

prof.dr. H.W. Berendse

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Neurologische bewegingsstoornissen aan de Faculteit der Geneeskunde/
VU Medisch Centrum van de Vrije Universiteit Amsterdam op 16 mei 2012.*

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren,*

Leven is bewegen. Wat niet beweegt is levenloos. Ons vermogen te bewegen stelt ons niet alleen in staat onze primaire behoeften te bevredigen, maar ook sportieve prestaties te leveren of uiting geven aan onze gevoelens in muziek of dans. Niet kunnen bewegen ervaren we als onplezierig. Hoe langer deze oratie duurt, des te sterker zal uw drang om te bewegen gaan worden. Zowel het zelf bewegen als het zien bewegen van anderen heeft een positieve invloed op ons geestelijk welbevinden. Omgekeerd kan onze geestelijke toestand ons bewegen beïnvloeden, zowel in positieve als negatieve zin. Een goede stemming kan ons vleugels geven, maar wanneer wij ons bekeken voelen of onzeker zijn, verlopen onze bewegingen niet meer vloeiend en soepel, maar onhandig en bevend. Het bewegen van een mens weerspiegelt de eenheid van lichaam en geest. Ons bewegen is bewogen.

Deze harmonie tussen lichaam en geest is geen vanzelfsprekendheid voor mensen met een neurologische bewegingsstoornis. Bij hen kan het lichaam heftig beven zonder onzeker te zijn. Een voorjaarswandeling is geen genot meer, maar een kwelling omdat iedere stap een gevecht is met een onwillig en traag lijf. Een voorheen expressief gelaat raakt verstard en maakt het onmogelijk de emoties te tonen die wel gevoeld worden. Ook het tegenovergestelde kan zich voordoen: een ingetogen bewegingspatroon verandert in een ongewilde woeste dans. Een stoornis van het bewegen van het lichaam kan evenzeer het gevolg zijn van een stoornis van de geest. Angsten, waanvoorstellingen of apathie kunnen er toe leiden dat er nauwelijks meer bewogen wordt, terwijl het lichaam daartoe wel degelijk in staat is. Onbeheersbare impulsen kunnen het lichaam dwingen in beweging te komen, koortsachtig op zoek naar bevrediging van een niet te stillen behoefte aan eten, gokken of seks.

De term neurologische bewegingsstoornissen zal niet bij een ieder van u een duidelijk beeld oproepen en vergt daarom enige uitleg. Het aandachtsgebied neurologische bewegingsstoornissen maakt deel uit van de neurologie, het

medisch specialisme dat zich richt op de diagnostiek en behandeling van ziekten van het zenuwstelsel. Binnen de neurologie zijn er echter vele ziekten die gepaard gaan met een stoornis van het bewegen, zoals bijvoorbeeld een beroerte die leidt tot een verlamming. Tot de neurologische bewegingsstoornissen worden alleen die aandoeningen gerekend die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van abnormale bewegingen die niet het gevolg zijn van spierzwakte of spasticiteit. Hiertoe behoren zowel aandoeningen met een bewegingsarmoede als aandoeningen met een overmaat aan bewegingen.

Het bekendste voorbeeld van een neurologische bewegingsstoornis die gepaard gaat met bewegingsarmoede is de ziekte van Parkinson. Bij deze ziekte kan overigens tegelijkertijd sprake zijn van een overmaat aan bewegingen in de vorm van het bekende beven. Voor een overmaat aan bewegingen wordt de term hyperkinesie gebruikt. De meest voorkomende hyperkinetische bewegingsstoornis is de vaak familiair voorkomende essentiële tremor, waarbij een steeds heviger beven van de handen alledaagse handelingen zoals koffie drinken of soep eten tot een schier onmogelijke opgave maakt. Beven is overigens ook een normaal verschijnsel, waar iedereen in omstandigheden van spanning of concentratie last van heeft. Ideale omstandigheden om dit beven op te wekken zijn het zenuwslopende spiraalspel of, zoals ik vandaag mag ervaren, het houden van een oratie. Een ander voorbeeld van een hyperkinetische bewegingsstoornis is de chorea, een meestal snelle, onregelmatige en complexe beweging van de ledematen, die zoals de term aangeeft aