremoren seniele tremor, tremoren ten gevolge van intoxicaties (nicotine, thee, koffie, kwik), tremoren gepaardgaand met contracturen of verlammingen en tremoren ten gevolge van hevige emoties Maar ook in de literatuur van de twintigste eeuw speelt de tremor een belangrijke, zo niet de belangrijkste, rol In deze eeuw namen bijvoorbeeld Compin (1902), Wilson (1940) en Nyssen (1949) de tremor (naast de rigiditeit) als leidraad bij de

bespreking van de differentiele diagnostiek In het leerboek neurologische diagnostiek van Lévy-Valensi (1932) wordt de ziekte van Parkinson uitsluitend behandeld in het hoofdstuk 'Diagnostic des tremblements' (p 396)

Vanaf 1870 werd in de literatuur veel aandacht geschonken aan de scheiding tussen multiple sclerose en de ziekte van Parkinson deze scheiding werd door vrijwel iedereen mogelijk geacht op basis van de tegenstelling intentietremor-rusttremor Wel somde men de diverse andere afwijkende symptomen op, zoals nystagmus, het verloop, de leeftijd van debuten en dergelijke

Rosenthal (1870), Eulenburg (1871), Claveira (1872), Boucher (1877), Buzzard (1877) en Lereboullet en Bussart (1886) hadden allen als hoofdthema van de differentiele diagnose de scheiding tussen deze ziektebeelden Sommigen onderschreven Charcot's mening dat voor de scheiding de tremorkarakteristiek voldoende was (bijvoorbeeld Buzzard, 1881, Lereboullet en Bussart, 1886)

Enkele auteurs meenden dat de scheiding tussen de ziekte van Parkinson en andere aandoeningen geen problemen hoefde op te leveren, indien men lette op het totaalbeeld van de ziekte de ziekte is direct, a prima vista te diagnosticeren (bijvoorbeeld Mendel, 1911)

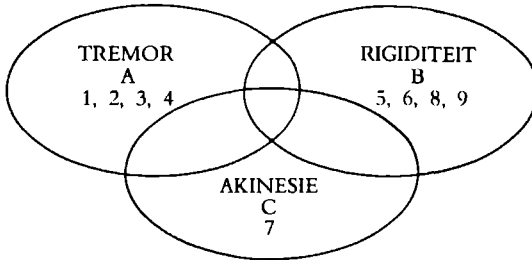
Parkinson en Oppenheim (1908) wezen op het belang van de pathognomonische symptomen bij de differentiele diagnose, Parkinson noemde daarbij de tremor en de propulsie, Oppenheim de pro- en retropulsie Compin (1902) daarentegen stelde, dat ondanks de weinig problematische diagnose, er geen symptomen zijn die op zichzelf een specifieke waarde vertegenwoordigen Deze visie is langzaam ingeburgerd

Samenvattend blijkt de differentiele diagnose in vrijwel de gehele hier besproken periode (1817-1953) opgebouwd te zijn rond de symptomen tremor (vanaf 1817) en rigiditeit (voornamelijk na de eeuwwisseling) Bij de bespreking worden de ziekte van Parkinson en andere ziektebeelden (multiple sclerose) opgevat als nosologische eenheden Uit de gehele literatuur spreekt een ontologische ziekteopvatting er is een 'ens morbi' gekenmerkt door een serie kenmerken, symptomen, en er is een 'sedes morbi', waar de gelocaliseerde afwijking, de pathologische oorzaak van de ziekte, te vinden is Slechts een enkeling suggereert dat een ziektebeeld tot stand komt door de activiteit van de nosologen en geen bestaande entiteit is (Buzzard, 1881)

De ziekte van Parkinson wordt (bij leven) uitsluitend door middel van de symptomen gedefinieerd, oorzakelijke momenten, van belang bij de omschrijvingen van de hierboven genoemde vormen van parkinsonisme hebben hierin nooit een rol gespeeld De differentiele diagnose ten opzichte van andere aandoeningen is dan ook steeds op symptoomdescriptie gebaseerd geweest

Ten slot van deze paragraaf een meer algemene excursie op het gebied van de differentiële diagnose.

Door middel van een Venn-diagram zijn aspecten van de differentiële diagnose te verduidelijken. In de hieronder opgenomen figuur is gekozen voor het in kaart brengen van ziekten die op enigerlei wijze samenhangen met de drie hoofdsymptomen van de ziekte van Parkinson: tremor, rigiditeit en akinesie. De verzameling ziekten, opgenomen in dit Venn-diagram, dient niet als volledig gezien te worden, maar als illustratief voor het probleem van de differentiële diagnose, namelijk hoe onderscheiden we ziekten van elkaar.



Venn-diagram van enkele hoofdsymptomen van de ziekte van Parkinson in vergelijking met verwante ziektebeelden. De gemeenschappelijke doorsnee bevat ziekten met parkinsonisme, waaronder de ziekte van Parkinson, maar ook de symptomatische vormen en ziekten genoemd in noot 59.

1. seniele tremor
2. familiale of essentiële tremor van Minor
3. toxische tremoren
4. multiple sclerose
5. rigide variant van de morbus Huntington
6. ziekte van Wilson
7. katalapsie
8. spastische rigiditeit
9. neuroleptisch syndroom

Terwijl een ieder het ermee eens zal zijn, dat de verzamelingsdoorsnede van de verzamelingen A, B en C gevallen van parkinsonisme⁵⁹ representeren, is dit voor de deeldoorssneden (A door B; A door C; B door C) minder duidelijk. Vermoedelijk zal er meer eenstemmigheid zijn over de doorsnede van de verzamelingen B en C, daar de tremor al vanaf het begin van de twintigste eeuw steeds minder gewaardeerd is als hoofdsymptoom. Over de andere deelverzamelingen valt te twisten in

⁵⁹ De doorsnede van dit Venn-diagram bevat diverse vormen van parkinsonisme, de symptomatische vormen alsmede de ziekten die gepaard gaan met tekenen van parkinsonisme, zoals de strio-nigrale degeneratie, het syndroom van Shy-Drager, de ziekte van Fahr, olivo-ponto-cerebellaire degeneratie en dergelijke

hoeverre het waarschijnlijk is dat de patiënten die hier binnen vallen, de ziekte van Parkinson 'hebben'

In paragraaf 3 1.5 is verder ingegaan op de aspecten van veranderlijkheid in de als belangrijk geachte symptomen en de inhoudsverschuiving van de symptomen. Symptomen met een maximale specificiteit voor de ziekte van Parkinson (pathognomonische symptomen) bestaan voor het merendeel van de auteurs in de twintigste eeuw niet. De vraag of er symptomen zijn die altijd gevonden dienen te worden bij de ziekte van Parkinson, maar niet uitsluitend bij de ziekte van Parkinson, met andere woorden symptomen met een maximale sensitiviteit, is nog niet eenduidig beantwoord. Waarschijnlijk zijn dat rigiditeit en akinesie.

Hoeveel symptomen noodzakelijk zijn, respectievelijk voldoende zijn om de diagnose ziekte van Parkinson te stellen, blijft uiteindelijk een kwestie van keuze. Deze keuzen, die overigens in de hier besproken literatuur nooit expliciet onderbouwd zijn en tevens in de hedendaagse handboeken afwezig blijken, berusten vermoedelijk op het ervaringsgegeven van de frequentie van voorkomen.

Een diagnose zoals de ziekte van Parkinson, door middel van symptomen geformuleerd, komt eigenlijk overeen met een syndroom omschrijving. Onder een syndroom wordt verstaan 'een complex van verschijnselen dat vaker in eenzelfde combinatie voorkomt en dus als eenheid moet worden opgevat' (Hilfman, 1973). In deze omschrijving wordt 'vaker' niet nader omschreven. Om met enig recht te kunnen spreken over een omschreven eenheid in nosologische zin is het eigenlijk noodzakelijk dit 'vaker' nader te specificeren. In het 'vaak' optreden van bepaalde symptomen (verschijnselen) ligt namelijk één van de gronden voor een eventuele scheiding tussen verschillende ziekten. Het lijkt erop dat het omschrijven van ziektebeelden berust op een subjectief statistisch besef. Ook Wulff (1980) maakt zich schuldig aan een ongerenfecteerd gebruik van het woord 'vaker'. Zo merkt hij bij de bespreking van de toegankelijke kenmerken van een ziekte op:

'Deze kenmerken de ziekte omdat ze *vaker* worden aangetroffen bij patiënten die aan de betreffende ziekte lijden dan bij andere patiënten . . .' (p. 56)

3 1.7. *Het definiëren van een ziektebeeld. de ziekte van Parkinson als nosologische eenheid?*

Riese (1959) meent, dat het stellen van een diagnose het bestaan van goed gedefinieerde ziekte-entiteiten of 'typen' veronderstelt. 'the uncontestated existence of well-defined types of entities' (p. 159).

Ziekte-eenheden worden omschreven door middel van een ziekte-definitie. Definities van ziekten vormen van oudsher een compacte neerslag van de nosografisch essentieel geachte kenmerken van een ziekte. Deze kenmerken werden aanvankelijk vooral uit de symptomatologie gerecruteerd. Later kwamen daar nog bij etiologische factoren, pathogenetische mechanismen, neuropathologische karakteristieken en het verloop in de tijd. Infectieziekten worden, zoals opgemerkt in paragraaf 3.1.1, in het algemeen voornamelijk etiologisch gedefinieerd. Van Praag (1977) is een voorbeeld van een auteur, die aan pathogenetische modellen een grote betekenis toekent bij het definiëren van ziekten, door hem uitgewerkt op het gebied van de vitale depressies. Hij denkt daarbij aan bepaalde, exact omschreven balansverstoringen in neurotransmitterevenwichten. De neuropathologie tenslotte, speelt in de definitie een belangrijke rol bij een ziekte als bijvoorbeeld multiple sclerose.

Met behulp van een definitie tracht men te komen tot een 'samenvattende omschrijving der kenmerken van een begrip, zodat het niet met een ander verward kan worden' (Van Dale, 1976, p. 503). Een definitie poogt ziekte dus zo eenduidig mogelijk te omschrijven.

De literatuur van de ziekte van Parkinson kent weinig concrete definities. Vele auteurs stellen zich ermeê tevreden de definitie die Parkinson gaf te herhalen en eventueel van commentaar te voorzien. De meeste auteurs volstaan bij het beschrijven van de ziekte van Parkinson met een lange opsomming van de diverse symptomen en de details daarvan.

In het de opgenomen schemas zijn een tiental definities verzameld uit de literatuur van 1817 tot 1951 en naar de samenstelling van de elementen gegroepeerd. Alle elementen zijn op descriptief niveau geformuleerd (uitgezonderd Claveira, die het neurosebegrip in zijn definitie opnam).

Op de eerste plaats wordt door alle auteurs de tremor met zijn rustkarakteristiek genoemd. Dat de prioriteit in de definities aan de tremor gegeven wordt, hangt mijns inziens niet samen met de grote pathognomonische waarde die dit symptoom vertegenwoordigt uit de literatuur zijn vele gevallen bekend van 'paralysis agitans sine agitatione'. Het eerst noemen van dit symptoom is vermoedelijk tevens een gevolg van de waarde die men aan dit symptoom toekent bij de differentiele diagnose, het accent dat het symptoom bij Parkinson en Charcot had gekregen, de zelfstandigheid van het symptoom en de directe zichtbaarheid. De rusttremor is in tegenstelling tot vele andere symptomen een descriptief kenmerk dat niet verder te reduceren viel tot andere belangrijk geachte 'hoofdsymptomen', zoals bijvoorbeeld de rigiditeit of de akinesie.

De rigiditeit is als tweede belangrijke symptoom vanaf 1883 in alle

	Par- kinson 1817	Elhot- son 1839	Cop- land 1858	Charcot & Vulpian 1861	Eulen- burg 1871	Clave- leira 1872	Axen- feld 1883	Gowers 1893
1 rust- tremor	x	x	x ¹	x ²	x ³	x	x	x
2 spier- kracht afname	x	x	x		x	x		x
3 rigidi- teit							x	x
4 hypo (a-) knesie						x ⁴		
5 voor- over- gebogen houding	x	x						
6 intact intellect	x	x						
7 intacte zintuigen	x	x						
8 festi- natie/ propulsie	x	x		x		x ⁵		
9 progres- sief verloop				x		x		
10 neurose						x		

Elementen, opgenomen in definities van de ziekte van Parkinson tot de eeuwwisseling

1. Copland (1858) sprak van 'a tremulous agitation - a continued shaking'.

2. Charcot en Vulpian (1862) beschreven de tremor als 'tremblement rythmique, continu, à marche progressive'

3. Eulenburg (1871) beschreef de tremor als 'ein Zittern in den willkürlichen Muskeln'

4. Claveleira (1872) noemde de term aknesie niet, maar sprak van 'la lenteur des mouvement'

5. Deze symptomen omschreef Claveleira met 'la perte de la faculté de garder l'équilibre'

hier onder besproken definities te vinden. De grote waarde van dit symptoom werd spoedig ingezien. Deze waarde was vooral gelegen in het feit dat men met dit symptoom één unitaristisch verklarenskader had verkregen voor vele, voorheen niet met elkaar in verband gebrachte

	Dieulafoy 1901	Oppenheim 1908	Collet 1920	Nielsen 1951	Bram 1951
1. rusttremor	x	x	x	x	x
2. spierkracht afname	x			x	
3. rigiditeit	x	x	x	x	x
4. hypo (a-) kinesie		x			
5. progressief verloop				x	

Definites van de ziekte van Parkinson uit deze eeuw

symptomen. Deze symptomen verschoven na de introductie van de rigiditeit naar het tweede plan en werden als afgeleid opgevat. Zo verdwenen rond dezelfde tijd bijvoorbeeld de propulsie en festinatie uit de gegeven definities.

Met andere woorden, in de definities van de ziekte van Parkinson vinden we naast de descriptieve elementen ook interpretatieve factoren. De hoeveelheid symptomen die men in de definities opnam, loopt sterk uiteen. Parkinson, Elliotson en Claveira noemden er zes, terwijl Copland, Eulenburg, Axenfeld, Collet en Bram met twee symptomen genoegen namen. Het is op zijn minst opmerkelijk dat enkelen menen dat met het noemen van de tremor en de rigiditeit de ziekte van Parkinson 'samenvattend omschreven' is.

Vanuit de hedendaagse opvattingen lijken de definities zoals Copland en Eulenburg die gaven, dat wil zeggen definities die bij de omschrijving van de ziekte als 'paralysis agitans' passen, totaal onvoldoende. Indien we echter ermee rekening houden dat men onder paralyse vroeger verminderde beweeglijkheid verstond, dan moeten we erkennen dat die discrepantie niet zo totaal is als aanvankelijk het geval leek. Het begrip van de ziekte van Parkinson is dan niet zo ingrijpend veranderd als men bij oppervlakkig beschouwen geneigd is aan te nemen.

Voor de geschiedenis van de ziekte van Parkinson geldt muratis murandis wat Ey over de betekenis van de klinische beschrijvingen door de grondleggers van de psychiatrie voor de hedendaagse psychiatrie opmerkte:

'Pour le Psychiatre qui connait la Psychiatrie, pour celui qui a lu les grandes descriptions cliniques de Esquirol et de Griesinger . . . c'est la valeur de ces études cliniques qui est le fondement de la science

psychiatrique Les hypothèses, les théories, les conceptions étiopathogéniques passent, mais la clinique demeure comme le socle de la Psychiatrie' (Ey, 1962, p 1, bij Verwey, 1980, p 55)

Zo vormen de oorspronkelijke publicatie van Parkinson en de publicaties van Charcot en Vulpian ook nu nog de fundamenten van onze kennis aangaande de ziekte van Parkinson

Er zijn in de literatuur enkele uitzonderingen te vinden op de regel dat de ziekte van Parkinson in het algemeen zuiver op symptomenbasis gedefinieerd wordt De definitie van Leiber en Olbrich (1966) is daar een voorbeeld van 'Erbliche, vorzeitige Altersinvolution des extrapyramidalen Systems mit hypokinetisch-hypertonischen Storungen der Bewegungsablaufe' (p 557) Afgezien van het feit dat een dergelijke definitie niet specifiek voor de ziekte van Parkinson is, maar bijvoorbeeld ook geldt voor de rigide (Westphal) variant van de chorea van Huntington of voor de ziekte van Wilson, valt op dat zij is opgebouwd uit interpretatieve elementen, zoals blijkt uit de verwijzing naar het voortijdige verouderingsproces en het extrapyramidale systeem Een dergelijk soort definitie dient verworpen te worden als een 'samenvattende omschrijving der kenmerken van een begrip' (zie p 264) De veranderlijkheid door de tijd heen van de samenstelling van de elementen van een definitie weerspiegelt het belang dat de neurologische gemeenschap aan bepaalde karakteristieken toekent Elementen die momenteel een belangrijke plaats in de definitie innemen, zijn geen van alle door Parkinson of Charcot en Vulpian genoemd akinesie, rigiditeit en afgenomen posturale reflexen (Martin, 1967)

Tenslotte een opmerking over het stellen van de diagnose 'ziekte van Parkinson' in de praktijk De diagnose heeft uiteraard een relatie met de geconcipieerde definitie, een exact volgen ervan komt vermoedelijk vrijwel niet voor De diagnose wordt vaak direct, à vue, gesteld Achteraf, de theorie indachtig, is het niet moeilijk legitiematie voor de diagnose te vinden Vragen als op hoeveel elementen kan de diagnose gesteld worden en wat is de rol van het ex juvantibus argument in de kliniek, zijn moeilijk te beantwoorden

Samenvattend Het begrip nosologische eenheid, alsook de hier besproken definities van de ziekte van Parkinson, stammen uit een medische traditie die een ontologisch ziektebegrip hanteert Ziekten worden daarbij gezien als onveranderlijke eenheden, die door middel van (pathognomonische) symptomen, duidelijk omschreven oorzaken en circumscripate anatomische lesies te beschrijven zijn Uit de studie van de geformuleerde definities van de ziekte van Parkinson blijkt echter een door de tijd heen bestaande sterke variabiliteit van de samenstellende elementen Zowel de betekenis die aan bepaalde symptomen verleend is, als de soort en de hoeveelheid van deze symptomen hebben wisselingen ondergaan Tevens is uit de voorafgaande analyse duidelijk geworden,

dat ondanks deze variabiliteit de ziekte van Parkinson als gestalte enkele constant gebleven karakteristieken heeft. Deze constante aspecten zijn echter in de loop van de geschiedenis op verschillende wijzen onder woorden gebracht, zodat men op het eerste gezicht overtuigd zou kunnen raken van een volledige verandering van de inhoud van de ziekte van Parkinson door de tijd heen. De termen waarmee de symptomen van de ziekte van Parkinson in de loop van de tijd aangeduid zijn, moeten echter begrepen worden vanuit de betekenis die zij in die tijd hadden. Aan de hand van een bespreking van 'paralyse' en 'rigiditeit' hebben we laten zien hoe deze termen in betekenis veranderd zijn. Daarnaast is tevens zichtbaar geworden dat, parallel aan wat Ey ten aanzien van de psychiatrie opmerkte, ook de 'klassieke' klinische beschrijvingen die Parkinson, Charcot, Vulpian en anderen van de ziekte van Parkinson geleverd hebben, alle latere veranderingen in opvatting ten spijt, fundamenteel zijn gebleven.

3.2 De ziekte van Parkinson in diverse leer- en handboeken inleiding

De wijze, waarop de ziekte van Parkinson door diverse auteurs ingepast werd in de neurologische systematiek, demonstreert op welke wijze men deze ziekte zag. Dit besef is mijns inziens alleen door Jelliffe en White (1919) uitgesproken:

'Classifications have value as offering a condensed résumé of existing attitudes of mind with reference to nature and relations of the things classified' (p. 17)

Het duurde tot het begin van de jaren twintig van de twintigste eeuw, dat de ziekte van Parkinson tot de groep der extrapyramidale aandoeningen gerekend werd. Bostroem (1922) was een van de eerste auteurs die de ziekten, aangeduid met de term 'deramyostatische Symptomencomplex' extrapyridaal noemde. De periode hieraan voorafgaand valt in drie delen uiteen:

- 1 Een periode vóór de monografie van Parkinson, waarin klinici tussen vele tremulanten patiënten gezien hebben met symptomen van de ziekte van Parkinson, zonder ze van andere tremorlijders te onderscheiden.
- 2 Een periode na de publicatie van Parkinson, waarin het door hem beschreven ziektebeeld niet bij eenieder bekend was. In boeken uit deze tijd, zoals van Sahmen (1826), Neumann (1833) en Piorry (1850), blijft de ziekte onbesproken en is zij niet onder een andere naam herkenbaar.
- 3 Een periode, waarin de ziekte in vrijwel alle bekende boeken opgenomen was.

3.2.1. *De positie van de ziekte van Parkinson in een selectie van leer- en handboeken in de periode 1798-1925: van neurose tot extrapyramidale aandoening*

Het merendeel van de geraadpleegde boeken bevatte een systematische indeling van neurologische aandoeningen op basis van de pathologische anatomie, de lokalisatie van de lesie en de symptomatologie. Verscheidene auteurs zagen als ideaal een systeem, waarin de principes van etiologie, pathogenese, pathologische anatomie en symptomatologie verenigd waren (Hasse, 1855; Lebuscher, 1860).

Pinel (1798), laatste belangrijke exponent van de klassificerende geneeskunde,⁶⁰ volgde in zijn neurologische systematiek alleen de symptomatologie als leidraad.

Marshall Hall (1841) ontwikkelde een systeem, door hem zelf een 'System of Neurodynamics' (p. 14) genoemd, dat uit drie onderdelen opgebouwd was:

1. het cerebrale systeem, zetel van de ziel (psyche) en centrum van de wil en de gewaarwording;
2. het spinale systeem, met als bewegingsprincipe de vis nervosa (von Haller), het centrum van de 'reflexfuncties', zoals irritabiliteit en tonus van de spieren;
3. het ganglionnaire systeem, eveneens met de vis nervosa als bewegingsprincipe, dat functies reguleerde in de inwendige organen.

Jelliffe en White (1919) introduceerden een evolutionistisch principe in de door hun voorgestelde indeling:

'... a principle that has long governed in the biological sciences, the simpler and older merging by insensible gradations into more complex and more recent' (p. 18).

⁶⁰ De achttiende eeuw vormde een overgangperiode tussen twee verschillende fasen van de geneeskunde, namelijk tussen de geneeskunde met een humorale-pathologische signatuur en tussen die met een solidaire-pathologische oriëntatie. In deze overgangsfase speelde de taxonomie als ordenend principe bij het ontwerpen van de diverse nosologieën een grote rol. Foucault (1973) karakteriseerde dit tijdperk als de periode van de klassificerende geneeskunde.

De belangrijkste vertegenwoordigers waren Boissier de Sauvages (1706-1767) en Pinel (1745-1826), terwijl in Sydenham (1624-1689) de voorloper van deze klassificerende geneeskunde gezien wordt (Fischer-Homberger, 1970). De systematiek, ontwikkeld in de biologie, aanvankelijk vooral binnen de botanie, stond model voor de nosologische taxonomie. Zo had Linnaeus (1707-1778) na zijn 'Systema naturae' (1735) een systematische nosologie ontworpen, de 'Genera morborum'. Ook in de titel van het hoofdwerk van Boissier de Sauvages uit 1731 is de verwantschap met de botanische klassificatie herkenbaar: 'Nouvelles classes de maladies, qui dans une ordre semblable à celui des botanistes, comprennent les genres et les espèces de toutes les maladies, avec leurs signes et leur indications'. Centraal bij het indelen van ziekten in deze periode stond het symptoom, reden waarom Rothschild (1978) de auteurs uit deze stroming indeelde bij de dermpirische geneeskunde.

Het indelingssysteem volgde een driedeling, volgens welke een organisme opgebouwd zou zijn uit:

1. het vegetatieve-endocriene systeem;
2. het somato-motorische systeem;
3. de psychische functies.

Romberg (1846) hanteerde de meest systematische ordening voor neurologische aandoeningen die gebaseerd was op fysiologische principes. Zijn systeem kan als unitaristisch-fysiologisch gekarakteriseerd worden.⁶¹

De ziekte van Parkinson komt niet duidelijk herkenbaar voor in de systemen van Pinel (1798), Sahmen (1826), Neumann (1833) en Piorry (1850). In de beide Duitse werken zijn geen beschrijvingen opgenomen van groepen ziektebeelden, waarin we nu de ziekte van Parkinson zouden herkennen. Dit is misschien wel het geval bij Pinel (1798). In zijn ziekteleer waren de neurosen van de beweging, de verlammingen, het vierde genus van de eerste onderorde. Als eerste variant hiervan werd naast de chorea minor een groep incomplete verlammingen, gepaard met tremoren besproken. Onder verwijzing naar Stahl rangschikte Pinel de 'tremula partum impotentia' en de chorea minor in één groep.

Ook in het systeem van Piorry (1850) werden niet nader aangeduide aandoeningen die met tremoren gepaard gingen, samen met de chorea minor in een aparte groep ondergebracht, de 'névromyopallie'.

Het symptoom tremor is tot het eind van de negentiende eeuw als een van de belangrijkste symptomen bij de ziekte van Parkinson gewaardeerd. Het lijkt voor de hand te liggen, dat patiënten met de

⁶¹ Hoe ver zijn neiging tot schematiseren gang, wordt duidelijk, als we de definities van de twee vormen van neurosen en de omschrijving van de twee afdelingen die elke klasse omvatte, met elkaar vergelijken.

'Sensibilitäts-Neurose ist der Lebensvorgang, in welchem die Energie des sensibelen Nerven durch Veränderung seiner Reizbarkeit von der Norm abweicht' (p. 3).

'Motilität-Neurose ist der Lebensvorgang, in welchem die Action des motorischen Nerven durch Veränderung seiner Erregbarkeit von der Norm abweicht' (p. 277).

Klassen, die qua symptomen sterk van elkaar verschillen, naderen tot elkaar (op abstract niveau) met de keuze van de fysiologische formuleringen. Alleen de fysiologie steunt het verschil tussen beide klassen nog, via de indeling in sensibele en motorische zenuwen. Een dergelijk fysiologisch-unitaristisch uitgangspunt is ook herkenbaar in de beschrijving van de onderafdelingen van beide neurosen:

'Die Energie des sensibelen Nerven offenbart sich durch Empfindung und dieser ihr Ausdruck ist es auch, welcher abnorm erscheint, gesteigert, Hyperaesthesia, oder vermindert und erloschen, Anästhesia' (p. 3).

'Die Action des motorischen Nerven offenbart sich durch Zusammenziehung der von ihm versorgte Muskelfasern, und dieser ihr Ausdruck ist es welcher abnorm erscheint, gesteigert, Hyperaesthesia, oder vermindert und erloschen, Actus' (p. 277).

zichte van Parkinson in de periode dat het ziektebeeld – beschreven door Parkinson – nog onbekend was, gezien werden als tremulanten, als patienten die net zoals patiënten met choreatische aandoeningen onwillekeurige bewegingen vertoonden

Binnen de reflexleer van Marshall Hall (1841) kreeg de ziekte van Parkinson op symptomatische en speculatieve gronden een plaats toegewezen als centrale ruggemergsaandoening. Hoewel ook Hall, evenals Parkinson, uitging van een symptomatisch criterium van indelen en de ziekte van Parkinson als een ziekelyk proces van het ruggemerg opvatte, referceerde hij vreemd genoeg niet aan Parkinson.

Binnen het systeem van Romberg (1846) nam de ziekte van Parkinson een plaats in als een neurose van de motoriek. Romberg meende dat de oorzaak van de ziekte lag in 'krampen' ten gevolge van prikkeling van delen van het centrale zenuwstelsel, een uiting van een abnormale productie van motonische energie, uitgaande van het ruggemerg. De ziekte van Parkinson werd genoemd in een verzameling aandoeningen met tremoren, waaronder zowel tremoren ten gevolge van intoxicaties als tremor senilis vielen. Ook hier maakte het symptoom tremor blijkbaar de grootste indruk op de clinicus. De reden waarom de ziekte van Parkinson tot de neurosen van het ruggemerg gerekend werd, blijft bij Romberg onduidelijk. Dat de ziekte van Parkinson bij de verzameling der tremoren als 'Krampfe von abnormer Production des Motorischen Agens' werd opgenomen, hangt vermoedelijk alleen samen met de herkenbare tonuswisselingen van de tremor. In de derde druk van Romberg (1857) is de ziekte van Parkinson niet meer in de categorie der spinale ziekten opgenomen, maar ingedeeld bij de aandoeningen 'Krampfe von Erregung des Gehirns'. Ook hierbij gaf de auteur geen argumenten.

Hasse (1855), Eulenburg (1871) en Oppenheim (1908) deelden de ziekte van Parkinson in bij de neurosen. De eerste twee auteurs noemden de ziekte een neurose van de motoriek waaronder ook andere tremulerende aandoeningen, alsmede chorea gerekend werden.

Oppenheim (1908) beschreef in die categorie ook chorea, myoclooneen, de ziekte van Gilles de la Tourette, trigeminusneuralgie en tetanus.

Leubuscher (1860) deelde de ziekte van Parkinson in bij de paralytische aandoeningen van het ruggemerg zonder zekere pathologische basis. Hij sprak daarbij ook van een verwantschap met chorea.

Jaccoud (1873) deelde de ziekte van Parkinson gezien de symptomen in bij de zogenaamde cerebro-pontiene neurosen.

Gowers (1892) en Jelliffe en White (1919) plaatsten de ziekte van Parkinson in een afzonderlijke groep. Deze groep toont verwantschap met de later geconcipieerde extrapyramidale stoornissen. Gowers (1893) onderscheidde neurologische ziekten in

1. 'organic disease', waaronder bijvoorbeeld tumoren;
2. 'structural disease', vormen van sclerose,
3. 'nutritional disease', trofische stoornissen, waaronder de ziekte van Parkinson en
4. 'functional disease', ziekten als hysterie

Verder was er een grote groep ziekten, die volgens Gowers te zijner tijd het gevolg zouden blijken te zijn van afwijkingen van de voedselvoorziening van de neuronen. Hiern herkenbaar is het concept abiotrofie. Deze aandoeningen waren qua lokalisatie en aard zo uiteenlopend, dat een klassificatie door Gowers onnodig geacht werd. Achtereenvolgens werden in deze groep besproken: chorea, paralysis agitans, torticollis, tetanus, beroepsneurosen, epilepsie, convulsies, vertigo, neuralgie, migraine en dergelijke. Jelliffe en White (1919) deelden de ziekte van Parkinson in bij aandoeningen als chorea, lenticulaire degeneratie en verwante aandoeningen.

Onder invloed van het werk van Vogt en Vogt (1920) werd de ziekte van Parkinson samen met enkele andere afwijkingen enige tijd neuropathologisch als striaire aandoening aangemerkt. Door Spatz (1921, 1922) werd het concept 'extrapyramidale aandoeningen' geïntroduceerd, dat snel algemeen ingang vond (Eicke, 1968). De verzameling nog onbenoemde aandoeningen van Jelliffe en White (1919) werden gerekend tot deze extrapyramidale stoornissen. Deze indeling kreeg door de fylogenetische onderzoeken van Ariëns Kappers (1922) tevens bestaansrecht als neuropathologische indeling, gebaseerd op functiestoornissen van een aantal verwante kernen in het centrale zenuwstelsel.

De ziekte van Parkinson is met de verzameling tremoren en enkele andere ziekten, die gepaard gingen met onwillekeurige bewegingen (waarvan zeer frequent de chorea minor genoemd werd) vrijwel vanaf de beschrijving door Parkinson tot één verzameling verwante ziektebeelden gerekend. Deze ziekten werden in de vorige eeuw doorgaans als neurose beschreven. Ook werd echter het ruggemerg genoemd als pathologische basis voor deze ziekten, terwijl soms de uitdrukking 'neurosen van het ruggemerg' toegepast werd. Men had in het algemeen het gevoel dat er een verwantschap bestond tussen deze aandoeningen, vermoedelijk omdat zij allen door de symptomen (onwillekeurige bewegingen) gekenmerkt waren. Sinds de anatomische fundering van het striaire complex respectievelijk van het extrapyramidale systeem is men deze steeds nauwer omgrensde groep aandoeningen gaan relateren aan afwijkingen in het betreffende stelsel van kernen. Vanaf 1922 werd de ziekte van Parkinson door vrijwel iedereen gerekend tot de ziektebeelden die gevolg waren van afwijkingen in het extrapyramidale systeem. De klassificatie door middel van overeenkomst in symptomen werd vervangen door een neuropathologisch gefundeerde indeling.

HOOFDSTUK 4 CONCLUSIES

In hoofdstuk 3 zijn delen van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson op het gebied van etiologie, pathogenese, neuropathologie, symptomatologie, differentiele diagnose en definitie geanalyseerd. Aan de hand daarvan zal getracht worden om een antwoord te formuleren op de in paragraaf 1.1 gestelde vragen.

A Causaliteit

Sedert circa 1840 vond de uitwerking van het positivistische wetenschapsideaal binnen de geneeskunde plaats. De natuurwetenschappelijk geïntereerde fysiologie (Brücke, Du Bois-Reymond, Helmholtz) en pathologie (Virchow) ontstonden. De solidaire pathologie verving de humorale pathologie, de mechanistische fysiologie volgde de vitalistische leer van de levensverrichtingen op. Het causaal-mechanistisch verklaringsmodel verkreeg in deze tijd grote invloed op het medisch denken. De Newtoniaanse mechanica gold als het onbetwiste voorbeeld en ideaal van een wetenschappelijke theorie.

Het concept van de ziekte van Parkinson ontwikkelde zich eveneens in deze tijd. De solidair-pathologische oriëntatie is herkenbaar in Parkinson's monografie uit 1817. De ziekteleer van Romberg (1846), waarbinnen de ziekte van Parkinson een plaats had, was een voorbeeld van een systeem dat fysiologisch geïntereerd was.

Parkinson sprak herhaaldelijk zijn vertrouwen uit in de solidaire pathologie. In paragraaf 1.1 (A.1) werd de vraag gesteld naar zijn ideeën omtrent de oorzaken van het door hem omschreven ziektebeeld en naar de argumenten waarmee ze ondersteund werden.

Parkinson verontschuldigde zich voor het feit dat hij nooit de gelegenheid had gehad tot een neuropathologische studie van zijn patienten (De beschreven casus van de graaf van Lordat was immers afkomstig van Maty en Belett). Dat was de reden dat hij alleen veronderstellingen te berde bracht en geen feiten.

De oorzaken werden in twee klassen beschreven, 'proximate causes' en 'remote causes'. Als 'proximate cause', directe oorzaak, werd een ziekte van de medulla spinalis cervicalis et oblongata gepostuleerd. De aard van de symptomen duidde volgens hem op een of andere onregelmatigheid in de voortgeleiding van de 'zenuwvloed', 'some irregularity in the direction of the nervous influence' (p. 34). Wegens aard en veranderlijkheid van de symptomen, respectievelijk de afwezigheid van afwijkingen van zintuigen en verstandelijke vermogens moest de uiteindelijke oorzaak wel in de genoemde delen van het centrale zenuwstelsel liggen. Het viel niet aan te nemen dat deze zich ook in het cerebellum zou bevinden.

In het geval van de 'remote causes', de indirecte oorzaken, was de veronderstelling dat deze oorzaken de medulla zouden beschadigen, bijvoorbeeld traumatisch door dislocatie van cervicale wervels of door ontstekingsprocessen. Ooit was gesuggereerd dat overmatig alcoholgebruik of te lang op vochtige grond liggen een oorzaak zou kunnen vormen. Parkinson zelf had in twee gevallen het gelijktijdig voorkomen van reuma en de ziekte van Parkinson beschreven en meende dat een ontsteking van perifere zenuwen (door een reumatische proces) uiteindelijk ook de medulla kon beschadigen. Lokale ontstekingen en tuberculose zouden ook dergelijke beschadigingen kunnen veroorzaken en konden dus eveneens tot de groep der 'remote causes' gerekend worden.

We zien dus hoe bij Parkinson de oorzaken van de door hem beschreven ziekte gelijkgesteld worden met lesies die in bepaalde delen van het centrale zenuwstelsel zijn gelokaliseerd, de medulla spinalis cervicalis et oblongata.

In paragraaf 1.1. (A.2.) werd de vraag gesteld welke soorten oorzaken in verband met de ziekte van Parkinson genoemd zijn, hoe men tot het aannemen van die oorzaken gekomen is en welke argumenten men hanteerde bij het accepteren of verwerpen ervan.

In de tweede helft van de negentiende eeuw ontstonden in de literatuur veel verwijzingen naar emoties, vochtige koude, (perifere) traumata, verkoudheden en reumatische aandoeningen als oorzaken. Minder frequent werden genoemd ziekten met heftige koorts, luctische infecten, sexuele excessen en surmenage.

Men hanteerde veelvuldig een inductieve bewijstrant. De casuïstiek bedoelde algemene uitspraken over de aard van de causale factoren te ondersteunen. Een andere rol bij de aanvankelijke acceptatie van emotie als oorzaak werd gespeeld door de fysiognomische duiding die diverse symptomen van de ziekte van Parkinson verkregen. De ziekte van Parkinson werd wel een neurose van 'gestolde schrik' genoemd. Het maskergelaat werd in dat verband geduid als een langdurende uitdrukking van angst, de rigiditeit sloot aan bij de alledaagse beleving dat iemand verstijft van schrik. Naast deze intuïties hebben ex cathedra uitspraken van autoriteiten als Charcot gedurende lange tijd invloed gehad.

Vanaf het begin van deze eeuw ontstond langzaam het besef, dat de gangbare bewijsvoering op grond van individuele gevallen weinig zeggend was. Terwijl tot de jaren twintig de discussie over de waarde van de genoemde factoren praktisch non-existent was geweest, werden daarna plausibel klinkende redenen gegeven om bepaalde causale factoren te verwerpen. Men introduceerde voor het eerst onderzoek, dat wij nu als retrospectief zouden klassificeren.

Vanaf deze jaren twintig werden symptomatische vormen van de oorspronkelijk homogene 'paralysis agitans' afgesplitst. De opvatting van de ziekte van Parkinson als syndroom ontstond en de ziekte van Parkinson werd als idiopathisch onderscheiden van symptomatische vormen van parkinsonisme, zoals het postencefalitisch- en het atherosclerotisch parkinsonisme. In de loop van de tijd werden nog vele andere symptomatische vormen beschreven en op basis van de vermoede etiologie geklassificeerd. Dit leverde taxonomisch voordeel op, de gepostuleerde oorzaken waren echter moeilijk aantoonbaar.

De ontwikkeling van het organisch-neurologische concept, waarin de ziekte van Parkinson gezien werd als een degeneratief ziektebeeld veroorzaakt door lesies in het extrapyramidale systeem, maakte vragenstellingen omtrent de oorzaak van de ziekte van Parkinson oninteressant. De oorspronkelijk geaccepteerde oorzakelijke factoren voor de ziekte van Parkinson, zoals vochtige koude, emoties en dergelijke waren niet meer verenigbaar met de genoemde visie, waarin een belangrijke verklarende rol was weggelegd voor de gelokaliseerde lesie.

In paragraaf 1.1 (A.3) werd de vraag opgeworpen welke rol etiologische momenten gespeeld hebben bij het definiëren van de ziekte van Parkinson en het categoriseren van de diverse vormen van parkinsonisme.

Het tweede deel van de vraag is hierboven reeds beantwoord. Met betrekking tot het eerste deel van de vraag kan de beantwoording kort blijven. Etiologische momenten hebben nooit een rol gespeeld bij de definitie van de ziekte van Parkinson. Charcot en Vulpian (1861) twyfelden in sommige gevallen reeds aan de veronderstelde etiologische factoren en beperkten zich bij het karakteriseren van de ziekte tot symptoombeschrijving. In de definities van de ziekte van Parkinson (zie p. 265-266) zijn dan ook alleen symptomen als definierende elementen opgenomen.

In paragraaf 1.1 (A.4) werd de vraag gesteld naar de invloed van de neuropathologische gedachtegang op de waardering van de diverse soorten oorzaken.

Ideen over de diverse oorzaken, zoals in de vorige eeuw emoties en vochtige koude, bleken na de eeuwwisseling minder populair te worden. De relatie tussen deze factoren en een organische afwijking in de hersenen was moeilijk voorstelbaar. De vraag naar de lokalisatie van het ziekteproces, naar het 'waar', werd van groter belang geacht dan de vraag naar het 'waardoor' of 'waartoe'.

De literatuur geeft zo nu en dan een verwarrend beeld, omdat men veelal niet expliciet onderscheid te maken tussen interne en externe factoren, dat wil zeggen zowel de plaatsbepaling van de lesie als een

specificatie van de (van buitenaf komende) etiologische factoren voldeden als antwoord op de causaliteitsvraag. De tendens tot identificatie van de oorzaak met de lokalisatie van de vermeende lesie is al te bespeuren in de monografie van Parkinson. Hij meende dat de directe oorzaak in de medulla lag.

Vooraf nadat de opvatting van de ziekte van Parkinson als syndroom algemeen was geworden, kreeg de lokalisatie van de lesie al de aandacht. De opvatting van parkinsonisme als syndroom en de diverse klassen van etiologisch omschreven parkinsonisme, zorgde ervoor dat men zich in toenemende mate richtte op het voor het symptomencomplex essentieel geachte neuropathologische aspect van de ziekte van Parkinson.

Na het scheiden van de (idiopathische) ziekte van Parkinson en de vormen van parkinsonisme ontstond, mede onder invloed van het organisch-neurologische concept, de opvatting dat de ziekte van Parkinson een (heredo-) degeneratieve aandoening was. Dit bracht met zich mee dat men de ziekte van Parkinson interpreteerde als een ziekte ten gevolge van autonoom, onontkoombaar verval van delen van het centrale zenuwstelsel. In een dergelijke conceptie was geen plaats meer voor externe oorzaken. Na 1920 werd dan ook niets meer vernomen van de indertijd gepostuleerde etiologische factoren, zij waren niet op bepaalde wetenschappelijke gronden verworpen, maar de vraag naar het bestaan ervan werd niet meer gesteld.

Onder A 5 werd de vraag gesteld naar de factoren die invloed hadden op de opkomst en ondergang van de pathogenetische hypothesen.

In de periode van het eind van de negentiende eeuw tot de jaren twintig van deze eeuw ontstonden en verdwenen de myogene en de endocriene hypothesen. De vasculaire hypothese gaf vanaf 1929 aanleiding tot het aannemen van een symptomatische vorm van het syndroom van Parkinson, het atherosclerotisch parkinsonisme.

Door al de auteurs, werkzaam op de diverse pathogenetische gebieden, werd de noodzaak gevoeld om argumenten te leveren die het bestaansrecht van andere dan de neuropathologische benadering konden ondersteunen. Men wees op de vele uiteenlopende en contradictoire resultaten van het neuropathologisch onderzoek en rechtvaardigde op deze wijze onderzoek met behulp van 'alternatieve' pathogenetische modellen.

De consolidering van de organisch-neurologische benadering, die volgde op het identificeren van de substantia nigra als 'lesielokalisatie', ging historisch gezien gepaard met een sterke afname in belangstelling voor de genoemde hypothesen.

De vraag in hoeverre veranderingen binnen het endocrinon aanleiding konden zijn voor afwijkingen in het centrale zenuwstelsel kwam later in een omgekeerde vorm terug (Wechsler, Savitsky, 1931).

De myogene hypothese is vanaf haar lancering door vrijwel niemand au sérieux genomen, zozeer was men overtuigd van de neurogene origine van de ziekte. Zo zijn bijvoorbeeld de op zichzelf interessante bevindingen van Byrnes (1924, 1926) over de veranderingen in structuur van de spierspoeltjes nooit het onderwerp van verdere studie geworden.

Argumentatie pro en contra de vasculaire pathogenese bleek in de literatuur vrijwel afwezig. In het merendeel van de gevallen deden de schrijvers niet onderbouwde uitspraken over de betekenis van de gevonden lesies. Men verschulde sterk van mening over de vraag of de beschreven atherosclerotische lesies een dermate excessief karakter hadden dat er een pathogenetische betekenis aan toegeschreven kon worden, of dat de lesies slechts een banaal karakter droegen en als involutieve afwijkingen ook bij gezonde personen voorkwamen. De positie die men uiteindelijk koos werd amper beargumenteerd, de uitspraken die men terzake deed, hadden dan ook veelal een ex cathedra karakter.

De gedachte van de ziekte van Parkinson als neurose is al rond 1860 geformuleerd. Charcot was één van de grote protagonisten van deze opvatting. Voor hem bleef de ziekte van Parkinson een neurose zolang het juiste neuropathologische substraat niet aangegeven kon worden. Dit argument is door de gehele literatuur herkenbaar: het bestaansrecht van de afwijkende hypothese dat de ziekte van Parkinson een neurose zou zijn, of ten minste een psychogene origine zou kunnen hebben ging bijna altijd gepaard met een – apologetische – verwijzing naar de onvolledigheid van de neuropathologische verklaring. Ook de moderne verdedigers van de neurose-idee, artsen uit psychoanalytische of antropologische scholen, menen hun benadering niet te kunnen verdedigen zonder te verwijzen naar de lacunes binnen de neuropathologie.

Ten tijde van Charcot werden argumenten voor de stelling dat de ziekte van Parkinson een neurose karakter droeg, ontleend aan een drietal gebieden: de casuïstiek, de fysiognomiek van de symptomen en de afwezigheid van een geïdentificeerde, constante lesie. In de loop van de tijd werd door velen de behoefte gevoeld pathogenetische schakels te postuleren tussen emoties enerzijds en het afwijkende neurale substraat anderzijds. Met het beschrijven van de ziekte van Parkinson als een organische afwijking verviel voor velen het bestaansrecht van de neurose-idee. Een psychogenese leek onverenigbaar met de opvatting van de ziekte van Parkinson als een degeneratie van delen van het centrale zenuwstelsel. De psychoanalytische en antropologisch-geneeskundige variant bleef onder andere daardoor slechts bij een enkeling bestaan. Een werkelijke discussie tussen beide opvattingen is niet ontstaan. De 'alternatieve' benadering wordt in geen van de courante neurologische leer- en handboeken (van deze eeuw) genoemd.

B Lokalisatieleer

Vanaf het begin van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson heeft er binnen de neurologische gemeenschap consensus bestaan ten aanzien van de plaats en oorzaak van deze ziekte de ziekte van Parkinson werd als afwijking van het centrale zenuwstelsel opgevat, terwijl in het algemeen één specifieke lesie verantwoordelijk geacht werd voor het ontstaan van het ziektebeeld

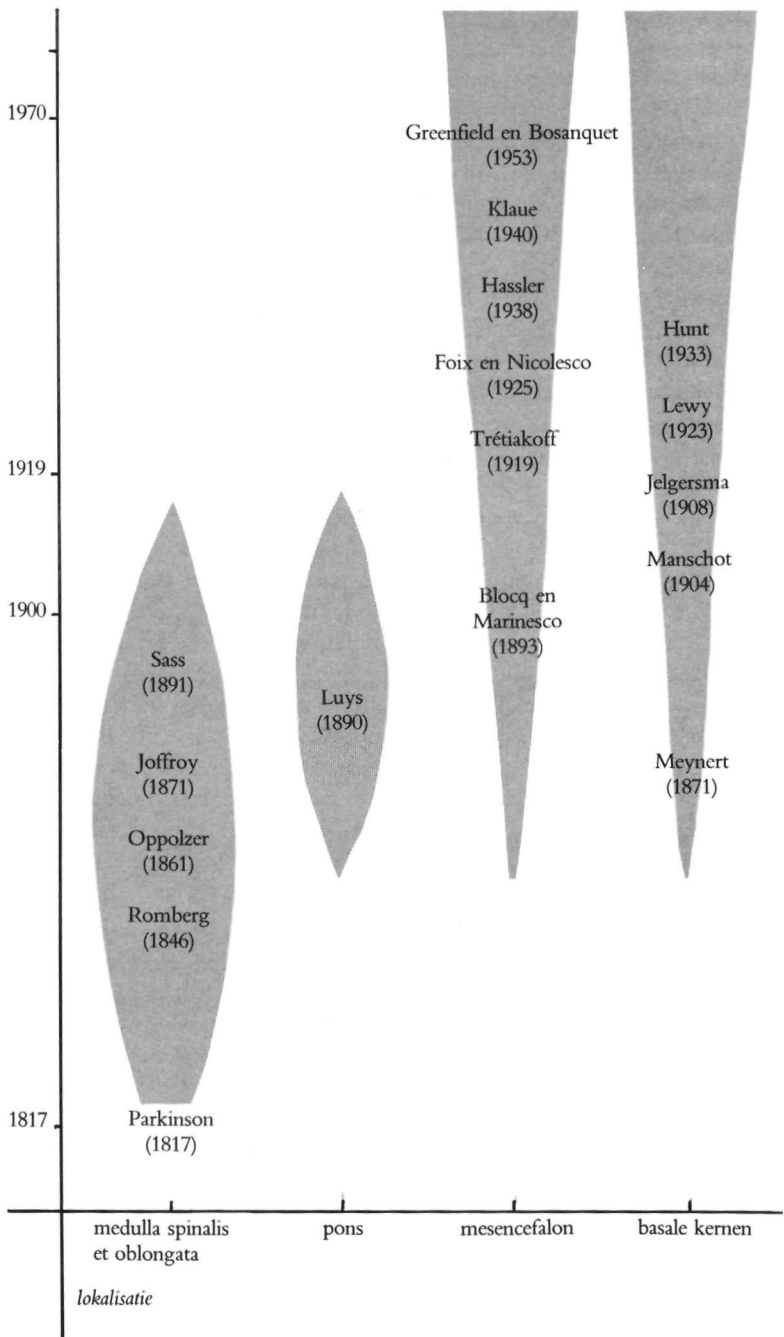
In paragraaf 1.1 (B.1) werd de vraag gesteld welke argumenten er waren om 'de lesie' in bepaalde delen van het centrale zenuwstelsel te zoeken, welke verschuivingen er optraden in de waardering van de diverse lokalisaties en op welke wijze de nigra-hypothese tot stand kwam

In de afbeelding op pagina 279 is schematisch weergegeven op welke lokalisaties van de lesie de aandacht gericht was en welke verschuivingen in belangstelling er door de tijd heen geweest zijn

Parkinson (1817) en bijvoorbeeld Oppolzer (1861) hebben vermoed dat de lesie in de medulla spinalis en de medulla oblongata gelokaliseerd moest worden Van deze opvatting ging klaarblijkelijk een sterk suggestieve werking uit, gezien het feit dat juist deze gebieden tot het begin van deze eeuw bijzonder de belangstelling genoten in het lokalisatorisch onderzoek naar 'de' lesie bij de ziekte van Parkinson

De vele, diffuse lesies op ruggemergsniveau gevonden, gaven aanleiding tot een simpele polemiek de lesies zijn van specifieke, involutieve aard versus de lesies zijn specifiek Gezien de verspreiding van de lesies en de relatie met de vasculaire afwijkingen tendeerde men naar de opvatting dat deze veranderingen ouderdomsverschijnselen, eventueel van versterkte aard, waren

Ondanks het feit dat er elders in het zenuwstelsel circumscripte afwijkingen gevonden werden, bleef de medulla grote aantrekkingskracht uitoefenen als onderzoeksterrein Later zou de bevinding van Blocq en Marnesco (1893), die een hemiparkinsonbeeld beschreven geassocieerd met een contralaterale lesie onder meer van de substantia nigra, grote betekenis krijgen Ondanks het feit dat Brissaud (1895) deze casus als bewijs aanvoerde voor zijn nigra-hypothese zou het ruim een kwart eeuw duren, voordat Trétiakoffs unitaristische hypothese gelanceerd werd De mesencefalonhypothese ontstond al rond 1880, aanvankelijk op grond van onjuist geïnterpreteerde bevindingen bij multiple sclerose patienten Men was echter pas in 1921, toen het belangrijke neurologen congres in Parijs gehouden werd, algemeen geneigd dit relatief onbekende hersengebied mede te betrekken in de hypothesevorming over de lokalisatie van 'de' lesie bij de ziekte van Parkinson De tijd was rijp deze lesie ergens anders dan in de medulla te gaan zoeken Aanvankelijk richtte het onderzoek zich daarbij op de pons en later ook



De belangrijkste neuropathologische aandachtsvelden in het verloop van de tijd.

op de basale kernen, thalamus en het reeds genoemde mesencefalon. De diffuse lesies van de medulla konden naar men meende geen verklaring vormen voor de genese van de ziekte van Parkinson. Maar ook de diffuse lesies op het niveau van het striatum en het mesencefalon werden niet aanvaard als lesies die de ziekte van Parkinson konden verklaren (Souques, 1921). Er werd namelijk een sterk accent gelegd op in engere zin lokalisatorische bevindingen en niet op diffuse lesies. De incidenteel gestelde vraag of de ziekte van Parkinson misschien een systeem-aandoening zou kunnen zijn en de uitwerking daarvan, bijvoorbeeld in de hypothese van Hunt (1917, 1933), kon evenmin rekenen op algemene instemming. Ook de bevindingen van Jelgersma (1908), die het degeneratief karakter van systemen en kernen, behorend tot het striaire stelsel beschreef, verkregen om diezelfde reden weinig aandacht.

De consolidatie van de lokalisatorische nigra-hypothese werd een feit met de studies van Trétiakoff (1919), Foix en Nicolesco (1925), Hassler (1938), Klaue (1940) en Greenfield en Bosanquet (1953). De bewijskracht van deze zogenaamde pijlerstudies is niet zo groot als meestal gesuggereerd wordt. Naar hedendaagse methodologische maatstaven beoordeeld zouden deze studies voor een groot deel afgekeurd worden (geen controlegroepen, te weinig symptoombeschrijving, slechts vermelden van neuropathologische resultaten die een doorsnede zijn van de waarnemingen bij een hele groep patienten, selectief onderzoek van enkele delen van het centrale zenuwstelsel en dergelijke). In paragraaf 1.1 (B.2) werd de vraag gesteld naar de relatie tussen de idee van de ziekte van Parkinson als een neuropathologische gelokaliseerde lesie en de idee van de ziekte van Parkinson als een neurose.

Kort na 1850 werden de argumenten voor de opvatting dat de ziekte van Parkinson een neurose is, gerecruiteerd uit drie gebieden de neuropathologie (de lesies bij de ziekte van Parkinson zijn vooralsnog niet gevonden), de casuïstiek (voorbeelden van patienten bij wie de ziekte van Parkinson zich ontwikkelde in aansluiting op een heftige emotie) en de symptomatologie als fysiognomie (verwijzend naar de overeenkomst in symptomen van de ziekte van Parkinson met de mimiek en gestiek van een persoon, verstijfd (trillend) van angst). Ondanks het feit dat in die tijd steekhoudende argumenten voor de opvatting van de ziekte van Parkinson als organische afwijking ontbraken, werd de neurose-opvatting vanaf de eeuwwisseling steeds minder vermeld. Men verkeerde in de ban van de resultaten van de neuropathologie en veronderstelde, in overeenstemming met de toenmalige organisch-neurologische veronderstelling, dat het bewijs dat de ziekte van Parkinson een organische afwijking is, slechts een kwestie van tijd was. De ongeneeslijkheid en het progressieve verloop werden ook opgevat als tekenen van organiciteit.

Een herleving van de neurose-idee in psychoanalytische zin ontstond

in alle parkinsonliteratuur vanaf 1933 en binnen de antropologische geneseskunde vanaf 1956. Ondanks het feit dat binnen deze beide stromingen geen zuivere psychogenese verdedigd werd, meende men een legitimatie te moeten leveren voor de eigen benadering van het parkinsonprobleem. Deze legitimatie vond men in de onvolkomenheden van de pathogenetische en de neuropathologische inzichten.

De causale vraagstelling bleef bij het merendeel van de auteurs uit deze stromingen in de een of andere vorm bewaard. Enkel en enkele streefden naar een omvattende verklaring, waarbij het ontstaan van de ziekte verklaard werd door een psychogenese, die via een pathogenetisch mechanisme uitmondde in organische lesies (Sands, 1942, Prick, 1970).

Binnen de antropologisch geneskundige benadering van de ziekte van Parkinson is een poging gedaan om de vraag naar de genese te herformuleren. De patient met de ziekte van Parkinson wordt beschreven als een zich gedragend persoon binnen een door hem zelf als zinvol beleefde situatie, waarbij hij zelf als betekenis-verlener optreedt (zie paragraaf 3.1.3.1). Met deze 'persoonstheorie' tracht men de kloof tussen 'lichaam' en 'geest' te transcenderen. De vraag naar causale verbindingen op het niveau van de neuropathologie of op het niveau van gebeurtenissen (emoties) wordt binnen de antropologische benadering niet gesteld, daar deze vraag afkomstig is uit het dualistische denkkader.

Het spreekt bijna vanzelf dat deze pogingen inzicht te verschaffen in het parkinsonprobleem, anders dan de oplossingen die gegeven zijn door de gangbare neuropathologie, vrij weinig discussie binnen de neurologische gemeenschap opgeleverd hebben. De antropologisch geneskundige benadering van dit probleem wordt in de wandelgangen vaak afgedaan als een 'epifenomeen', een onschuldige hobby van enkele artsen. De neurologische gemeenschap gaat over het geheel genomen uit van de opvatting dat de ziekte van Parkinson een organische aandoening is van delen van het centrale zenuwstelsel en dat dienovereenkomstig deze ziekte daardoor genoegzaam verklaard kan worden.

C Symptomatologie

Al door Parkinson werd gesignaleerd dat de door hem beschreven ziekte opgebouwd is uit een verzameling van symptomen en dat bij het samenvoegen ervan pragmatische overwegingen een rol speelden.

In paragraaf 1.1. (C 1.) werd de vraag gesteld naar de waardering van de diverse symptomen en de argumenten die daarbij gehanteerd werden.

Behalve verschuiving van belangrijk geachte symptomen zijn deze symptomen zelf door de tijd heen verschillend omschreven. Zo werden bijvoorbeeld paralyse tot rond 1870 en rigiditeit tot aan het begin van de twintigste eeuw anders omschreven dan wij momenteel gewend zijn te doen. De wijze van omschrijven varieert met de methoden van

neurologisch onderzoek Tijdens de eerste helft van de negentiende eeuw waren paralyse en rigiditeit symptomen die alleen 'gezien' werden Toen later de patient van meer nabij onderzocht werd, bijvoorbeeld door het palperen van spiergroepen, het testen van de willekeurige spierkracht, het reflexonderzoek en de electrodiagnostiek, kregen de genoemde begrippen een andere inhoud Deze transformatie van de inhoud van de begrippen paralyse en rigiditeit maakt ook begrijpelijk hoe het kon gebeuren dat de patienten met symptomen, passend bij de ziekte van Parkinson, de 'paralysis agitans', aanvankelijk opgenomen werden in de groep der (tremulerende) verlamden.

Parkinson vatte de tremor en de propulsie op als pathognomonische symptomen We hebben gezien dat dit daarmee samenhangt dat Parkinson aan het grootste deel van zijn patientenmateriaal kwam door voorbijgangers op straat waar te nemen, passanten die opvielen door een afwijkend bewegingspatroon Deze motoriek impliceerde voor Parkinson een paralyse (langzaam, moeizaam en trillend voortbewegen) Mogelijk is dit de reden geweest waarom symptomen als hypokinesie en het maskergelaat niet expliciet genoemd werden deze verschijnselen lagen voor Parkinson besloten in het verlamd-zijn Dat aan de propulsie een pathognomonische betekenis gheecht werd, zou ook hiermee kunnen samenhangen het is immers hoogst uitzonderlijk dat verlamden zich plotseling versneld voortbewegen De rusttremor werd door Parkinson en de artsen uit de negentiende eeuw als een zeer belangrijk symptoom genoemd, gezien zijn waarde voor de differentiele diagnose ten opzichte van andere aandoeningen met tremoren

Vrijwel alle artsen uit de begintijd van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson (1817-1868) onderschreven Parkinsons definitie Een opvallend verschijnsel in deze literatuur is, dat het grootste deel van deze exemplarische gevallen, die deze auteurs ter ondersteuning van de definitie aanvoerden, zowel bij Parkinson als bij de auteurs tot 1868, niet voldeden aan de toen geaccepteerde definitie van Parkinson – meestal vormde de tremor of een verwante onwillekeurige beweging de enige overeenkomst met de 'paralysis agitans' (zie paragraaf 3.1.5) Vermoedelijk percipieerde men toch alleen enkele symptomen, zoals de tremor en het 'verlamd-zijn', als bewijs dat men met de 'paralysis agitans' te maken had Vanuit hedendaagse optiek passen vele van de in paragraaf 3.1.5 genoemde casus minder bij de ziekte van Parkinson dan bij onder andere multiple sclerose of hysteric

Deze situatie veranderde na 1868 Charcot (1868) voegde diverse symptomen aan de bestaande toe, zoals het maskergelaat, de diverse vormen van hand- en voetcontracturen, de akathisie en de rigiditeit Dit laatste symptoom werd anno 1868 door Charcot als niet zo belangrijk gewaardeerd Door de aandacht die hij later aan de formes frustes van de ziekte van Parkinson zou besteden, zoals de 'paralysis agitans sine

agitatione', werd dit symptoom in toenemende mate van belang, om ten slotte volgens veel neurologen het centrale symptoom te worden vanwaaruit het gehele motorische symptomencomplex verklaard kon worden. Voor Charcot bleef de tremor in zijn specifieke verschijningsvorm het belangrijkste symptoom op basis van dit symptoom meende Charcot de onderscheiding tussen multiple sclerose en de ziekte van Parkinson te kunnen maken.

De onderscheiding tussen multiple sclerose en ziekte van Parkinson, met name op basis van de tremorvorm, vond zeer snel internationaal ingang. De indruk die deze scheiding maakte op de toenmalige neurologische gemeenschap helpt verklaren, dat de tremor zeer lang als eerste symptoom genoemd bleef.

De rigiditeit, heeft pas in het begin van de twintigste eeuw zijn hedendaagse betekenis verkregen, daarvoor viel ook spasticiteit onder dit begrip (Oppenheim, 1902). Bovendien werd dit symptoom aanvankelijk door middel van een soort vertaling van de visuele waarneming naar de toestand van de spieren verlegd. Charcot zelf wees namelijk niet op de toegenomen spierspanning, maar maakte het symptoom aanschouwelijk door op de standsveranderingen van romp en ledematen te wijzen (evenzo bij Lereboullet, Bussard, 1868). De rigiditeit oefende als symptoom op vele onderzoekers grote aantrekkingskracht uit. Een tendens tot unitaristische verklaring van de symptomen werd zichtbaar. In de periode na 1880 probeerde men zoveel mogelijk symptomen als afgeleide van de rigiditeit te duiden: houding, maskergelaat, hypokinesie, afgenomen geassocieerde bewegingen, impulsie en zelfs de tremor (opgevat als alternerende rigiditeit). Uit de verschillen in mening over het belang van dit symptoom, zoals in verband met de ideeën van Cruchet (1925) en Walshe (1955) uiteengezet, blijkt hoe sterk interpretatieve momenten een rol spelen bij de nosografie.

De akinesie werd als begrip geïntroduceerd door Jaccoud (1873). Hij hanteerde dit begrip voor het langzaam worden van de bewegingen. Deze begripsintrodactie is aan de gehele neurologische gemeenschap voorbijgegaan, mogelijk daar Jaccoud zijn akinesie beschreef in een niet typisch neurologisch handboek, namelijk in zijn 'Traité de pathologie interne'. Pas toen Cruchet (1921) de term bradykinesie introduceerde en Wilson (1925) de term akinesie (her-)introduceerde, werd het langzaam worden van de bewegingen onder deze termen in de nosografie opgenomen.

Het totale symptomentableau dat rond 1925 gecompleteerd was (op de momenteel belangrijk geachte opgeheven posturale reflexen na, Martin, 1967), bevat zeer vele, uiteenlopende elementen, die in het algemeen in drie groepen uiteenvallen: de motorische, de vegetatieve en de psychische symptomen. Het accent bij de nosografie is komen te liggen op de ziekte van Parkinson als motorische stoornis, vooral de

tremor, de rigiditeit, de akinesie en de propulsie staan daarbij centraal. Aan de hand van recente literatuur (paragraaf 3.1.5) is aangetoond dat het primaat ook heden ten dage nog bij deze symptomen ligt. De andere symptomen zijn altijd als min of meer secundair beschouwd.

De waardering van de motorische symptomen kan verklaard worden uit het cumulatief effect van verschillende motieven. Dat wil zeggen, afzonderlijk genoemd zijn die motieven onvoldoende om de waardering te verklaren, maar tezamen genoemd doen ze dat wel, omdat ze elkaar versterken. Wat de motorische symptomen zo interessant maakte was

- 1 hun aanschouwelijkheid,
- 2 het feit dat ze zich leenden voor een unitaristische duiding (namelijk toen de rigiditeit, respectievelijk de akinesie, als kernsymptomen opgevat werden),
- 3 het feit dat zij – in de sub 2 genoemde duiding – tegemoet kwamen aan de lokalistische veronderstelling.

Tenslotte dient opgemerkt te worden dat alleen in de vroege periode van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson, dat wil zeggen vóór 1895, er bepaalde symptomen, zoals bijvoorbeeld de propulsie en de tremorvorm, pathognomonisch geacht werden. Reeds aan het eind van de negentiende eeuw was men het erover eens dat exclusieve symptomen voor de ziekte van Parkinson niet bestonden en dat de diagnose niet anders gesteld kon worden dan op basis van een totaalbeeld. De ziekte van Parkinson werd gezien als een ziekte die à vue te diagnosticeren is. Over de criteria, dat wil zeggen over hoeveel en welke symptomen noodzakelijk zijn voor de diagnose, heeft men in de periode 1817-1961 nooit expliciet nagedacht.

In paragraaf 1.1 (C.2) werd de vraag gesteld naar de demarcatiecriteria ten dienste van de differentiele diagnose en de wijze waarop deze beargumenteerd werden.

De ziekte van Parkinson werd door Parkinson gelicht uit de kliniek der bewegingsstoornissen, in het bijzonder die van de tremoren, de verlammingen en de onwillekeurige bewegingen. Ziekten die gepaard gingen met tremoren, vatte men in Parkinson's tijd op als een soort verlammingen, als uitingen van verminderde 'zenuwenergie' (Leubuscher, 1860).

In de eerste periode werden onder de noemer 'paralysis agitans' vele ziektebeelden beschreven, zoals de chorea van Sydenham, multiple sclerose, hysterische verlammingen en diverse stoornissen die gepaard gingen met tremoren.

Parkinson zelf had als ziekten waarmee de 'paralysis agitans' verward kon worden, achtereenvolgens paresen, convulsies en diverse tremorvormen genoemd. De tremor kreeg reeds bij hem een belangrijke

functie toegewezen bij de differentiele diagnose, gezien de specifieke rustkarakteristiek van de tremor

De eerste twee ziektebeelden die uit de oorspronkelijk als ziekte van Parkinson aangeduide symptomengroep werden gelicht, waren de chorea van Sydenham (Sée, 1851) en de multiple sclerose (Charcot, 1868, Ordenstein, 1868)

In het geval van multiple sclerose noemde Charcot enkele criteria die de onderscheiding legitimeerden, zoals het verschil in tremorkarakteristiek en het feit dat patienten met de ziekte van Parkinson geen tremor van het hoofd, noch een nystagmus toonden. De differentiele diagnose tussen de ziekte van Parkinson en multiple sclerose was van groot belang voor het verkrijgen van neuropathologisch inzicht in de basis van beide ziektebeelden. Dit inzicht verkrijgen was vóór 1870 per definitie onmogelijk, daar bij autopsiegevallen van multiple sclerose de resultaten toegedicht werden aan de ziekte van Parkinson.

De differentiele diagnose tot omstreeks 1920 had een eenvoudige structuur, reeds bij Parkinson herkenbaar (waarin de tremor centraal stond) en vanaf Charcot (1868) soms op basis van de rigiditeit.

In de periode na 1920 ontstond langzaamaan het besef dat de Parkinsonsymptomen opgevat moesten worden als een syndroom. De symptomen daarin hadden – ex hypothesi – één en dezelfde oorzaak: de gelokaliseerde lesie. Sedertdien werden onderscheiden de idiopathische vorm, het postencefalitisch parkinsonisme, het atherosclerotisch parkinsonisme en vele andere vormen.

In de gehele hier beschreven periode wordt de differentiele diagnose tussen de ziekte van Parkinson en andere ziektebeelden op basis van enkele, traditionele symptomen gesteld. Dat dit zonder veel problemen kon gebeuren, hangt vermoedelijk samen met het feit dat de neurologische gemeenschap vrijwel unaniem een ontologische ziekteopvatting hanteerde. De problemen van de overlapping van bepaalde ziektebeelden in symptomen (en in lesies), de frequentie van voorkomen van de 'sleutelsymptomen' en het probleem welke demarcatiecriteria precies gehanteerd worden, spelen binnen de ontologische ziekteopvatting een ondergeschikte rol.

In paragraaf 1.1 (C.3) werd de vraag gesteld naar de inhoud van de definities die in de loop van de tijd ten aanzien van de ziekte van Parkinson opgesteld zijn.

De ziekte van Parkinson is in de loop van de geschiedenis gekarakteriseerd door middel van enkele definities. Deze definities vormen te zamen genomen een totaalbeeld van de meest kenmerkende elementen van de ziekte van Parkinson.

In de definities tracht men te komen tot een 'soortomschrijving', naar het voorbeeld van de biologie. De definitie heeft in dat geval de

functie van een determinatiesleutel, dat wil zeggen hij dient om een diagnose mogelijk te maken Riese (1959) meende dat het concipieren van een definitie samenhangt met de opvatting dat circumschripte ziekte-eenheden werkelijk bestaan Op pagina 265-266 zijn een aantal definities van de ziekte van Parkinson opgenomen uit de periode 1817-1951 Vrijwel zonder uitzondering bevatten deze definities als samenstellende elementen alleen symptomen De hoeveelheid noodzakelijk geachte symptomen varieert van twee tot zes Vrijwel alle symptomen zijn gerecruteerd uit de groep der motorische afwijkingen De tremor is als symptoom in alle definities opgenomen, de rigiditeit ontbreekt vanaf 1883 nooit

De veranderlijkheid van de hoeveelheid en soort symptomen is een weerspiegeling van de waardering voor de desbetreffende elementen Opvallend hierbij is, dat alle symptomen uit de meer recente definities, met uitzondering van de tremor, in de definities voor 1880 niet voorkomen Deze in de opeenvolging van definities afleesbare veranderlijkheid van de wijze waarop men de ziekte omschreef, lijkt op gespannen voet te staan met het impliciete uitgangspunt van de (toenmalige) neurologen, te weten de opvatting van een ziekte als een nosologische eenheid, een 'ens morbi' Uit de geschiedenis van de ziekte van Parkinson blijkt dat in weerwil van alle veranderlijkheid, er steeds een vast 'beeld' van de ziekte van Parkinson is gebleven Dit 'beeld', de gestalte van de ziekte van Parkinson, is echter in de loop van de tijd door verschillende symptomen gekarakteriseerd Ondanks afwisseling van de essentieel geachte symptomen en verschuiving van inhoud die aan deze termen gegeven is, bleef echter deze vaste kern bestaan

D Taxonomie

In paragraaf 1.1 (D) werd de vraag gesteld naar de plaats die de ziekte van Parkinson in de diverse leerboeken in de loop van de tijd ingenomen heeft en naar de al of niet aanwezig geachte verwantschap met andere ziekten

In de vorige eeuw tot in het begin van deze eeuw is de ziekte van Parkinson op verschillende wijzen door de nosografen geklassificeerd

Enkelen dedden de ziekte van Parkinson in bij de groep der (motorische) neurosen, zonder anatomisch substraat Eulenburg (1870) beschreef deze groep als hyperkinesieën en rekende hieronder behalve de ziekte van Parkinson ook choreatische aandoeningen Anderen meenden op symptomatologische gronden (soms ook speculatief) de ziekte van Parkinson te moeten klassificeren als een ziekte van het ruggemerg (Hall, 1841, Romberg, 1846, Hasse, 1855) Door hen werden ook de choreatische afwijkingen gezien als aandoeningen van het ruggemerg, zodat hier eveneens verwantschap optrad

Bij Gowers (1893) en Jelliffe en White (1919) namen ziekte van

Parkinson, chorea en enkele andere afwijkingen met onwillekeurige bewegingen een aparte, niet nader benoemde plaats in.

Toen in 1920 door het echtpaar Vogt het striatum aangemerkt werd als lokalisatie van deze aandoeningen, groepeerde men deze bij bovenstaande schrijvers niet nader benoemde afwijkingen in een nieuwe klasse, namelijk die der striaire aandoeningen. De symptomatologische indeling had daarmee een neuropathologisch fundament verkregen. Het concept van de striaire aandoeningen werd vervolgens vervangen door dat van de extrapyramidale stoornissen (Spatz, 1921; 1922; Bostroem, 1922).

Sedert het begin der jaren twintig van deze eeuw heeft de neuropathologische (anatomische) klassificatie de hoofdrol gespeeld bij het indelen en benoemen van de groep aandoeningen met onwillekeurige bewegingen, waarvan ziekte van Parkinson en chorea deel uitmaken.

SAMENVATTING

In hoofdstuk 1 werd een overzicht gegeven van de medische geschiedschrijving over de ziekte van Parkinson. Afgezien van enkele publicaties die Parkinson en zijn werk als onderwerp hadden, blijkt deze geschiedschrijving zowel onjuistheden, eenzijdigheden als ook lacunes te vertonen. Indien er een overzicht gegeven wordt van de bijdragen die een belangrijke rol gespeeld hebben voor de toename van inzicht omtrent de ziekte van Parkinson, dan geschiedt dat altijd vanuit hedendaags perspectief. Het historische proces van kennisverwerving op de diverse velden en de uiteenlopende opvattingen omtrent de symptomatologie, de differentiele diagnostiek, de etiologie, de pathogenese, de neuropathologie en de therapie blijft zodoende goeddeels onzichtbaar.

Om inzicht te verkrijgen in de wijze waarop de opvattingen over de ziekte van Parkinson zich in de loop van de tijd vormden en wijzigden hebben wij als gezichtspunten van ons onderzoek de etiologie, de lokalisatieleer, de symptomatologie en de taxonomie gekozen.

In hoofdstuk 2 werd zoveel mogelijk vanuit de primaire bronnen een overzicht gepresenteerd van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson. Om die reden is de geschiedenis van de ziekte van Parkinson in zes perioden ingedeeld. De caesuren tussen de verschillende perioden vallen samen met het verschijnen van belangrijke, meestal koersverleggende publicaties.

In hoofdstuk 3 is het in het vorige hoofdstuk beschreven historische materiaal gebruikt om te komen tot een overzicht van de belangrijkste gebeurtenissen op het gebied van achtereenvolgens etiologie, pathogenese, de ziekte van Parkinson als neurose, neuropathologie, symptomatologie, differentiele diagnose, nosologische eenheid en tenslotte neurologische taxonomie.

Delen van de analyses uit hoofdstuk 3 zijn vervolgens gebruikt om de vragen gesteld in hoofdstuk 1 te beantwoorden. Deze vragen zijn in hoofdstuk 4 achtereenvolgens behandeld. Ik beperk me tot een overzicht van enkele essentiële elementen daaruit.

Met de opkomst en verbreiding van het positivistisch kennisideaal vanaf circa 1840 en de daaraan gelicerede natuurwetenschappelijke geneeskunde, verkreeg het causale verklarende model grote invloed op het medisch denken. De mechanica gold in deze tijd als het onbetwiste voorbeeld en ideaal van een wetenschappelijke theorie. De fysiologie (Brücke, Du Bois-Reymond, Helmholtz en anderen) fungeerde samen met de cellulaire pathologie (Virchow) als 'basiswetenschappen'. Een leerboek als dat van Romberg (1846) op het gebied van de neurologie geeft deze fysiologische oriëntatie duidelijk weer. 1817 is het beginjaar

van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson Parkinson zelf sprak een vrijwel onbegrensd vertrouwen uit in de methode van de solidaire pathologie

Uit de bestudeerde teksten blijkt dat de acceptatie en verwerping van bepaalde hypothesen op gebieden als etiologie, pathogenese en neuropathologie vaak tot stand kwam zonder enige argumentatie of discussie Voor het grootste gedeelte van de geschiedenis van deze denkbeelden blijkt, dat de dominante organisch-neurologische denkwijze, waarbij één ziektebeeld causaal gerelateerd werd aan één omschreven lesie in het centrale zenuwstelsel, van grote invloed geweest is op het ontstaan van de ideeën in andere richtingen dan de neuropathologische

Enige tijd voordat de organisch-neurologische zienswijze met betrekking tot de ziekte van Parkinson vaste voet had gekregen, dat wil zeggen vóór 1920, werden de ideeën uit andere dan de neuropathologische richting reeds verworpen de ziekte van Parkinson als neurose, de diverse pathogenetische hypothesen, zoals de myogene, endocriene en vasculaire mechanismen en de causale factoren als emoties, vochtige koude, verkoudheden en (perifere) traumata I oentertijd veronderstelde men dat de ziekte van Parkinson een neurogeen bepaalde degeneratieve aandoening van het centrale zenuwstelsel was

De werkzaamheid van dit wijdverbreide 'vooroordeel' (in onze terminologie het organisch-neurologische concept) is ook aantoonbaar bij de diverse protagonisten van 'alternatieve' richtingen zowel bij auteurs die uitgingen van de idee dat de ziekte van Parkinson een neurose is als bij hen die de ziekte van Parkinson vanuit psychoanalytisch of antropologisch geneeskundig gezichtspunt benaderden Voordat men bewijzen meende te kunnen aanvoeren voor eigen stellingen, vond men het noodzakelijk te wijzen op de insufficiëntie van de neuropathologische benadering Legitimatie voor eigen uitgangspunten werd dus verkregen via de vermeende zwakte van het organisch-neurologische concept Hiermee diskwalificeerde men in wezen het eigen onderzoek, op het moment dat een sluitende neuropathologische theorie met betrekking tot de ziekte van Parkinson geleverd was, verviel de bestaansgrond van bovenstaande benaderingen Ook de auteurs uit de endocriene traditie hanteerden een dergelijke betoogtrant, wijzend op de lacunes van het neuropathologisch onderzoek

Vanaf het begin van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson is dus als uitgangspunt herkenbaar de gedachte dat voor deze ziekte één gelokaliseerde lesie verantwoordelijk is Binnen de neuropathologie is dan ook in alle richtingen het zenuwstelsel doorzocht In de 'fylogenie' van de neuropathologische aandachtsvelden, zijn de verschillende overgangen in belangstelling van de neuropathologen schematisch samengevat

Tot het eind van de negentiende eeuw heeft de suggestie van

Parkinson, dat de lesie in de medulla spinalis of oblongata zou zetelen, het zoeken sterk bepaald. Deze tendens werd mede ondersteund door de theoretische veronderstellingen van bijvoorbeeld Hall (1836, 1841) en Romberg (1846), die binnen de door hen ontworpen neurologische leer ook kwamen tot de voorspelling, zonder daarbij Parkinson te noemen, dat de lesie gelokaliseerd zou zijn in deze gebieden. De vele, diffuse lesies die men hier vond, waren aanleiding voor de polemiek: waren de lesies specifiek (involutief) of specifiek?

De mesencefalonhypothese ontstond al rond 1880 en was gebaseerd op bevindingen bij multiple sclerosepatiënten. Deze patiënten werden in die tijd aangezien voor parkinsonpatiënten. Het mesencefalongebied is in deze periode (tot \pm 1910) door een enkele auteur onderzocht, zonder dat er lesies gevonden werden. Daar de medulla geen circumscripate lesies opleverde, ging men, behalve in het mesencefalon, ook elders zoeken, met name in de pons en (later) in de basale kernen en soms ook in de cortex cerebri. De daar gevonden diffuse lesies verkregen relatief weinig aandacht, omdat men uitsluitend belangstelling had voor gelokaliseerde afwijkingen. Op de door een enkeling gestelde vraag of de ziekte van Parkinson mogelijk een systeemandoening was, werd niet ingegaan (Hunt, 1917, 1933, Jelgersma, 1908).

De nigra-hypothese van Brissaud (1895), gebaseerd op een casus met een gelokaliseerd tuberculoom in het mesencefalon en een contralateraal hemiparkinsonbeeld, beschreven door Blocq en Marinesco (1883), werd voor het eerst bevestigd door Trétiakoff (1919). Deze auteur maakte uitdrukkelijk de substantia nigra onderwerp van zijn neuropathologische studie. Aan de studie van Trétiakoff kleefden vele methodologische bezwaren. Toch werd de door hem gelanceerde unitaristische hypothese algemeen aanvaard: de neurologische gemeenschap bleek rijp te zijn voor de idee van een gelokaliseerde lesie, niet op het medullair niveau maar elders, in het mesencefalon. Terwijl aanvankelijk de globus pallidus-hypothese ook opgeld deed (bijvoorbeeld Hunt, 1917, 1935), werd na het onderzoek van Hassler (1938) en Klauw (1940) de nigra-hypothese algemeen dominant. Ook deze onderzoeken bleken echter bij nadere bestudering weinig exact te zijn en methodologisch grote tekortkomingen te tonen. Wel dient hierbij aangetekend te worden, dat deze publicaties in vergelijking tot die van tijdgenoten gunstig afsteken.

Door de tijd heen is al wat op een of andere wijze bijgedragen heeft tot onze kennis van de ziekte van Parkinson gecentreerd geweest rond een bepaald herkenbaar ziektebeeld. Dit beeld, hoewel veelvuldig gewijzigd in de details, is in de bestudeerde geschriften altijd het uitgangspunt geweest voor alle etiologische, pathogenetische en neuropathologische vraagstellingen. Het had daarbij duidelijk voordeel dat men uitging van een ontologische ziekteopvatting. De ziekte werd gezien als een statische, onveranderlijke entiteit, een 'ens morbi', met als

(causale) basis een te lokaliseren 'sedes morbi'. Slechts door enkele auteurs, onder wie Parkinson, werd het besef uitgesproken, dat een ziekte opgebouwd is uit een verzameling, door de nosograaf samengevoegde, symptomen. De selectie hiervan komt onder andere tot stand op grond van pragmatische overwegingen, bijvoorbeeld om afgrenzing tegenover verwante ziektebeelden mogelijk te maken.

De analyse van de diverse teksten waarin de ziekte van Parkinson omschreven werd, leverde een uitermate dynamische 'gestalte' van deze ziekte op. Niet alleen verschoven de belangrijk geachte symptomen in de loop van de tijd, maar ook de inhoud van deze symptomen bleek aan verandering onderhevig. Zo werden bijvoorbeeld paralyse en rigiditeit binnen een periode van een halve eeuw zeer verschillend omschreven (zie paragraaf 3.1.5.).

De in de eerste periode beschreven casus vertoonden eigenlijk weinig overeenkomst met de door Parkinson gegeven definitie. Pas in vervolg op de onderscheiding, die Charcot (1868) aangebracht had tussen de ziekte van Parkinson en multiple sclerose, ontstond meer overeenkomst tussen de definitie en de beschreven individuele gevallen. Charcot (1868) voegde enkele symptomen aan het symptomentableau toe, waarvan de rigiditeit later een grote betekenis zou verkrijgen. In aansluiting op de vele beschrijvingen van formes frustes als 'paralysis agitans sine agitatione' (Béchet, 1892) werd de rigiditeit het sleutelsymptoom binnen de symptomenverzameling van de ziekte van Parkinson. Dit werd eens te meer versterkt, toen men meer en meer van dit symptoom alle andere symptomen trachtte af te leiden. De unitaristische tendens die zich daarin manifesteerde werd duidelijk uit het feit dat zelfs binnen de symptoom-omschrijving interpretatieve momenten een rol gingen spelen. Het maskergelaat, de propulsie, de akinesie en zelfs de tremor, opgevat als een alternerende rigiditeit, waren alle in deze interpretatie afgeleid van de rigiditeit. Dezelfde unitaristische tendens bleek op de achtergrond te staan van de grote aandacht die de motorische symptomen, ten nadele van de vegetatieve, de cognitieve en de psychiatrische symptomen, verkregen. De waardering van de motorische symptomen hing samen met:

1. hun zichtbaarheid;
2. het feit dat ze zich leenden voor unitaristische duiding,
3. het feit dat ze tegemoet kwamen aan de lokalisatorisch veronderstelling (de symptomen zijn tot één lokalisatie in het centrale zenuwstelsel te herleiden).

Terwijl de rigiditeit omstreekt 1880 aan het symptomentableau toegevoegd werd, duurde het tot in de jaren dertig dat de akinesie erin opgenomen werd. De introductie van de term door Jaccoud (1873) werd door niemand overgenomen. Pas na de herintroductie door Cruchet (1921) en Wilson (1925), die overigens Jaccoud niet noemden,

kreeg dit begrip meer aandacht. Thans zijn er ook neurologen die vanuit de akinesie het gehele motorische symptomenscala trachten te verklaren.

Samenvattend heeft de ziekte van Parkinson, symptomatisch omschreven, grote veranderingen ondergaan in de loop van de tijd. Cruchet (1925) meende dat zelfs Parkinson in de hedendaagse definities niet meer het door hem omschreven ziektebeeld zou herkennen. Deze mening dient echter genuanceerd te worden. De geschiedenis van de ziekte van Parkinson zoals hier beschreven laat het betrekkelijke van een dergelijk concept zien. We hebben gedemonstreerd dat door de gehele geschiedenis van de ziekte van Parkinson heen een konstante kern in de zin van een soort gelijkgebleven 'gestalte' van de ziekte van Parkinson aanwezig is gebleven. Aspecten van deze 'gestalte', die met hedendaagse termen omschreven worden, zoals rigiditeit en akinesie zijn al door Parkinson en tijdgenoten gesignaleerd. In de omschrijving van de ziekte van Parkinson hanteerden zij echter termen waarvan de inhoud anders was dan hij nu is. In de wijze waarop Parkinson bijvoorbeeld over paralyse spreekt, is de huidige akinesie herkenbaar.

Over de vraag aan hoeveel en aan welke symptomen de patient moet voldoen voordat van de diagnose de ziekte van Parkinson gesproken kan worden, is in de hier besproken literatuur nooit systematisch nagedacht. De afwezigheid van deze reflectie hangt samen met de ontologische ziekteopvatting. In de op pagina 265-266 opgenomen elementen uit de definities die door de tijd heen van de ziekte van Parkinson gegeven zijn – zowel wat de hoeveelheid als de aard van de symptomen betreft – is de variabiliteit zonder moeite af te lezen.

Voordat de monografie van Parkinson verscheen zijn patienten met vergelijkbare symptomen vermoedelijk opgenomen geweest in de categorie der tremulerende verlammingen. Ook de chorea van Sydenham viel daaronder. De ziekte van Parkinson is samen met de chorea door veel nosografen nadien in dezelfde groep opgenomen. In de vorige eeuw was dat of de groep van de ziekten van het ruggemerg, of de groep motorische neurosen. Later, in het begin van de twintigste eeuw, werd deze verzameling aandoeningen ondergebracht in de klasse der onwillekeurige bewegingen, die dan meestal zonder nadere aanduiding direct symptomatisch omschreven werd. Deze groep ziektebeelden werd vanaf 1920 anatomisch gekarakteriseerd, aanvankelijk als striaire daarna als extrapyramidale aandoeningen.

SUMMARY

Chapter I consisted of a review of the medical history of Parkinson's disease. Apart from several studies concerning Parkinson and his work, this historiography sometimes shows deficiencies and appears to be incorrect as well as one-sided. Whenever a review of the relevant contributions with regard to Parkinson's disease is given, this happens from a contemporary point of view. The historical process of acquiring knowledge concerning the fields of symptomatology, differential diagnosis, etiology, pathogenesis, neuropathology and therapy therefore remains invisible. In order to acquire insight into the metamorphosis of the 'Gestalt' of Parkinson's disease, several questions are formulated concerning the problem of causality, the theory of localization, symptomatology and taxonomy.

In chapter II a review of the history of Parkinson's disease is given, based mainly on primary sources. We distinguish six separate historical periods. The demarcation of these various periods coincides with the appearance of important papers which usually were of lasting value.

In chapter III the historical material collected from chapter II has been used in order to construct a panorama of scientific progress about various fields concerning Parkinson's disease (etiology, pathogenesis, Parkinson's disease as a neurosis, neuropathology, symptomatology, differential diagnosis, Parkinson's disease as a nosological entity and finally this disease as a part of various neurological taxonomies). Parts of the material of chapter III are used to answer the questions mentioned in chapter I. These answers are dealt with in chapter IV. I will restrict myself to some of the essential elements discussed in these answers.

After the rise of medicine as a science (circa 1840) the model of causal explanation influenced medical thinking considerably. At that time mechanics was considered as the indisputable example and ideal of scientific theory. Physiology as well as cellular pathology were looked upon as the basis of scientific approach within medicine. Romberg's textbook of neurology (1846) can be considered as a clear example of this physiological orientation. The beginning of the history of Parkinson's disease can be set in 1817.

One can conclude from the texts described in chapter II that hypotheses in fields such as etiology, pathogenesis and neuropathology were often accepted without any argumentation or discussion. The history of those views appears mainly to be influenced by the dominant organic-neurological conception. In this conception a disease is related to a specific localized lesion in the central nervous system. Some time before the consolidation of this concept with regard to Parkinson's disease, that is before 1920, points of view other than the neuropatholog-

ical one were already turned down (Parkinson's disease as a neurosis, the various pathogenetical hypotheses such as the postulated myogene, endocrine and vascular mechanisms and causal factors such as colds, emotions, damp cold, and (peripheral) trauma) The authors of that time considered Parkinson's disease to be an organic-degenerative disease of the central nervous system

The presence of this wide-spread presumption (in our terminology the organic-neurological concept) can also be found among several protagonists of 'alternative schools', authors who considered Parkinson's disease to be a neurosis as well as authors who approached this disease from a psychoanalytical, phenomenological and psychosomatic point of view It was thought to be necessary to point out the insufficiency of the neuropathological approach before one could possibly come with evidence to prove one's own thesis Using this argumentation actually meant disqualifying one's own research The appearance of a coherent pathological theory regarding Parkinson's disease disposed of the 'alternative' approaches mentioned above Authors belonging to the endocrine tradition used a similar way of argumentation, pointing out the insufficiencies of neuropathological research

From the beginning of the history of Parkinson's disease we thus can recognize the idea that one localized lesion is responsible for this disease Within neuropathology all directions of the central nervous system have been examined feverishly In the 'phylogeny' of the neuropathological fields of interest, given on p 279, the several transitions of neuropathological interest have been summarized schematically

Up until the end of the nineteenth century Parkinson's suggestion that the lesion should be situated in the medulla spinalis et oblongata has dominated medical research thoroughly This suggestion was also supported by the theoretical presumptions of, for example, Hall (1841) and Romberg (1846) Their neurological theory predicted that the lesion would be localized in these territories However, they refrained from referring to Parkinson's name in this respect All the diffuse lesions that were found here gave rise to the following controversy lesions were banal (involutive) or specific

The neuropathological mesencephalon-hypothesis arose already by 1880, initially as a consequence of discoveries made among patients suffering from multiple sclerosis (!) These patients were taken for patients suffering from Parkinson's disease During the period 1880-1910 some authors took the mesencephalon as an object of research but no discovery of lesions was made

As the medulla did not appear to have circumscribed lesions, one started to search elsewhere at the mesencephalon, at the pons and (later on) the basal ganglia The cortex was considered to be of minor

importance in this research. Relatively small attention was paid to diffuse lesions described in these regions because one mainly took interest in localized pathological processes. Only a few people put forward the question whether Parkinson's disease could possibly be a systematic degenerative process. This question was mostly ignored.

The hypothesis of the substantia nigra put forward by Brissaud (1895) was based on a case described by Blocq and Marinesco (1893), of a localized tuberculoma in the mesencephalon, combined with a contralateral hemiparkinsonism. Trétiakoff (1919) was the first author who supplied evidence to support this theory. The substantia nigra was taken as the explicit object of his neuropathological research. Many methodological problems concerning Trétiakoff's dissertation have been demonstrated in paragraph 2.4.1.1. In this respect one might refer for instance to the different opinions among interpreters of Trétiakoff's work. Some authors were of the opinion that his patients were suffering from Parkinson's disease, while others believed that postencephalitic parkinsonism was a more adequate diagnosis. Yet this unitarian hypothesis formed a great attraction for his contemporaries. The neurological community now appeared to be ready for the idea of a localized lesion on the level of the mesencephalon, whereas the medulla was preferred in former times.

While the globus pallidus-hypothesis initially dominated research, the hypothesis of the substantia nigra afterwards became accepted as a result of Hassler's (1938) and Klaue's (1940) papers. However, after close reading the approaches of these authors appeared to be inexact and showed some methodological deficiencies. In spite of this fact we must add that these publications have to be preferred to those of contemporaries.

Until now everything that was added to our knowledge of Parkinson's disease was centred round a recognizable pattern of disease. Both in earlier times and at present this pattern has always been the basis for all theoretical questions (etiology, pathogenesis, neuropathology), although it often changed in detail. Throughout the ages we recognize an ontological conception of disease among most authors. A disease was considered to be a static unchangeable entity, centered round a 'sedes morbi' which had to be localized. In this way one could freely add characteristics to the disease picture, comparable to the way biologists formulate morphological criteria in order to distinguish one species from another. Parkinson realized that a disease is a construction, a collection of symptoms put together by a nosographer. Selection of these symptoms is made on the basis of pragmatic considerations, for example to make boundaries between similar diseases possible.

Parkinson's disease appears to be described in various distinct ways. The estimations of the main symptoms varied in the course of time as

well as the meaning of these symptoms. In this way paralysis and rigidity were characterized distinctively within a period of half a century

Case-histories described during the period 1817-1868 appeared to bear little similarity to Parkinson's definition. After the distinction Charcot (1868) had made between Parkinson's disease and multiple sclerosis similarity with respect to this definition increased. Throughout the history of Parkinson's disease one – with the exception of Parkinson himself – agreed on the non-existence of pathognomonic symptoms and on the possibility to diagnose this disease *à prima vista*. Some symptoms of Parkinson's disease such as rigidity, were first described by Charcot. Rigidity would gain considerable importance in the course of time. It became the major symptom of the disease due to the description of the 'forme fruste' without tremor ('paralysis agitans sine agitatione, Bécet, 1892). The importance of rigidity within symptomatology also increased when neurologists tried to explain other symptoms as a consequence of it. The unitarian tendency within symptomatology thus became visible by the fact that one started to describe the symptoms interpretatively. Within this interpretation symptoms such as the maskface, propulsion, akinesia and even tremor, seen as an alternating rigidity, were all considered to be aspects of this rigidity. This unitarian tendency was also manifested in the importance given to motor symptoms in contrast with vegetative, cognitive and psychiatric symptoms.

We showed that the value attached to these motor symptoms was related to:

1. their visibility,
2. the fact these symptoms were fit for a unitarian interpretation;
3. the fact they met the concept of the 'localizationists'

While rigidity was generally seen as an integral part of symptomatology around 1880, akinesia was not added until the thirties of this century. Initially the introduction of the term akinesia by Jaccoud (1873) was ignored. Only after the reintroduction by Cruchet (1929) and Wilson (1925) – neither of them did refer to Jaccoud – this symptom gained importance. Nowadays some neurologists try to explain the motor symptoms as a consequence of akinesia.

In conclusion we can say that Parkinson's disease, characterized symptomatically, has changed considerably over the years. Cruchet (1925) was of the opinion that even Parkinson would not be able to recognize the 'paralysis agitans' in contemporary definitions. However, this opinion should be modified. The history of Parkinson's disease shows that such a conception cannot be held. We have shown that throughout history a constancy in the sense of a stable 'Gestalt' of Parkinson's disease has remained. Aspects of this 'Gestalt' such as

rigidity and akinesia (in modern terms) have already been described by Parkinson and contemporaries. In the description of Parkinson's disease neurologists used terms which referred to other phenomena than these terms refer to nowadays. Akinesia can be recognized in the way Parkinson spoke of paralysis. Changes in the content of the concepts paralysis and rigidity have been discussed in paragraph 3.1.5.

The question how many symptoms the patient has to be suffering from in order to make the diagnosis 'Parkinson's disease', has not been discussed systematically in the literature mentioned here. The absence of this reflection is a consequence of the ontological conception of disease. On pages 265-266 we summarized the content of some definitions throughout the history of Parkinson's disease. Here the variability in quantity and quality of the symptoms is demonstrated.

Before Parkinson's monograph appeared patients with similar symptoms were classified within the category of tremulous paralysis. Sydenham's chorea also belonged to this category. After 1817 Parkinson's disease together with choreatic disorders have been seen as parts of the same category by nosographers. In the previous century this category was considered to be either one of the diseases of the medulla or one of motor neurosis. Afterwards, in the beginning of the twentieth century, this collection of diseases belonged to the category of involuntary movements which was simply described symptomatologically. Since 1920 these disorders have been characterized anatomically, initially as diseases of the striatum, later as extra-pyramidal diseases.

Bielschowsky, Max (1869-1940)

Bielschowsky werkte bij Oskar Vogt vanaf 1904 vooral aan verfijning van neuropathologische methodieken. Hij ontwikkelde een zilverim-pregnatiemethode in 1902. Op het gebied van de neuropathologie ging zijn aandacht uit naar dysraphische aandoeningen, naar de syringomyelie en de facomatosen.

Brissaud, Édouard (1852-1909)

Groot klinicus die in de traditie van Charcot opgroeiëde. Brissaud gaf een serie klinische lessen, die later gebundeld verschenen. De ziekte van Parkinson interesseerde hem zeer, de substantia nigrahypothese werd door hem in 1895 gelanceerd.

Charcot, Jean Martin (1825-1893)

Charcot mag gerekend worden tot een der grootste neurologen aller tijden. In 1862 werd hij Chef de Clinique van het 'Hospice de la Salpêtrière'. Charcot trachtte te komen tot het formuleren van een duidelijke relatie tussen klinische bevindingen en de veranderingen die post mortem gevonden konden worden. In zijn kliniek hebben kunstenaars als Paul Richer en Henri Meige zich verdienstelijk gemaakt met het produceren van afbeeldingen van vele, uiteenlopende patiënten. Ook Charcot zelf was een begenadigd tekenaar. Hij werd al snel wereldberoemd, zowel op het neurologische als het didactische vlak. Zijn lessen zijn klinische juwelen. Hij beschreef zeer nauwgezet. Met name zijn werk op het gebied van de histerie, epilepsie, multiple sclerose en amyotrofische lateraalsclerose was grensverleggend. Onder zijn invloed zijn vele vooraanstaande neurologen opgeleid.

Economo, Constantin von (1876-1931)

Von Economo werkte bij Krapelin en Alzheimer. Aanvankelijk richtte hij zich op experimenteel neurologisch werk. Berocmd werd hij door zijn beschrijving van de encefalitis lethargica. In april 1917 hield hij een voordracht voor de Weense vereniging voor psychiatrie en neurologie, waarin hij berichtte over zijn klinische en pathologische waarnemingen bij een 'Hirngrippe', die hij synoniem achtte met de 'Nona'.

Gowers, Sir William Richard (1845-1915)

Gowers werkte als assistent bij J. Hughlings Jackson. Hij richtte zich vooral op de neurologie. Evenals Charcot was Gowers primair een klinicus. Hij leverde vele zeer genuanceerde ziektebeschrijvingen. Zijn belangrijkste bijdrage vormde het tweedelige 'Manual of Diseases of the

Nervous System' (1886-1888) Dit was één van de omvangrijkste leerboeken in zijn tijd

Hunt, James Ramsay (1872-1937)

Hunt interesseerde zich vooral voor de basale kernen In 1907 beschreef hij de herpetische facialis paresis (Syndroom van Ramsay Hunt)

Romberg, Moritz Heinrich (1795-1873)

Romberg schreef als eerste een systematisch neurologisch leerboek De fysiologische oriëntatie ervan demonstreerde Romberg's streven om te komen tot een natuurwetenschappelijk gefundeerde neurologie

Souques, Achille Alexander (1860-1944)

Souques was opvolger van Brissaud in de Salpêtrière Hij was een van de laatste directe leerlingen van Charcot en functioneerde nog als chef de clinique in de tijd van Charcot

Vulpian, Edmé Félix Alfred (1826-1887)

Vulpian was vriend en medewerker van Charcot en opvolger van Cruveilhier als hoogleraar pathologie te Parijs

Wilson, Samuel Alexander Kinnier (1878-1937)

In 1912 promoveerde Wilson op een studie, die later zou leiden tot het koppelen van zijn naam aan die ziekte, de ziekte van Wilson 'Progressive Lenticular Degeneration – A Familial Nervous Disease associated with Cirrhosis of the Liver' Ook schreef Wilson een tweedelig leerboek, 'Neurology', verschenen in 1940 Met dit boek zette Wilson de traditie van Gowers voort

LITERATUUR

- Ackerknecht, E H 'Contributions of Gall and the phrenologists to knowledge of brain function', in *Poynter*, 1958 149-153
- Adams, R D , Bogaert, L van, Eecken, H vander 'Striopallidal-nigral degeneration an hitherto undescribed lesion in paralysis agitans, in *J Neuropath exp Neurol* , 1960, 19 159-161
- Adams, R D , Bogaert, L van, Eecken, H vander 'Striato-nigral degeneration, in *J Neuropath exp Neurol* , 1964, 23 584
- Alquier, L 'Revue Generale Pathogenie de la maladie de Parkinson', in *Gaz des Hopitaux*, 1903, 76 685-692, 717-725
- Alquier, L *Recherches cliniques et anatomo-pathologiques sur la maladie de Parkinson*, These de Paris, 1903^a
- Alquier, L 'Revue Generale La maladie de Parkinson', in *Gaz des Hopitaux*, 1909, 82 1611-1617, 1651-1654
- Alvord, E C , Forno, L S , Kusske, J A , Kaufmann, R J , Rhodos, J C , Goetowski, C R 'The pathology of parkinsonism in comparison of degeneration in cerebral cortex', in *Adv Neurol* , 1974, 5 175-193
- Ambrozi, L , Birkmayer, W 'Ueber die Differenzierung zwischen Postencephalitischem Parkinsonismus und Morbus Parkinson im Formdeutungsversuch nach Rorschach', in *Nervenarzt*, 1958, 29 319-321
- Anden, N E , Carlsson, A , Dahlstroem, A , Fuxe, K , Hillarp, N M , Larsson, K 'Demonstration of nigro-neostriatal dopamine neurons', in *Life Sci* , 1964, 3 523-530
- Anden, N E , Dahlstroem, A , Fuxe, K , Larsson, K 'Further evidence for the presence of nigro-neostriatal dopamine neurons in the rat', in *Am J of Anat* , 1965, 116 329-333
- Anderson, W A D , Scotti, T M *Synopsis of Pathology*, Mosley, Saint Louis, 1968
- Anonymus 'The riddle of the Parkinson syndrome', in *Arch Neurol* , 1962, 6 15-18
- Anonymus 'Parkinson - physician, oryctologist, and social reformer', in *JAMA*, 1963, 185 58-59
- Anton, G 'Ueber die Beteiligung der grossen basalen Gehirnganglien bei Bewegungsstorungen und insbesondere bei Chorea', in *Jahrbucher f Psychiat* , 1896, 14 141-179
- Ariens Kappers, C U 'Die Phylogense des Corpus Striatum', in *Psych Neurol Bl* , 1922, 5 337, bij Eicke, 1968
- Auer, E M , Prevost, M 'Pathological findings in two cases of paralysis agitans', in *Journ of nerv and ment dis* , 1917, 43 532
- Axenfeld, A *Traite des Nevroses*, Ballierre, Paris, 1883
- Aymes, G 'Parkinsonisme post-traumatique', in *Biol et Med* , 1952, bij Teillet, 1952

- Babinski, J 'Diagnostic de la maladie de Parkinson', in *Rev gen de clin et de therap* , 1916, 30 165-166
- Baker, A B (ed) *Clinical neurology*, Hoeber-Harper, New York, 1955
- Ball, B 'De l'insanité dans la paralysie agitante', Rev in *Centralblatt f Nervenheilk , Psychiat und Gerichtliche Psychopath* , 1882, 5 386-387
- Ballet, G , Faure, M 'Lésions des cellules de la moelle dans un cas de maladie de Parkinson', in *Rev Neurol* , 1898, 6 94-97
- Ballet, G , Rose, F 'Maladie de Parkinson ayant débuté à l'âge de 15 ans', in *Rev Neurol* , 1904, 12 789-791
- Bannister, R (ed) *Bram's clinical neurology*, Oxford Univ Press, London, 1975
- Barbeau, A 'The pathogenesis of Parkinson's disease A new hypothesis', in *Can Med Assoc J* , 1962, 87 802-807
- Barbeau, A 'Parkinson's disease Etiological considerations', in Yahr, M D (ed), 1976 281-291
- Barbeau, A 'History of movement disorders and their treatment', in Barbeau, A (ed), 1981 1-28
- Barbeau, A *Disorders of movement*, MTP press ltd , Lancaster, 1981
- Barbeau, A , Sourkes, T L , Murphy, G F 'Catecholamines in parkinsonism', in *Bel-Air Symposium on Monoamines and the Central Nervous System*, George & Cic , S A , Geneva, 1961
- Barolin, G S , Bernheimer, H , Hornykiewicz, O 'Seitenverschiedenes Verhalten des Dopamins im Gehirn eines Falles von Hochparkinsonismus', in *Schweiz Arch Neurol Psychiat* , 1964, 94 241-248
- Barré, J A 'Sur les troubles oculomoteurs de la maladie de Parkinson et du syndrome Parkinsonien encéphalitique', in *Rev Neurol* , 1921, 37 644-646
- Barré, J A *Troubles nerveux reflexes extenso-progressifs*, Le François 1945, bij Teillet, R 1952
- Béchet, E *Formes cliniques et diagnostic de la maladie de Parkinson*, Paris, 1892
- Bechterew, W 'Parkinsonische Krankheit im jugendlichen Alter', in *Korsakoffsches J f Neuropath* (russ), 1912, 13 12, bij Posenfeld, 1912
- Beevor, C E 'On cases of paralysis agitans without shaking', in *Proc M Soc* , London, 1884-1885, 8 155-162
- Benda, C E , Cobb, S 'Pathogenesis of Paralysis agitans', in *Arch of Neurol and Psychiat* , 1942, 48 154-156
- Benton, A 'Historical development of the hemispheric cerebral dominance', in Spicker, S F , Engelhardt, H T (eds), 1976 35-57
- Berger, O 'Paralysis agitans', in Eulenburg, A (ed), *Real-Encyclopadie der gesammten Heilkunde*, Urban, Schwarzenberg 1882, bij Mendel, 1911
- Berger, O 'Paralysis agitans', in *Neurol Centralblatt*, 1882, I 227-228
- Berger, O Cité par Eichhorst, H trad franc , 1889, bij Alquier, 1903
- Bergmann, G v , Frey, W , Schwiegk, H (eds) *Handbuch der inneren Medizin*, Neurologie III, Springer, Berlin, 1953
- Beringer, K 'Selbstschilderung eines Paralysis-agitans-kranken', in *Nervenarzt*, 1948, 19 70-80

- Berkely, W. N. 'Is paralysis agitans caused by defective secretion or atrophy of the thyroid glandules?', in *Med News*, N Y., 1905; 87 1060-1062
- Bethlem, J.; den Hartog Jager, W. A. 'The incidence and characteristics of Lewy bodies in idiopathic paralysis agitans', in *J Neurol Neurosurg Psychiat.*, 1960, 23: 74-80
- Bielschowsky, M.. 'Weitere Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie des Striären Systems Paralysis agitans', in: *J f. Psychol und Neurol.*, 1922; 27. 257-272.
- Bielschowsky, M.: 'Einige Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie des Schweif- und Linsenkernes', in: *J f Psychol und Neurol*, 1920; 25: 1, bij Hassler, R. 1938.
- Biemond, A : 'Parkinsonisme', in *NTvG*, 1963; 107: 1565-1571
- Birkmayer, W ; Danielszyk, W.; Ruederer, P . 'Symptoms and side effects in the course of Parkinson's disease', in *J. Neural Transmmission*, 1983; Suppl. 19: 185-199
- Birkmayer, H ; Hornykiewicz, O.: 'Der L-Dioxyphenylalanin (= L-DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinesie', in: *Wien. Klin Wochenschr*, 1961; 73 787-788
- Birkmayer, W ; Ruederer, P *Die Parkinson-Krankheit, Biochemie, Klinik, Therapie*, Springer, Wien, 1980.
- Blackwood, W.; Corsellis, J. A. N. (eds): *Greenfield's Neuropathology*, Edward Arnold, London, 1976
- Blasius, E : 'Ueber Stabilität der Theile und Stabilitätsneurosen', in: *Archiv f. Physiol Heilk*, 1851; 10: 210-275.
- Blocq, P : *Des contractures*, Thèse de Paris, 1888.
- Blocq, P ; Marinesco, G.: 'Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplégique symptomatique d'une tumeur du pédoncle cérébral', in: *C R. Soc. Biol*, Paris, 1893, 5. 105-111.
- Blundell, J. *Physiological Psychology*, Methuen, London, 1975.
- Bogaert, L. M van 'Contribution clinique et anatomique à l'étude de la paralysie agitante, juvénile primitive. Atrophie progressive du globe pâle de Ramsay Hunt', in: *Rev Neurol.*, 1930, 2. 315-326
- Boissier de la Croix de Sauvages, F : *Nosologia methodica sistens morborum classes*, Tomi. II, Paris ii, 1763, bij Parkinson, 1817.
- Boissier de la Croix de Sauvages, F : *Nosologia methodica sistens morborum classes*, Amstelodami, 1763
- Booth, G. 'Paralysis agitans', in *Nervenarzt*, 1935, 8: 69-83.
- Booth, G . 'Psychodynamics in Parkinsonism', in: *Psychosom med*, 1948, 10: 1-14
- Borgherini, A.. 'Nuova contribuzione della pathologia della paralisi agitante', in. *Rev Sper di frenatria*, 1890; 15, 1891; 17. 26-34, bij Manschot, 1904
- Borgherini, A.: 'Ueber Paralysis agitans', in *Wien Med Wochenschr*, 1890; 40: 142, 184; 266, 303, 391; 430; 475; 519; 560
- Bostroem, A.. *Der amyostatische Symptomencomplex*, Springer, Berlin, 1922

- Boucher, A *De la maladie de Parkinson et en particulier de la forme fruste*, Thèse de Paris, 1877
- Bouchut, *Gaz des Hôpitaux*, 1879, bij Castéran, 1909
- Boullaud, M J 'Recherches cliniques propres à démontrer que la perte de la parole correspond à la lésion des lobules antérieurs du cerveau, et à confirmer l'opinion de M Gall, sur le siege de l'organe du langage articulé', in *Hecæen*, 1969 15-53
- Bourneville, M *Oeuvres Completes de J M Charcot Leçons sur les Maladies du Système Nerveux*, Ballière, Paris, 1886
- Bramwell, B 'Paralysis agitans without tremor', in *Clin Stud*, Edinb, 1905-1906, 4 131-137
- Brautigam, W 'Extrapyramidale Symptome und umweltabhängige Verhaltensstörung', in *Nervenarzt*, 1956, 27 97-98
- Brissaud, E *Leçon sur les Maladies Nerveuses Pathogénie et symptômes de la maladie de Parkinson*, Paris, 1895 469-487, Nature et pathogenic de la maladie de Parkinson 488-501
- Broca, P 'Remarques sur le siege de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie', in *Bull de la soc anatomique*, Paris, 1861, 36-II 330-357
- Brown, S 'Paralysis agitans without tremor', in *Internat Clin*, Philadelphia, 1895, 4 142-144
- Bruns, L 'Zur Symptomatologie der Paralysis agitans', in *Neurol Centralblatt*, 1904, 22 978-988
- Brunschweiler, H 'Considerations sur la physiopathologie du syndrome parkinsonien', in *Schweiz Med Wochenschr*, 1935, 16 450-452
- Bumke, O, Foerster, O *Handbuch der Neurologie*, Springer, Berlin, 1936
- Burzio, F 'Alterazioni anatomiche ed istologiche del sistema nervosa nel morbo di Parkinson', in *Ann de freniat*, 1902, 12 151-154, trans in *Med News*, 1903, 82 266, ref in *Neurol Centralblatt* 1902, 21 957-958
- Buytendijk, F J J *Algemene theorie van de menselijke houding en beweging*, Spectrum, Utrecht, 1948
- Buytendijk, F J J *Prolegomena van een antropologische fysiologie*, Spectrum, Utrecht, 1965
- Buzzard, E F, Greenfield, J C 'Lethargic encephalitis, its sequelae and morbid anatomy', in *Brain*, 1920, 42 305-338
- Buzzard, T 'A clinical lecture on shaking palsy', in *Brain*, 1881-82, 4 473-492
- Byrnes, C M 'A contribution to the pathology of paralysis agitans', in *Arch of Neurol and Psychiat*, 1924, 11 614-618
- Byrnes, C M 'A contribution to the pathology of paralysis agitans', in *Arch of Neurol and Psychiat*, 1926, 15 407-443
- Calne, D B *Parkinsonism physiology, pharmacology and treatment*, Arnold, London, 1970
- Camp, C D 'Pathology of paralysis agitans, with a report of fourteen cases with necropsy', in *JAMA*, 1907, 48 1230-1239

- Campbell: 'The morbid changes in the cerebro-spinal nervous system of aged insane', in *J of mental sci* , 1894, bij Manschot, 1904.
- Canfield, R M ; Puthain, J. J : 'A case of acute hemiplegic chorea, in: *Boston Med & Surg J* , 1884; 111: 220-223
- Canguilhem, G.: *Le normal et le pathologique*, Presse Universitaires de France, Paris, 1966 Trans. *On the normal and the pathological*, Reidel, Dordrecht, 1978
- Canstatt 'Ueber Paralysis agitans', in: *Med. Cor. Bl bayer. Aerzte*, Erlangen, 1842; 3: 209-216
- Carlsson, A : 'On the presence of 3-hydroxytyramine in brain', in. *Science*, 1958; 127: 471.
- Carlsson, A , Lindqvist, M.; Magnusson, T.: '3, 4, Dihydroxytryptophan as reserpine antagonist', in: *Nature*, 1957; 180: 1200.
- Carrière, G . *Les echymoses spontanées dans le cours de la maladie de Parkinson*, Presse méd , 1896, 473.
- Carrayrou, E.: *Etude clinique et anatomo-pathologique sur la maladie de Parkinson*, Thèse de Paris, 1903.
- Castelvi, J. Codina: in. *Riv di med. y. cir prat* , Madrid, 1903, bij Castéran, 1909.
- Castéran, L.: *Pathogénie de la maladie de Parkinson*, Thèse de Paris, 1909
- Castro, A de: 'Ueber einige Zeichen bei Paralysis agitans', ref. in: *Neurol. Centralblatt*, 1912; 31: 1445.
- Catòla, G.: 'Quelques considerations sur certains symptômes de la maladie de Parkinson', in. *Rev. de méd.*, 1905, 2^o. 451-461.
- Cayley, W., Murchison, .: in: *Transactions of the path soc.*, 1871, 12: 24, bij Alquier, 1903
- Chabbert, L.: 'Paralytic agitante et hystérie', in: *Arch. de Neurol* , 1893; 25: 438-450.
- Chafetz, M. E.: 'The role of psychiatry in the treatment of Parkinson's disease', in: *Geriatrics*, 1958; 13: 435-440.
- Charcot, J M.: 'Cinquième leçon: De la paralytic agitante', in: Bourneville (ed), 1886, I. 159-188
- Charcot, J. M . 'Quinzième leçon: Tremblements et mouvements choréiformes. Chorée rythmée, in: Bourneville (ed), 1886; I. 289-221
- Charcot, J M ; Vulpian, A. 'Revue clinique de la paralytic agitante. A propos d'un cas tiré de la clinique du professeur Oppolzer', in: *Gaz Hebdomadaire*, 1861^a; 8. 765-767, 1861^b, 8. 817-821, 1862, 9: 54-59.
- Chéron, J.: 'De la modification importante qui subit la constitution chimique de l'urine dans la paralytic agitante', in: *Progrès méd* , 1877; 903-905
- Christian, P.: *Das Personverständnis im modernen medizinischen Denken*, Mohr, Tübingen, 1952.
- Christiansen, V.: 'Sur la pathogénèse de la maladie de Parkinson', in: *Rev. Neurol.*, 1921; 37: 605-608
- Claveira: *De la paralytic agitante*, Thèse de Paris, 1872.
- Cohn, B.: 'Ein Beitrag zur Lehre der Paralysis agitans', in: *Wien. Med. Wochenschrift* , 1860, 10: 273-277, 289-292, 305-308

- Collet, F J *Precis de pathologie interne*, I, Dion, Paris, 1920
- Compin, F *Etudes cliniques des formes anormales de la maladie de Parkinson*, These de Lyon, 1902
- Cooke, J *A treatise on nervous disease*, Longman & Co , London, 1820-1823, bij McHenry, 1969
- Cools, A R 'De ziekte van Parkinson en de basale ganglia neurobiologische en farmacologische aspecten', in Kortcn, 1984 71-99
- Copland, J *Paralysis of motion A dictionary of practical medicine*, London, 1858, 3-1 11-50
- Corsellis, J A N 'Alzheimer's disease early recognition of potentially reversible deficits', in Glen, A J M , Whally, L J (eds), 1979 6
- Cotzias, G C , Woert, M H van, Schiffer, L 'Aromatic amino acids and modification of parkinsonism', in *New Eng J Med* , 1967, 276 374-379
- Craddock, G C 'Paralysis agitans without tremor', in *Med rev* , St Louis, 1899, 9 469-472
- Cramer, A 'Een geval van paralysis agitans', in *Nederlandsch Weekblad v Geneeskundigen*, 1852, II 145-146
- Critchley, M 'Arteriosclerotic Parkinsonism', in *Brain*, 1929, 52 23-83
- Critchley, M (ed) *James Parkinson (1755-1825)*, Macmillan, London, 1955
- Critchley, M 'Arteriosclerotic pseudo-Parkinsonism', in Rose, F C , Capildeo, R (eds), 1981 40-42
- Cruchet, R , Moutier, , Calmettes, , 'Quarante cas d'encephalomyelite subaigue', in *Bull Soc med Hôp* , Paris, 1917, 41 614
- Cruchet, R 'La forme bradykinesique (ou pseudo-parkinsonienne) de l'encephalomyelite epidemique', in *Rev Neurol* , 1921, 37 665-672
- Cruchet, R 'The relation of paralysis agitans to the parkinsonian syndrome of epidemic encephalitis', in *The Lancet*, 1925, 2 263-268
- Curschmann, H *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, Springer, Berlin, 1909
- Curschmann, H , Kramer, F *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, Springer, Berlin, 1925
- Dale, van *Groot Woordenboek der Nederlandse Taal*, Nijhoff, 's-Gravenhage, 1976
- Dana, C L 'Shaking palsy, a clinical and pathological study, with the reports of two autopsies', in *New York Med Journal*, 1893, 57 629-639
- Dana, C L 'Paralysis agitans and sarcoma Report of a case, with autopsy', in *Am J Med Sci (Philadelphia)*, 1899, 118 503-513
- Debove, G M 'Note sur un symptôme nouveau de la paralysie agitante', in *Gaz Hebd de Med et de Chirurg* , 1878, II-XV 91
- Debuck, D 'Un cas de chorée chronique progressive avec autopsie', in *J de Neurol* , 1904, 9 321
- Decrum, F X 'A case with symptoms of paralysis agitans with excessive calcium output in the urine Improvement under parathyroid treatment', in *J of nerv and ment dis* , 1918, 47 368-370
- Déjerine, J , Thomas, A 'L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse', in *N Icon de la Salpêtriere*, 1900, 13 330

- Dekkers, W J M 'Buytendijks opvattingen van een antropologisch georiënteerde geneskunde', in *Metamedica*, 1983, 62 190-201
- Dekkers, W J M *Het bezielde lichaam Het ontwerp van een antropologische fysiologie en geneskunde volgens F J J Buytendijk*, Kerckebosch, Zcist, 1985
- Dclay, J , Deniker, P *Méthodes chimiques en psychiatrie*, Masson & Cie, Paris, 1961
- Demange, E 'Le tremblement sénile et ses rapports avec la paralysie agitante', in *Rev de Méd* , 1882, 2 58-80
- Denny Brown, D 'Introduction The general principles of motor integration', in *Handbook of Physiol* , II 32, bij Denny Brown, 1962
- Denny Brown, D 'Diseases of the basal ganglia their relations to disorders of movement', in *The Lancet*, 1960, 2 1099-1105, 1155-1162
- Denny Brown, D *The basal ganglia and their relation to disorders of movement*, Oxford univ press, Oxford, 1962
- Denombré Thèse de Paris, 1880, bij Castéran, 1909
- Dieulafoy, G *Manuel de pathologie interne*, III, Masson, Paris, 1901
- Dongen, P A M van *The noradrenergic locus coeruleus*, Krips Repro, Meppel, 1980
- Dongen, P A M van, Bercken, H L van den 'Structure and function in neurobiology a conceptual framework and the localization of functions', in *Intern J Neurosci* , 1981, 15 49-68
- Doshay, L J 'Thirty years of progress in the therapy for paralysis agitans', in *JAMA*, 1958, 167 1195-1197
- Doshay, L J , Constable, K 'Artane therapy for parkinsonism', in *JAMA*, 1949, 140 1317-1322
- Doshay, L J , Constable, K 'La maladie de Parkinson Histoire et conceptions actuelles concernant son traitement', in *World Neurol* , 1961, 2 762-771
- Dowse, F S 'The pathologic of a case of Paralysis agitans', *Trans of the path soc of London*, 1879 29, bij Manschot, 1904
- Dubief, H *Essai sur la nature des lésions dans la maladie de Parkinson*, Thèse de Paris, 1887
- Dutil, , *Des tremblements hysterique*, Thèse de Paris, 1891
- Duvoisin, R C 'Parkinsonism Animal analogues of the human disorder', in Yahr, M D (ed), 1976 293-203
- Ebstein, E 'James Parkinson's Essay on the shaking palsy Eine bibliographische Notiz', in *Neurol Centralblatt*, 1912, 31 222-224
- Economo, C von 'Encephalitis lethargica', in *Wien Klin Wochenschrift*, 1917, 30 581-585
- Economo, C von *Encephalitis Lethargica*, Urban und Schwarzenberg, Wien, 1929
- Ehninger, H , Hornykiewicz, O 'Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems', in *Wien Klin Wochenschrift*, 1960, 38 1236-1239

- Eicke, W J 'Pathology of the basal ganglia a historical review', in Vinken, P J, Bruyn, G W (eds), 1968, 6 56-89
- Elliot, H, Nasholt, B S *The shaking palsy symposium*, Montreal McGill University print, Montreal, 1959
- Elliotson, J *The principles and practice of Medicine*, Butler, London, 1839
- Erb, W H 'Ueber Paralysis agitans und ihre Behandlung', in *Zeitschr f pract Aerzte*, 1898, ref bij Manschot, 1904
- Erb, W H 'Paralysis agitans', in *Deutsche Klinik am Eingange des Zwanzigsten Jahrhunderts*, 1906, VI, I 31-50
- Eulenburg, A *Lehrbuch der functionellen Nervenkrankheiten auf physiologischer Basis*, Hirschwald, Berlin, 1871
- Eulenburg, A *Handbuch der Krankheiten des Nervensystems*, II-2 Vogel, Leipzig, 1877
- Ey, H 'Kurt Schneider ou le primat de la clinique', in Kranz, H (ed), 1962 1-5
- Feldberg, W 'Present views on the mode of action of acetylcholine in the central nervous system', in *Physiol Rev*, 1945, 25 596
- Fischer-Homberger, E 'Eighteenth-century nosology and its survivors', in *Med Hist*, 1970, 14 397-403
- Foerster, O 'Die arteriosklerotische Muskelstarre', in *Allgem Zeitschr f Psych*, 1909, 66 902
- Foix, C 'Les lésions anatomiques de la maladie de Parkinson', in *Rev Neurol*, 1921, 37 593-600
- Foix, C, Nicolesco, J *Les noyaux gris centraux et la région mesencéphaloso-optique*, Masson, Paris, 1925
- Forster, E 'Paralysis agitans', in Lewandowsky (ed), 1912 933-958
- Foucault, M *The birth of the clinic An archaeology of medical perception*, Tavistock, London, 1973
- Fox, E L *Pathological anatomy of the nervous centres*, Smith, London, 1874
- Frank, D 'Zur Symptomatologie der Paralysis agitans', in *Monatschr f Psychiat u Neurol*, 1900, 13 223-231
- Frenkel, H S 'Die Veränderungen der Haut bei Paralysis agitans', in *Dtsch Z f Nervenheilk*, 1899, 14 423-430
- Froment, J, Delore, P 'Le tremblement parkinsonien n'est pas un tremblement de repos', in *Rev Neurol*, 1926, II 46-49
- Funfgeld, E 'Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans', in *Neurol und Psychiat*, 1923, 81 187, bij Lotmar, 1926
- Furstner, 'Ueber multiple Sclerose und Paralysis agitans', in *Arch f Psychiat und Nervenkrankh*, 1898, 30 1-17
- Gamper, E 'Paralysis agitans', in Bumke, O, Foerster, O (eds), 1936, VIII 757-827
- Ganev, G *Parkinsonisme*, Georg Thieme, Leipzig, 1983
- Garcin, R 'Hémisindrome parkinsonien gauche par tumeur frontocalleuse droite disparaissant complètement apres ablation de celle-ci', in *Rev Neurol*, 1943, 75 80-85

- Garrison, F H *An introduction to the history of medicine*, Saunders, Philadelphia, 1929
- Garrison, F H *History of neurology*, zie McHenry, L C (ed)
- Gaubius, H D *Institution Patholog Medicinales*, Ed III, Leiden, 1781, bij Parkinson, 1817
- Gauthier, G 'Quelques considérations sur la maladie de Parkinson', in *Lyon Med*, 1888 26-8-1888, 2-9-1888, bij Gauthier, 1895
- Gauthier, G 'Nouvelles considerations sur la maladie de Parkinson', in *Lyon Med*, 1895, 80 233-244, 274-283
- Gauthier, J *Recherches sur la pathogenie et l'étiologie de la paralysie agitante*, Thèse de Lyon, 1912
- Geraud, J, Gleize, L 'Maladie de Basedow postencéphalitique associée à un syndrome Parkinsonien', in *Ann endocrinol*, 1952, 13 809-814
- Gerhardt, K C A J 'Zur Symptomatologie der Paralysis agitans', in *Neurol Centralblatt*, 1896, 15 667
- Girard, M 'Le traitement de la maladie de Parkinson', in *J de méd de Lyon*, 1947, 28 613-615
- Gjestland, G 'Ein Fall von Paralysis agitans mit bedeutender Vergrößerung der Glandulae parathyreoideae', in *Zeitschr f klin Med*, 1911, 76 237-241
- Glen, A J M, Whalley, L J *Alzheimer's disease Early recognition of potentially reversible deficits*, Churchill, London, 1979
- Gommes, M 'Un traitement des myoclonies douloureuses dans la maladie de Parkinson', in *Rev Neurol*, 1923, 40 II 261
- Good, J M in *Hoopers Diction*, 8e edition, London, 1848, bij Ordenstein (1868)
- Gordiner, H C 'The pathology of paralysis agitans, with the clinical history and autopsical notes of a typical case without tremor', in *Am J of the Med Sci*, 1899, 118 648-671
- Gowers, W R *A manual of diseases of the nervous system*, II, Churchill, London, 1893
- Graves, R J *A system of clinical medicin*, Dublin, 1843
- Gray, F *Etude qualitative et topographique des lésions des syndromes Parkinsoniens et plus particulièrement du tableau neuropathologique de la maladie de Parkinson et des syndromes Parkinsoniens postencephalitiques A propos de 75 observations anatomocliniques*, Thèse de Paris, 1972
- Greenfield, J G 'The pathology of Parkinson's disease', in Critchley, M (ed), 1955 219-243
- Greenfield, J G, Bosanquet, F D 'The brain-stem lesions in Parkinsonism', in *J neurol neurosurg psychiat*, 1953, 16 213-226
- Greiff, F 'Ueber diffuse und disseminirte Sklerose des Centralnervensystems unde uber fleckweise glasige Entartung der Hirnrinde', in *Arch f Psychiat*, 1883, 14 286-320
- Grinker, R C, Bucy, P C *Neurology*, Blackwell Sci publ Oxford, 1949
- Guggenheim, M 'Proteinogene Amine', in *Therap Monatschrift* 1913, 27 508-511

- Guillard, A, Fenelon, G 'Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens', in *Encycl Med Chir*, Paris, Neurologie, 17062 A¹⁰, 3- 1983
- Hall, A J 'Note on an epidemic of toxic ophtalmoplegia associated with acute asthenia and other nervous manifestations', in *The Lancet*, 1918, 1 568-581
- Hall, H C *La degenerescence hepato-lenticulaire*, These de Paris, 1921
- Hall, M *Lectures on the nervous system and its diseases*, Sherwood, London, 1836
- Hall, M *On the diseases and derangements of the nervous system*, Bailliere, London, 1841
- Hallervorden, J 'Anatomische Untersuchungen zur Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus', in *Deutsch Zeitschr Nervenheilk*, 1935, 136 68-77
- Hallervorden, J, Spatz, H 'Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen diesen beiden Zentren', in *Zeitschr f die Ges Neurol und Psychiat*, 1922, 79 254-302
- Hammond, W *Traite des maladies du systeme nerveux*, Bailliere, Paris, 1879
- Harris, W 'Acute infective ophtalmoplegia or botulism', in *The Lancet*, 1919, 1 568
- Hartmann- von Monakow, K *Das Parkinson-Syndrom*, Karger, Basel, 1960
- Hasse, K E *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*, Enke, Erlangen, 1855
- Hassler, R 'Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postencephalitischen Parkinsonismus', in *J f Psychol und Neurol*, 1938, 48 387-476
- Hassler, R 'Extrapyramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen', in Bergmann, G v c s (eds), *Handbuch der inneren Medizin, Neurologie*, III 795-849, Springer, Berlin, 1953
- Have, H ten 'Antropologische geneseskunde', in *Metamedica*, 1983, 62 10-21
- Heath, J W 'Clinicopathologic aspects of Parkinsonian states', in *Arch of Neurol and Psychiat*, 1947, 48 484-497
- Heberden, W *Commentaries on the history and cures of diseases*, ed 1807, cap XX, p 93, by Hall, 1841 264
- Hecquen, H, Dubois, J *La naissance de la neuropsychologie du langage*, Flammarion, Paris, 1969
- Herdtmann, 'Zwei Falle von Traumatich entstanden Paralysis agitans und Tabes', in *Monatschr f Unfallheilk*, 1900, 7 175-176
- Herteng, M *Zur Lehre von der Paralysis agitans*, Inaugural-Dissertation, Wurzburg, 1878
- Herz, E, Meyer, R 'The extrapyramidal diseases', in Baker, A B (ed), 1955 1107-1159
- Hilfman, M M (ed) *Geneeskundig woordenboek*, Bohn, Amsterdam, 1973
- Hoelcn, E *Algemeene neurologie*, Stenfert Kroese, Leiden, 1942
- Holmes, G 'On certain tremors in organic cerebral lesions', in *Bram*, 1904, 27 327-375
- Holzer, W 'Die Glianarbe im Nach- und Zwischenhirn nach Encephalitis

- epidemica', in: *Zeitschr. f. Die Ges. Neurol. und Psychiat.*, 1926; 104: 503, bij Denny Brown, 1962.
- Holzer, W.: 'Ueber die anatomische Grundlage der Paralysis agitans', in: *Arch. f. Psychiat u Nervenkrankh.*, 1941; 112: 327-340.
- Hooper, R. John Quincy: *Lexicon medicum or medical dictionary*, London, 1848.
- Hopf, A.: 'Die Lokalisation in der Grosshirnrinde vom Standpunkt des Anatomen', in: *Nervenarzt*, 1961; 32: 301-307.
- Hornykiewicz, O.: 'Historical aspects and frontiers of Parkinson's disease research', in: Messina, F. S. (c.s.) eds., 1976: 1-20.
- Houston Merritt, H.: *A textbook of neurology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1979.
- Hudovernig, C.: 'Paralysis agitans traumatica', in: *Orvosi Hetilap*, 1912; 57: 297, ref. bij Posenfeld, M. 1912: 648-650.
- Hunt, J. R.: 'Progressive atrophy of the globus pallidus', in: *Brain*, 1917; 40: 58-148.
- Hunt, J. R.: 'Primary paralysis agitans (primary atrophy of efferent striatal and pallidal systems)', in: *Arch. of neurol. and psychiat.*, 1933; 30: 1332-1349.
- Hunt, J. R.: 'Response tot Dr. Friedman, E.D.', in: Neustaedter, M.; Liber, A. F., 1937: 1216.
- Idelsohn, H.: 'Lésions musculaires dans la maladie de Parkinson', in: *Rev. Neurol.*, 1904; 12: 394-397.
- Isensee, E.: *Geschichte der Medicin*, Bd I, II (p. 273), Berlin, A. Nauck, 1843.
- Jaccoud, S.: *Traité de pathologie interne*, A. Delahaye, Paris, 1873.
- Jacob, A.: 'Die extrapyramidalen Erkrankungen', in: *Monogr. a. d. Gesamtg. d. Neurol. u. Psychiat.*, 1923; 37, bij Lotmar, 1926.
- Jacob, A.: 'The anatomy, clinical syndromes and physiology of the extrapyramidal system', in: *Arch. of neurol. and psychiat.*, 1925; 13: 596-620.
- Jacob, H.: *Wahrnehmungstörung und Krankheitserleben*, Springer, Berlin, 1955.
- Jacobsohn, L.: 'Paralysis agitans', in: *Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiete der Neurologie und Psychiatrie*, 1916; 19: 312-315.
- Jacobsohn, L.: 'Ueber Paralysis agitans, Schüttel-Zitterlömung', in: *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1886; 23: 565-567.
- Jefferson, M.: 'James Parkinson 1745-1824', in: *Brit. med. J.*, 1973; II: 601-603.
- Jelgersma, G.: 'Neue anatomische Befunde bei Paralysis agitans und bei chronischer Chorea', in: *Neurol. Centralblatt*, 1908; 27: 995-996.
- Jelliffe, S. E.: 'Die Parkinsonistische Körperhaltung', in: *Int. Zeitschr. f. Psychoanalyse.*, 1933; 19: 485-493.
- Jelliffe, S. E.: 'The Parkinsonian body posture: some considerations on unconscious hostility', in: *Psychoanal. rev.*, 1940; 27: 467-479.
- Jelliffe, S. E.; White, W. A.: *Diseases of the nervous system*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1919.
- Joffroy, A.: 'Anatomie pathologique de la paralysie agitante', in: *Gaz. des Hôpitaux*, 1871; 44: 602-605.
- Johnston, G.: 'A case of (?) paralysis agitans with intentiontremor', in: *Brain*, 1904; 27: 287.

- Jolles, J *Neuropeptides, brain membrane phosphorylation and grooming behavior*, Elinkwijk, Utrecht, 1980
- Jones, C Handfield *Clinical observations on functional nervous disorders*, Churchill & Sons, London, 1864
- Jones, C Handfield 'Clinical lecture on cases of paralysis agitans', in *Brit Med J*, 1873 221-223, 248-250
- Jong, H de, Herman, W 'The action of bulbo-capnine in three cases of paralysis agitans and one case of tremor of paralysis agitans type', in *Arch of neurol and psychiat*, 1926, 16 55-62
- Kapp, W, Leickert, K H *Das Parkinson-Syndrom*, Schattauer Verlag, Stuttgart, 1971
- Karplus, J P 'Ueber Storungen der cutanen Sensibilitat bei Morbus Parkinson', in *Jahrb f Psychiat*, 1900, 19 171-212
- Kasamoentalib, S 'De antropologische geneeskunde van Viktor von Weizsacker', in *Metamedica*, 1983, 62 104-117
- Kemp, A *Het symptoom, Vraag en antwoord*, Oosthoek, Utrecht, 1966
- Keppel Hesselink, J M 'Opvattingen van enkele antropologisch geneeskundig geïnspireerde artsen over de praktijk', in *Metamedica*, 1983, 62 369-381
- Ketscher, 'Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans, gleichzeitig ein Beitrag zur pathologischen Anatomie des senilen Nervensystems', in *Zeitschrift f Heilk*, 1892, 13 445-508
- King, L S 'Causation A problem in medical philosophy', in *Clio Medica*, 1975, 10 95-109
- King, L S *The philosophy of medicine - the early eighteenth century*, Harvard university press, Cambridge, 1978
- Kinnier Wilson, S A 'Progressive lenticular degeneration a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver', in *Brain*, 1912, 34 295-509
- Kinnier Wilson, S A 'An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum', in *Brain*, 1914, 36 427-492
- Kinnier Wilson, S A 'Disorders of motility and musculature, with special reference to the striatum', in *The Lancet*, 1925, 2 1-10, 53-62, 169-178, 268-276
- Kinnier Wilson, S A 'Epidemic encephalitis', in *The Lancet*, 1918, 11 7, by Economo, 1929
- Kinnier Wilson, S A 'Physiologie pathologique de la rigidité et du tremblement Parkinsoniens', in *Rev Neurol*, 1921, 37 609-613
- Kinnier Wilson, S A *Neurology*, II Edward Arnold & Co, London, 1940
- Klarfeld, B 'Einige allgemeine Betrachtungen zur Histopathologie des Zentralnervensystems auf Grund von Untersuchungen über die Encephalitis epidemica', in *Zeitschr f die Ges Neurol und Psychiat*, 1922, 77 80 en volgende, bij Denny Brown, 1962
- Klarfeld, B 'Einige allgemeine Betrachtungen zur Histopathologie des Zentralnervensystems', in *Zeitschr f die Ges Neurol und Psychiat*, 1922, 77 80

- Klaue, R 'Parkinsonsche Krankheit und postencephalitischer Parkinsonismus', in *Arch f Psychiat*, 1940, 111 251-321
- Klaue, R 'Ueber die anatomische Grundlage der Paralysis agitans', in *Arch f Psychiat*, 1941, 111 341-342
- Klawans, H L, Kramer, J 'The movement disorders Diseases of the basal ganglia Parkinson's disease', in Rosenberg, R N (ed), 1980 266-281
- Kleist, K von 'Paralysis agitans, Stammganglies und Mittelhirn', in *Deutsche Med Wochenschr*, 1925, 51 1725-1726, 1768-1771, 1813-1815
- Klippel, M, Lhermitte, J 'Les syndromes souscorticaux VI Syndrome parkinsonien', in *Nouveau Traite de Méd*, 1925, 19 196-229
- Knoff, W 'A history of the concept of neurosis, with a memoir of William Cullen', in *Amer J Psychiat*, 1970, 127 80-84
- Koenig, W J 'Troubles de l'appareil de la vision dans la maladie de Parkinson', in *Compt rend Soc de biol*, Paris, 1893, 5 562-567
- Koenig, H 'Zur Psychopathologie der Paralysis agitans', ref in *Neurol Centralblatt*, 1912, 31 1446
- Kohler, A 'Fall von Paralysis agitans nach Trauma', in *Monatschr f Unfallheilk*, 1899, 6, bij Wollenberg, 1900
- Kohn, K, Jansen, H H *Gestaltwandel Klassischer Krankheitsbilder*, Springer, Berlin, 1957
- Koller, C 'Beitrag zur Parhologischen Anatomie der Paralysis agitans', in *Virchow's Arch*, 1891, 125 297
- Kolliker, T *Die Krankheiten des Nervensystems*, Enke, Stuttgart, 1900
- Korten, J J *De paralyis agitans zieke*, Stafleu, Leiden, 1970
- Korten, J J *De ziekte van Parkinson*, Stafleu, Leiden, 1984
- Korten, J J, Ketterings, K 'Anthropologische Aspekte der Parkinsonschen Krankheit', in *Nervenarzt*, 1972, 43 201-205
- Krafft Ebing, R von 'Ueber Paralysis agitans durch mechanischer Trauma', in *Wien klin Wochenschr*, 1899, 12 12-22
- Kranz, H (ed) *Psychopathologie heute*, Stuttgart, 1962, bij Verwey, 1980
- Kuhl, W 'Erfahrungen mit Epithelkorper-Implantation bei der Paralysis agitans', in *Deutsch Zeitschr f Chir*, 1924, 187 328-333
- Lacoste *Contribution a l'etude de la maladie de Parkinson*, These de Paris, 1887
- Lafora, G R 'Neuvos investigaciones sobre los cuerpos amilaceos del interior de las celulas nervositas', in *Trab del lab invest biol*, 1913, 6 29-42, bij Gray, 1971
- Lafora, G R 'Parkinsonian syndrome of syphilitic origin', in *Arch of neurol and psychiat*, 1924, 12 88-89
- Lakke, J P W F 'Parkinson's disease concepts', in Lakke, J P W F, Wesseling, H (eds) *Parkinson's disease*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1977 1-7
- Laporte, , *Contribution a l'etude de la phosphaturie dans la maladie de Parkinson*, Thèse de Paris, 1879
- Lebert, H *Handbuch der praktischen Medicin*, Bd II Tubingen, 1859

- Leiber, B, Olbrich, G *Die Klimische Syndrome*, Urban, Schwarzenberg, Munchen, 1966
- Lemmiere, A c s (eds) *Traite de Medicine XVI Maladies du systeme nerveux*, Masson & Cie, Paris, 1949
- Lereboullet, L, Bussard, J, 'Paralyse agitante', in *Dictionnaire Encyclopedique des Sciences Medicales*, 1886, II 20 614-654
- Lerche, R 'Ueber chirurgischen Eingriff bei Parkinson'scher Krankheit', in *Neurol Centralblatt*, 1912, 31 1093-1096
- Leroux, P D *Contribution a l'etude des causes de la paralysie agitante*, These de Paris, 1888
- Leubuscher, R, 1854, by Ordenstein (1868)
- Leubuscher, R *Die Krankheiten des Nervensystems*, Engelmann, Leipzig, 1860
- Levy, G *Les manifestations tardive de l'encephalite epidemique*, Gaston Dion, Paris, 1925
- Levy-Valensi, J *Precis de diagnostic neurologique*, Bailliere et fils, Paris, 1932
- Lewandowsky, M *Handbuch der Neurologie*, Springer, Berlin, 1912
- Lewandowsky, M *Praktische Neurologie für Aerzte*, Springer, Berlin, 1917
- Lewis, P D 'Parkinsonism—Neuropathology', in *Brit med J*, 1971, 3 690-692
- Lewis, P D 'James Parkinson an introduction to his essay on the shaking palsy', in *Hist med*, 1975, 6 4-9
- Lewy, F H 'Paralysis agitans', in Lewandowsky, M (ed), 1912 920-933
- Lewy, F H 'Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans', in *Deutsch Zeitschr f Nervenheilk*, 1913, 50 50-55
- Lewy, F H 'Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans', in *Neurol Centralblatt*, 1913^a, 32 1305-1306
- Lewy, F H *Die Lehre vom Tonus und der Bewegung, zugleich systematische Untersuchung zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis agitans*, Springer, Berlin, 1923
- Leyden, E 'Fall von Paralysis agitans des rechten Arms im Folge der Entwicklung eines Sarkoms am linken Thalamus', in *Virchow's Archiv*, 1864, 29 202-205
- Lhermitte, J, Cornil, L 'Etude clinique de la maladie de Parkinson et des syndromes Parkinsoniens du vieillard', in *Rev Neurol*, 1921, 37 625-629
- Lhermitte, J, Cornil, L 'Recherches anatomiques sur la maladie de Parkinson', in *Rev Neurol*, 1921, 37 587-592
- Lhermitte, J, Cornil, L 'Un cas de syndrome Parkinsonien, Lacunes symetriques dans le globus pallidus', in *Rev Neurol*, 1921, 37 189-191
- Lhironde, G *Antecedents et causes dans la maladie de Parkinson*, These de Paris, 1883
- Linow, C 'Ueber traumatische Entstehung der Paralysis agitans', in *Berl klin Wochenschr*, no 14, by Wollenberg, 1899
- Lipkin, L E 'Cytoplasmic inclusions in ganglion cells associated with Parkinsonian states, a neurocellular change', in *Am J Pathol*, 1959, 35 1117-1133

- Lit, A C *Extrapyramidaal syndroom of situatief gedrag*, Noord-Hollandische Uitgevers maatschappij, Amsterdam, 1956
- Lit, A C 'Man behind a mask', in *Acta neurol et psychiat Belg*, 1968, 68 863-874
- Lobstein, J F *Traite d'Anatomie Pathologique*, I, II Lefrault, Paris, 1829
- Long, E R *A history of pathology*, Dover, New York, 1965
- Lotmar, F *Die Stammganglien und die Extrapyramidal-motorischen Syndrome*, Springer, Berlin, 1926
- Louis, A J *De la tremulance paralytique progressive*, These de Strasbourg, 1862
- Lundborg, H 'Ein Fall von Paralysis agitans mit verschiedenen Myxoedemsymptomen combinirt', in *Deutsch Zeitschr f Nervenheilk*, 1900-1901, 19 268-288, ref in *Neurol Centralblatt*, 1902, 21 958
- Luria, A R *The working brain*, Pinguin, Harmondsworth, 1973
- Luys, J 'Contribution à l'étude anatomopathologique de la paralysie agitante, de l'hypertrophie des cellules nerveuses de la region protuberantielle dans la paralysie agitante', in *Gaz Hebd med*, 1880, 2 369
- Luzzatto, A M 'Un caso di malattia di Parkinson associata a mixedema', in *Rev veneta di sc med*, Venezia, 1898, 30 3-17
- Luzzatto, A M 'Paralysis agitante e sclerodermia', in *Ass Scient della Ord dei med d citta di Venezia 8-3-1903*, bij Wollenberg, 1904
- Machover, S 'Rorschach study on the nature and origin of common factors in the personalities of Parkinsonians', in *Psychosom med*, 1957, 19 332-338
- Maillard, G *Considerations sur la maladie de Parkinson et quelques fonctions nerveuses*, These de Paris, 1907
- Mallié, A H *Les troubles psychiques chez les Parkinsonniens*, These de Bordeaux, 1908
- Manschot, G W 'Paralysis agitans', in *Psychiat Neurol Bl*, 1904, 8 597-774
- Marinesco, G, Papazolu, A 'Sur la specificité des ferments présents dans le sang des parkinsonniens', in *C R Soc Biol, Paris*, 1912, 76 1419-1421
- Marsden, C D 'Basal ganglia disease', in *The Lancet*, 1982, 1141-1146
- Marsden, C D 'Neuromelanin and Parkinson's disease', in *J Neurol Transmiss*, Suppl 1983, 19 121-141
- Martha, , *Attaques apoplectiformes dans la paralysie agitante*, These de Paris, 1888
- Martin, J P 'Hemichorea resulting from a local lesion of the brain (Syndrome of the body of Luys)', in *Brain*, 1927, 50 637-651
- Martin, J P *The basal ganglia and posture*, Pitman medical publisher, London, 1967
- McAlpine, D 'The pathology of the parkinsonian syndrome following encephalitis lethargica', in *Brain*, 1923, 46 255, Lotmar, 1926
- McHenry, L C *Garrison's history of neurology*, Thomas, Springfield, 1969
- McMenemey, W H 'James Parkinson 1755-1824 a biographical essay', in Critchley, M (ed), 1955, 1-143
- Mendel, E in *Berl Klin Wochenschrift*, 1885 470, bij Manschot, 1904
- Mendel, K *Die Paralysis agitans*, Karger, Berlin, 1911

- Messina, F S , Kenny, A D (cnds) *Parkinson's Disease*, Plenum, New York, 1976
- Mettler, F A 'Extensive unilateral cerebral removals in primate physiologic effects and resultant degeneration', in *J Comp Neurol* , 1943, 79 185-245
- Meyers, R 'The extrapyramidal system An inquiry into the validity of the concept', in *Neurology*, 1953, 3 627-655
- Meynert, T 'Beitrag zur Differential-Diagnose des paralytischen Irrsinns', in *Wiener Med Presse*, 1871, 12 645-650
- Mingazzini, G 'Ueber einen parkinsonahnlichen Symptomenkomplex, klinisches und pathologisch-anatomisches Studium', in *Arch f Psychiat* , 1915, 55 532-571
- Mobius, P J *Vermischte Aufsätze*, V^eHeft der *Neurologische Beitrage*, 1848 19, bij Manschot, 1904
- Mobius, P J *Combination von Morbus Basedow und Paralysis agitans Memorabilien*, 1883, bij Manschot, 1904
- Mobius, P J *Vermischte Aufsätze*, 1895, 5 19, bij Manschot, 1904
- Moncorge, du Mont-Dore 'Note sur les paralysies dans la maladie de Parkinson', in *Lyon médical*, 1891, 66 187-193
- Moriyasu, R 'Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans', in *Arch f Psychiat und Nervenkrankh* , 1908, 44 789-817
- Mossé, A , Banal, 'Recherches sur l'excrétion urinaire dans la paralysie agitante', in *Ganz Hebd d sc Med de Montpellier*, 1889, 9 409, 421, 433, *Rev de med* , 1889, 9 583-609, bij Casteran, 1909
- Mulhearn, R J 'The history of James Parkinson and his disease', in *Austr and New Zeal J of med* , 1971, I suppl I 1-6
- Mumenthaler, M *Neurologie*, Thieme, Stuttgart, 1982
- Muskens, L J J 'Onderzoek van het ruggemerg van een lyder aan paralysis agitans', in *Psychiat Neurol Bl* , 1905, 9 120-147
- Naka, K 'Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans', in *Arch f Psychiat* , 1906, 43 787-807
- Negro, C , Treves, Z Physiopathologie de la contraction musculaire volontaire ('Maladie de Parkinson') in *Arch italiennes de biologie* 36 ref in *Neurol Centralblatt* 1902, 21 956-957
- Netter, A 'Epidemic lethargic encephalitis', in *Bull Acad Med* , 1918, 79 337 en volgende
- Neuburger, M , Pagel, J *Handbuch der Geschichte der Medizin*, bd II, Fischer, Jena, 1903
- Neumann, C G *Von den Krankheiten des Gehirns des Menschen*, Hergt, Coblenz, 1833
- Neustaedter, M , Liber, A F 'Concerning the pathology of parkinsonism', in *Journ of nerv and ment dis* , 1937, 86 264-283
- Nicolesco, I , Nicolesco, M 'A propos des données histopathologiques récentes concernant la maladie de Parkinson, la maladie de Thomsen, les myopathies et la demence precoc', in *Rev Neurol* , 1926, II 42 499

- Nielsen, J M *A textbook of clinical neurology*, Hoeber, New York, 1951
- Nonne, M 'On the spinal cord changes in paralysis agitans', in *Am J Med Sci*, 1900, 69 665-667
- Nordenfelt, L, Lindahl, B *Health, disease and causal explanations in medicine*, Reidel, Dordrecht, 1984
- Nothnagel, H 'Experimentelle Untersuchungen über die Funktionen des Gehirns', in *Virchow's Archiv*, 1873, 57 184, bij Martin, 1967
- Nyssen, R 'Maladie de Parkinson', in Lemmierre, A (cd), 1949 248-278
- Oliver, L *Parkinson's disease*, William Heinemann, London, 1967
- Onuaguluchi, G 'Evaluatie der medicamenteuze therapie van parkinsonisme', vcrf uit *Brit Med J*, 16-2-1963 443-448
- Oosterhuis, H J G *Klinische neurologie*, Bohn, Scheltema, Holkema, Utrecht, 1980
- Oppenheim, H *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, Karger, Berlin, 1902, 1908
- Oppenheimer, D R 'Diseases of basal ganglia, cerebellum and motor neurons', in *Greenfield's neuropathology*, 1976 608-651
- Oppolzer, J von 'Ueber Paralysis agitans', in *Wiener Med Wochenschr*, 1861, no 36, no 38, bij Charcot, J M, Vulpian, A, 1861^a
- Oppolzer, J von 'Fall von Paralysis agitans', in *Spital-Ztg*, Wien, 1861, 249 265
- Ordenstein, M *Sur la paralysie agitante et la sclerose en plaques generalisee*, These de Paris, 1868
- Oseki, M 'Ueber die Veränderungen des Striatums im normalen Scnium', in *Arb Neurol Inst Wien*, 1924, 26 339 en volgende, bij Hassler, 1938
- Ostheimer, A J 'A bibliographie note on an essay on the shaking palsy', in *Arch of Neurol and Psychiat*, 1922, 7 681-683
- Otto 'Ein Fall von Paralysis agitans, durch Schreck enstanden', in *All med Centr Ztg*, Berlin, 1878, 47 145
- Paillas, J E, Roger, J, Laval, P 'Syndrome Parkinsonien et Traumatismes', in *Gaz des Hôpitaux*, 1949 77-81, bij Teillet, R 1952
- Pallis, C A 'Parkinsonism Natural history and clinical features', in *Br Med J*, 1971, 683-690
- Parant 'Parant on Paralysis agitans as a cause of insanity', ref in *Brain*, 1884, 7 426-427
- Parhorn, C, Goldstein, M *Sur les rapports du syndrome de Parkinson avec les alterations des glandes endocrines XX Congres des Medicins Alienistes et Neurologistes de France et des payes de langue Français*, Bruxelles-Liege 1-8 août 1910, II 220-225
- Parhorn, C, Urechia, C J 'Behandlung der Paralysis agitans mit Hypophysisextract', in *Neurol Centralblatt*, 1908, 192, bij Mendel, 1911
- Parkinson, J *An Lssay on the Shaking Palsy*, Sherwood, Neely and Jones, London, 1817
- Patrick, H T, Levy, D M 'Parkinson's disease A clinical study of one hundred and forty-six cases', in *Arch neurol and psychiat*, 1922, 7 711-720

- Paufique, L.; Guinet, P.: 'L'Association exophthalmie-maligne, augmentation du métabolisme basal, troubles parkinsoniens, ses relations avec la maladie de Basedow' in: *Ann oncol.*, 1948; 181: 665-675.
- Paulian, D. E.; Tomovici, N.: 'Sur une nouvelle méthode de diagnostic différentiel entre la maladie de Parkinson et le parkinsonisme', in: *Rev. Neurol* , 1923, 40II: 111-115
- Pearce, R. M.: 'Trauma as an exciting of paralysis agitans', in: *Philadelph med J* , 1901, 1017, bij Mendel, 1911.
- Pellegrino, E.; Thomasma, P. C.: *A philosophical basis of medical practice*, Oxford Univ. Press, New York, 1981.
- Penzoldt, F.; Stuntzing, R.: *Handbuch der Therapie Bd IV: Erkrankungen des Nervensystemsq*, Fischer, Jena, 1917
- Perdrizet,.; 'Un cas de paralysie agitante avec hypertrophie marquée des parathyroïdes La clinique', in *J Hebd de Méd et de Chir pratiques*, 1913; 18: 237-238.
- Petri, E.: 'Das Verhalten der peripherischen Nerven und quergestreiften Muskulatur bei Paralysis agitans', in: *Virchow's Arch. f path. Anat.*, 1933; 288: 370-375
- Philipp, , 'Anatomischer Befund in centralen Nervensystem bei einem Falle von Schüttellähmung', in: *Deutsch. Zeitschr. f Nervenheilk* , 1899; 14: 413, bij Alquier, 1902.
- Pincl, P.: *Nosographie philosophique, ou la méthode de l'analyse appliquée a la médecine*, Brosson, Paris, 1798.
- Piorry, P. A.: *Traité de médecine pratique et de pathologie iatrique ou médicale*, VII, Ballière, Paris, 1850
- Poirrier, L. J.: 'Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum', in: *Brain*, 1965; 88: 181-192
- Porot, H.: *Congrès de Neurologie de Paris*, 1946, bij Teillet, R 1952.
- Posenfeld, M.: 'Paralysis agitans', in: *Jahresbericht uber die Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiete der Neurologie und Psychiatrie*, 1912; 15: 648-650.
- Poynter, F. N. L. *The history and philosophy of knowledge of the brain and its functions*, Blackwell, Oxford, 1958
- Praag, H. M. van: *Psychosofaramaca*, Van Gorcum, Assen, 1977.
- Prick, J. J. G.: 'De ziekte van Parkinson, oud en toch weer nieuw', in: *NTvG*, 1963, 107: 1953-1958
- Prick, J. J. G.: *Aspecten van een gerontologie en van een antropologisch-psychiatrisch en -neurologische geriatrie, tevens een bijdrage tot een antropologische neurofysiologie*, Van Loghum Slaterus, Deventer, 1971
- Pulvermacher, J. L.: *Guide pratique pour le traitement Électro-Médical des maladies, rhumatismales, nerveuses, goutteuses etc*, Paris, Pulvermacher, 1856.
- Quensel: 'Paralysis agitans und Trauma', in: *Med. Klinik*, 1912; 18, ref. in: *Neurol Centralblatt*, 1912; 13: 1444
- Rabot, M.: 'Observation de paralysie agitante', in: *Lyon Médical*, 1874; 27: 217-220.

- Rauber, A *Lehrbuch des Anatomie des Menschen*, II Thieme, Leipzig, 1902
- Redlich, E 'Beitrag zur Kenntniss der pathologischen Anatomie der Paralysis agitans und deren Beziehungen zu gewissen Nervenkrankheiten des Greisenalters', in *Jahrbucher f Psychiat* (Leipzig, Wien), 1894, 12 384-409
- Reissier, A *De la rigidité parkinsonienne*, Thèse de Lyon, 1924
- Reuling, R 'Changes in the skin in paralysis agitans', in *Maryland Med J*, Baltimore, 1900, 13 120-126
- Richard, J *Maladie de Parkinson, Mise au point anatomo-pathologique*, Thèse de Paris, 1961
- Riesc, W *A history of neurology*, MD publ, New York, 1959
- Robbins, S L, Cotran, R S *Pathological basis of disease*, Saunders, Philadelphia, 1979
- Rocholl, B *Ein Beitrag zur Lehre von der Paralysis agitans*, Inaugural-Dissertation, Bonn, 1903, bij Wollenberg, 1904
- Romberg, M H *Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen*, Bd I, Duncker, Berlin, 1846, Ed 2 Duncker, Berlin, 1851, Ed 3 Hirschwald, Berlin, 1857
- Rose, F C, Capildco, R (eds) *Research progress in Parkinson's disease*, Pitman medical, London, 1981
- Rose, S P R 'Can neurosciences explain the mind', in *I N S*, 1980, 3 2-4
- Rosenberg, R N (ed) *Neurology*, Grune & Stratton, New York, 1980
- Rosenfeld, M 'Paralysis agitans', in *Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiete der Neurologie und Psychiatrie*, 1913, 25 648-650
- Rosenthal, M *Handbuch der Diagnostik und Therapie der Nervenkrankheiten*, Enke, Erlangen, 1870
- Rothschuh, K E *Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart*, Hippokrates, Stuttgart, 1978
- Roussy, G, Clunet, J 'Les parathyroides dans la maladie de Parkinson', in *Arch de méd exp et d'anat path*, 1910, 22 462-468
- Roussy, G, Cornil, L 'Maladie de Parkinson et émotion', in *Rev Neurol*, 1921, 37 578-581
- Rowntree, L G 'James Parkinson', in *Bull John Hopkins Hosp*, 1912, 23 33-45
- Ruhemann, K 'Ueber Schüttellähmung nach Unfällen', in *Berl Klin Wochenschr*, 1903, no 13, bij Wollenberg, 1904
- Russel Bram, W *Diseases of the nervous system*, Cumberledge, Oxford Univ Press, London, 1951
- Sacks, O *Awakenings*, Picador, Pan Books, London, 1982
- Sacks, O W 'Parkinsonism - so called New Disease', in *Brit Med J*, 1971 111
- Sagar, J B M E von 'Systema morborum symptomaticum secundam classes, ordines, genera et species, cum characteribus, differentiis et therapiis' (Class VII) 'Filum Ariadnaem ad lectulos aegrorum', 1776, bij Manschot, 1904
- Sahmen, G V J *Die Krankheiten des Gehirns und der Hirnhäute pathologisch diagnostisch betrachtet*, Hirschfeld, Leipzig, 1826

- Saint Leger, P de *Paralyse agitante*, These de Paris, 1879
- Salaris, , in *Rev de patol nerv e ment* , 1906 383-388, bij Mendel, 1911
- Sands, I J 'The type of personality susceptible to parkinson's disease', in *J of the Mount Sinai Hospital*, 1942, 9 792-794
- Sass, A von 'Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans', ,in *St Petersburg med Wochenschr* , 1891, 8 165-168, bij Mendel, 1911
- Scherdel, *Traumatismes et la paralyse agitante*, These de Nancy, 1947, bij Teillet, 1952
- Schiefferdecker, , in *Deutsch Z f Nervenheilk* , 1904, 25, bij Muskens, 1905
- Schulte, B P M 'James Parkinson, neuroloog, paleontoloog en pamfletschrijver', in *Sci Hist* , 1968, 10 94-99
- Schultze, F 'Beitrage zur Pathologie und pathologische Anatomie des centralen Nervensystems, ins besondere des Ruckenmarkes', in *Arch f path Anat und Physiol und f klin Med* , 1876, 68 109-143
- Schwab, R S, England, A C 'Parkinson syndromes due to various specific causes', in Vinken, P J, Bruyn, G W (eds), 1968, 6 227-247
- Schwarz, L 'Paralysis agitans mit ungewohnlichen Reizerscheinungen', in *Prager Med Wochenschr* , bij Wollenberg, 1901
- Schwenn, P F 'Ein Beitrag zur Pathogenese der Paralysis agitans', in *Deutsch Arch f klin Med* , 1901, 67 201-218
- Schmidt, K 'Paralysis agitans nach Trauma', in *Monatschr f Unfallheilk* , 1904, 11 55-58
- See, G *De la choree et des affections nerveuses en general*, Labé, Paris, 1851
- Selby, G 'Parkinson's disease', in Vinken, P J, Bruyn, G W (eds), 1968, 6 173-211
- Shy, G M, Drager, G A 'A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension', in *Arch Neurol* , 1960, 2 511 en volgende
- Sicard, A, Guillain, G 'Hypotension artérielle dans la maladie de Parkinson', in *Bull et mem Soc med de hôp de Paris*, 1899, 16 459-464
- Siegel, G J, Albers, R W, Agranoff, B W, Katzman, R (eds) *Basic Neurochemistry*, Little Brown and Comp Boston, 1981
- Sim, M 'Early diagnosis of Alzheimer's disease', in Glen, A J M, Whalley, L J (eds), 1979 78-85
- Siredey, 'Observations curieuses de paralyse agitante chez une jeune fille', in *J de med et chir pratiques*, 1874 389-394
- Skoda, A von 'Ein Fall von Paralysis agitans, ,mit epikritischen Bemerkungen', in *Wien Med* , 1862, 3 115
- Soullier, P 'Hemiparalyse agitante symptomatique d'un sarcome du noyau lenticulaire', in *Bull de la Soc anatomique de Paris*, 1888, 63 649-654
- Souques, A 'Rapport sur les syndromes Parkinsoniens', in *Rev Neurol* , 1921, 37 534-575
- Souques, A 'Response', in *Rev Neurol* , 1921^a, 37 706-712
- Sourkes, T -L 'Parkinson's disease and the other disorders of the basal ganglia', in Siegel, G J c s (eds), 1981 719-733

- Spatz, H 'Zur Anatomie der Zentren des Streifenhügels', in *Zentralblatt ges Neurol Psychiat*, 1921, 26 514, *Munch med Wochenschr*, 1921, 68 1441-1446, bij Eicke, 1968
- Spatz, H 'Die substantia nigra und das extrapyramidale System', in *Deutsch Z Nervenheilk*, 1922, 77 275, bij Eicke, 1968
- Spatz, H 'Physiologie und Pathologie der Stammganglien', in Bethc, (ed) *Handbuch der norm u path Physiol*, 1927, 10 318
- Spatz, H 'Encephalitis', in Bumke, (ed) *Handbuch der Geisteskrankheiten*, II 7 236-281
- Spilmeyer, W 'Ueber die Alterserkrankungen des Zentralnervensystems', in *Deutsch med Wochenschr*, 1911, 37 1433, en volgende, bij Greenfield, 1955
- Sroka, K *Zur Dialektik des Herzinfarkts*, Syndikat, Frankfurt am Main, 1980
- Stendl, K 'Die nervösen und psychischen Störungen bei Paralysis agitans', in *Friedreichs Blatter f gerichtl Med*, 1903, Nov /Dec 491, bij Wollenberg, 1904
- Stengel, E 'Zur Kenntnis der Triebstörungen und der Abwehrreaktionen des Ichs bei Hirnkranken', in *Intern Zeitschr Psychoanal*, 1935, 21 544-560
- Stern, F 'Epidemische Encephalitis (Economische Krankheit)', in Bumke, O, Foerster, O (eds), 1936, XIII-V 307-494
- Stokes, W *Clinical Lectures*, 1842, bij Manschot, 1904
- Strumpell, A *Lehrbuch der Speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*, Bd III, Vogel, Leipzig, 1904
- Strumpell, A, Scyfarth, C *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*, Bd II, Vogel, Berlin, 1934
- Strumpell, A 'Behandlungen der funktionellen Erkrankungen des Nervensystems', in Penzoldt, E, Stintzing, R (eds), 1917 299-364
- Swieten, G van Commentaria, tom II, Paris 1171, in *Herman Boerhaav Aphorismos*, tom II p 181, bij Parkinson, 1817
- Teillet, R *Traumatismes des membres et syndromes Parkinsoniens*, Thèse de Toulouse, 1952
- Teissier, M J 'Pathogenie de la paralysie agitante', in *Lyon Medical*, 1888, 58 351-355
- Thackray, J C 'James Parkinson's 'Organic remains of a former world'', in *J Soc Bibliog nat Hist*, 1976, 7 451-466
- Thompson, R L 'A study of the parathyroid glandules in paralysis agitans', in *J of med res*, New Series 1906, 15 399-423
- Timmer, A P 'Der Zusammenhang zwischen Degeneration der Substantia nigra und Parkinsonismus', in *Acta psych et neurol*, 1940, 15 157-172
- Todd, R 'Paralysis', in *Cyclopaedia of practical medicine*, III 259, bij Ordenstem (1868)
- Topinard, P 'Paralysis agitans, glycosurie', in *Gaz des Hôpitaux*, 1866, 39 81-82
- Toulmouche, A 'Observations de quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion et de la prehension', in *Mem de l'Academie de Med*, 1833, 2 368-398

- Trétiakoff, C *Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson*, Thèse de Paris, 1919
- Trousseau, A 'De diverses especes de chorées', in *Clinique Med de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1862, 2 164-165
- Trousseau, A 'Tremblement sénile et paralysie agitans', in *Clinique Med de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1862, 2 177-180
- Turner, B 'Pathology of paralysis agitans', in Vinken, P J, Bruyn, G W (eds), 1968, 6 212-217
- Ubaud, H *Les troubles psychiques dans la maladie de Parkinson*, Thèse de Montpellier, 1912, ref in *Neurol Centralblatt*, 1912, 31 1446-1447
- Valery, R *Etude sur la pathogenie de la maladie de Parkinson*, Thèse de Paris, 1904
- Valkenburg, C T 'Paralysis agitans Bijdrage tot de opvatting dezer ziekte als een eenheid, functioneel en anatomisch', in *NlGvG*, 1941, 85 241-248
- Vaudier, M *De la paralysie agitante*, These de Paris, 1886
- Verbrugh, H S *Paradigma's en begripsontwikkeling in de ziekteleer*, Toorts, Haarlem, 1978
- Verwey, G *Psychiatrie tussen antropologie en natuurwetenschap*, Krips repro, Meppel, 1980
- Verwey, G 'Het antropologische in de antropologische geneeskunde', in *Metamedica*, 1984, 63 45-56
- Videau, G *La névrite traumatique et ses rapports avec les accidents du travail*, These de Paris, 1910, bij Teillet, 1952
- Vinken, P J, Bruyn, G W (eds) *Diseases of the basal ganglia, Handbook of neurology*, 6, North Holland publ comp, Amsterdam, 1968
- Vires, J 'Du syndrome de Parkinson', in *Leçons de clin méd Montpellier*, 1900, 88-175
- Vogt, C, Vogt, O 'Zur Lehre der Erkrankungen des striaren Systems', in *Journal f Psychol u Neurol*, 1920, 25 633-846
- Vulpian, A, *Traité des maladies de la moelle*, II, Paris, 1886
- Vullien, R, Nayrac, P 'Trois cas d'un complexe clinique l'association cérébello-parkinsonienne', in *Encephale*, 1923, 18 381-385
- Walbaum, H 'Beitrag zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans', in *Virchow's Arch f Pathol Anat*, 1901, 165 227-237
- Walton, J N (ed) *Brain's diseases of the nervous system*, Oxford Univ Press, Oxford, 1981
- Weber, E, 'Eine Rauwolfia alkaloid in der Psychiatrie seine Wirkungsähnlichkeit mit chlorpromazin', in *Schweiz med Wochenschr*, 1954, 84 968 en volgende
- Wechsler, I S, Savitsky, N 'Hyperthyroidism associated with the Parkinsonian syndrome', in *JAMA*, 1931, 97 1283-1286
- Weizsacker, V von *Studien zur Pathogenese*, Thieme, Leipzig, 1935
- Wernicke, C *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten*, Fischer, Kassel, 1881
- Wurtheim Salomonson, J K A 'Tromboparalysis tabioformis (c Dementia)',

- in *Psychiat Neurol Bl* , 1899, 3 209-216
- Wertheim Salomonson, J K A 'Maladie de Parkinson et Gabes', in *Rev Neurol* , 1921, 37 683-686
- Westphal, A 'Paralysis agitans, vorwiegende Betheligung der linden Extremitaten, des Koppes, Unterkiepers und der Mundmuscalatur, Autopsie, negativer Befund, in *Charite-Ann* , Berl , 1878, 360-371
- Wiersma, E D 'De werking van enkele geneesmiddelen bij parkinsonistische verschijnselen', in *NTvG*, 1930, 4301-4309
- Wilmoth, P 'Les greffes parathyroidiennes', in *Le progres med* , 1925, 50 2187-2192
- Winkelmann, N M , Book, H H 'Asymptomatic extrapyramidal involvment in Pick's disease', in *J Neuropath Exp Neurol* , 1949, 8 30, bij Lit, 1956
- Winkler, C *Les alterations de la moelle epiniere dans la paralysie agitans Opera Omnia*, 1918, 5 271-278, De erven Bohn, Haarlem, 1918
- Winnik, H , Bental, V 'Psychoanalytische Aspekte der Parkinsonkrankheit', in *Psyche*, 1964-1965, 18-I 89-106
- Winslow, F *Obscure diseases of the brain and mind*, Hardwicke, London, 1863
- Woerkom, W van 'Sur les troubles des mouvements active dans deux cas de lesion bilaterale du corps stric', in *Nouv Icon de la Salp* , 1914-1915, 27 273-296
- Wollenberg, R 'Paralysis agitans', in *Jahresbericht uber die Leistungen und Iortschritte auf dem Gebiete der Neurologie und Psychiatrie*, 1899, II 541-546, 1900, III 425-428, 1901, VI 406-409, 1904, VII 493-498
- Wulff, H R *Principes van klinisch denken en handelen*, Bohn, Scheltema, Holkema, Utrecht, 1980
- Wulff, H R 'The causal basis of current disease classification', in Nordenfeld, Lindahl (eds), 1984 169-177
- Yahr, M D 'A physician for all seasons James Parkinson 1755-1824', in *Arch Neurol* , 1978, 35 185-188
- Yahr, M D (ed) *The basal ganglia*, Raven, New York, 1976
- Zingerle, H 'Ueber Paralysis agitans', in *J f Psychol u Neurol* , 1909, 14 81-114

DANKWOORD

Bij het verschijnen van dit proefschrift gaat allereerst mijn dank uit naar mijn ouders die mijn universitaire scholing en deze studie mogelijk hebben gemaakt, zowel in niet-materieel als in materieel opzicht

In de afgelopen jaren heb ik met vele van mijn vrienden en kennissen van gedachten gewisseld over onderdelen van deze studie. Ik ben allen dank verschuldigd voor hun kritieken, aanvullingen en correcties. In de eerste plaats gaat mijn dank uit naar diegenen die ik hier niet bij naam kan noemen, wier expertise door mij zeer op prijs gesteld is.

Hooggeleerde Jolles, beste Jelle, onze gesprekken over het interpretatieve deel van mijn dissertatie in de avonduren, met name over onze gemeenschappelijke interesse op het gebied van de hersenen en het gedrag, waren leerzaam en zinvol.

Hooggeleerde Van Rossum, ik ben U erkentelijk dat U diverse malen tijd heeft gevonden om delen van de neuropathologische geschiedenis van de ziekte van Parkinson te lezen en van opmerkingen te voorzien. Vooral Uw kennis van de oude neuropathologische terminologie en methodieken hebben mij geholpen bij het verkrijgen van inzicht in deze materie.

Zeergeleerde Jansen, al geruime tijd geleden zocht ik contact met U om over de ziekte van Parkinson te praten. Mede door Uw vragen en opmerkingen ben ik gekomen tot het verrichten van deze studie.

Zeergeleerde Lit, beste Adriaan, het was stimulerend met je van gedachten te wisselen over de geschiedenis van de ziekte van Parkinson en over de antropologische geneeskunde.

Zeergeleerde Verbrugh, beste Hugo, in het vele jaren durende contact dat wij reeds hebben, heb ik vele malen geprofiteerd van je eruditie en visie op het gebied van de theoretische geneeskunde. Ook de gesprekken die wij voerden naar aanleiding van de begripsontwikkeling in verband met de ziekte van Parkinson, waren voor mij zeer stimulerend.

Geleerde Vreede, Uw brede ontwikkeling op het gebied van de biologie en Uw kritische vermogens hebben mij vanaf de middelbare school geïnspireerd en hebben bijgedragen tot de keus om biologie te studeren en deze studie ook te voltooien.

Geleerde Bouter, beste Lex, zowel op wetenschappelijk als niet-wetenschappelijk gebied hebben wij veel samen doorgemaakt. Dat je paranimf bij mijn promotie bent, is voor mij vanzelfsprekend. Onze projecten op het gebied van de gezondheidszorg demonstreerden onze overeenkomst in visie. Dat je nu als epidemioloog ook dit manuscript becommentarieerd hebt is voor mij erg waardevol geweest.

Geleerde Gerritsen van der Hoop, beste Roland, onze gemeenschappelijke interesse in de neurologie en in de wijsbegeerte, alsmede onze gedeelde interesse in gustatoire genoegens, hebben vaak vruchten afgeworpen. Het commentaar dat je leverde op deze studie, heeft mij geholpen delen ervan scherper te formuleren. Ik stel het zeer op prijs dat jij als paranimf je organisatorische talenten ter mijner beschikking gesteld hebt.

Geleerde Mulder, beste Cor, dat jij in je drukke praktijk als kinderpsychiater tijd hebt gevonden om mijn dissertatie kritisch in zijn totaliteit te bestuderen, is voor mij van groot belang geweest. Met name gaat mijn dank uit naar je opmerkingen over de stijl die ik hanteerde.

Ten slotte gaat dank uit naar mijn vrienden Jeroen Mulder, Dieuwke Ponsteen en Carmen Wortmann, die mij allen met hun taalkritische vermogens bijgestaan hebben. Zonder jullie hulp was de stijl, de spelling alsmede de Engelse vertaling niet geworden wat het nu is. Natuurlijk ben ik jullie ook dankbaar voor jullie steun in de tijd dat ik in de boeken gedoken moeilyk benaderbaar was.

LEVENSLLOOP

De auteur van dit proefschrift is geboren op 7 september 1953 te Arnhem. In zijn geboortestad doorliep hij de lagere school, ULO-B, HAVO, Atheneum. Hij was fervent lid van de Nederlandse Jeugdbond voor Natuurstudie.

Vanaf 1974 studeerde hij biologie aan de Rijks Universiteit te Utrecht (richting medische biologie, B5*). Het hoofdvak in de doctoraalfase was humane fysiologie. Voor een onderzoek naar de somatische aspecten van de anticipatierecties van de mens op fysieke en emotionele stimuli verkreeg hij de beloning ex artikel 60 W.W.O. Bijvakken van de studie biologie waren algemene pathologie en didactiek van de biologie. In deze periode was hij enkele jaren als student-assistent verbonden aan de vakgroep psychofysiologie. In 1980 werd de studie biologie cum laude afgesloten.

In de periode 1980-1981 werkte hij op de afdeling pathologische anatomie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam aan een onderwerp op het gebied van de algemene ziekteleer. Hij is medeoprichter en vanaf 1981 bestuurlid van de Vereniging voor Filosofie en Geneeskunde.

Vanaf 1979 studeerde hij geneeskunde aan de Rijks Universiteit te Utrecht, alwaar het artsexamen in 1985 behaald werd. Gedurende deze tijd schreef hij enkele artikelen over onderwerpen als evaluatie van fysiotherapeutische methodieken, stress en kanker, antropologische geneeskunde, de ontwikkeling van de geneeskunde na de tweede wereldoorlog en de ziekte van Parkinson.

Vanaf augustus 1985 is hij in opleiding tot neuroloog in de kliniek voor Neurologie van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (opleider Prof. Dr. J. van Gijn).

STELLINGEN

behorende bij het proefschrift

DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Een medisch-historische analyse
van de begripsontwikkeling in verband
met de ziekte van Parkinson
vanaf 1817 tot 1961

in het openbaar te verdedigen
op donderdag 9 januari 1986
des namiddags te 2 00 uur precies

door

J. M. KEPPEL HESSELINK

STELLINGEN

I

Op het gebied van de symptoombeschrijving van de ziekte van Parkinson speelt interpretatie een grote rol.

(Dit proefschrift)

II

Het organisch-neurologische concept heeft de hypothesevorming op gebieden als etiologie en pathogenese van de ziekte van Parkinson sterk beïnvloed.

(Dit proefschrift)

III

De ziekte van Parkinson is vanaf 1817 niet veranderd.

(Dit proefschrift)

IV

Bij medisch-historische analyse van bronnenmateriaal dient men rekening te houden met begripstransformatie.

(Dit proefschrift)

V

Het hanteren van termen als 'parkinsonian rigidity' en 'parkinsonian face' berust op een tekort aan kennis van de geschiedenis van de ziekte van Parkinson.

(Dit proefschrift)

VI

Het niet herkennen van het 'locked-in' syndroom leidt tot ernstige psychische belasting voor de patiënt.

(Plum, F., Posner, J. B. *The diagnosis of stupor and coma*, F. A. Davis Co, Philadelphia, 1966)

VII

Bij het diagnostiseren van onwillekeurige bewegingen als myokymia dient men zich te realiseren dat dit begrip in de literatuur op uiteenlopende wijze gedefinieerd wordt.

(Anderman, F., Cosgrove, J. B.; Lloyd-Smith, D. L.; Gloor, P.; McNaughton, F. L.: 'Facial myokymia in multiple sclerosis', in: *Brain*, 1961; 84: 31-44. Gardner-Medwin, D.; Walton, J. N.: 'Myokymia with impaired muscular relaxation', in: *The Lancet*, 1969, I 127-130. Matthews, W. B. 'Facial myokymia', in *J Neurol Neurosurg Psychiat.*, 1966; 29: 35-39)

VIII

De algemene regel van het niet toedienen van anti-epileptica aan patiënten die zich voor het eerst presenteren met een clonisch-tonische aanval, dient in een prospectief onderzoek getoetst te worden.

(Elwes, R. D. C.; Chesterman, P.; Reynolds, E. H.: 'Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure', in: *The Lancet*, 1985, II. 752-753)

IX

Vooraf bij jonge mannelijke patiënten is arteriële hypertensie een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van een cerebrovasculair accident.

(Herman, B., Schnitz, P. J. M., Leyten, A. C. M.; van Luyk, J. H.; Frenken, C. W. G. M.; Op de Coul, A. A. W., Schulte, B. P. M.: 'Multivariate logistic analysis of risk factors for stroke in Tilburg, the Netherlands', in: *Am. J. Epidemiol.*, 1983, 118: 514-525.

X

Het is onjuist om patiënten met een subarachnoïdale bloeding en een normaal arteriogram bij wie op de CT-scan afbeeldingen relatief veel bloed in de perimesencefale cisternen te zien is, te behandelen als patiënten met een occult aneurysma.

(van Gijn, J., van Dongen, K. J.; Vermeulen, M., Hydra, A.: 'Perimesencephalic hemorrhage: A nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage', in: *Neurology*, 1985; 35: 493-497)

XI

Bij het optreden van plotselinge ritmische onwillekeurige bewegingen in de ledematen van een patiënt dient men aan een 'transient ischaemic attack' te denken en – na bevestiging van de diagnose – de patiënt met aspirine te behandelen.

(Yanagihara, Y., Piepgras, D. G.; Klass, D. W.: 'Repetitive involuntary movement associated with episodic cerebral ischemia', in *Ann. Neurology*, 1985, 18. 244-250)

XII

De vraag naar het zelfstandig bestaan van de progressieve spinale spieratrofie van Duchenne-Aran laat zich pas beantwoorden na een wijsgerige reflectie over het begrip ziekte.

XIII

Virologisch onderzoek van een hersenbiopt is nog steeds de enige mogelijkheid om de klinische diagnose Herpes simplex encephalitis met zekerheid te bevestigen.

XIV

Het ontwikkelen van een 'bio-assay' in de vorm van fibroblastencultuur voor heterozygote dragers van de ziekte van Wilson dient ter hand genomen te worden.

(Chan, W. Y.; Tease, L. A.; Liu, H. C.; Rennert, O. M.: 'Cell culture studies of Wilson's disease', in Sakar, B. (ed.) *Biological aspects of metal and metal-related diseases*, Raven Press, New York, 1983. 147-158)

XV

Wanneer het bij een bejaarde duizelt in het hoofd, dient men ook op de voeten te letten.

(Sabin, T. D., Venna, N.: 'Peripheral nerve disorders in the elderly', in: Albert, M. C. (ed.) *Clinical neurology of aging*, Oxford University Press, New York; 1984: 425-442)

ISBN 90-6720-022-0
Kerckebosch bv - Zeist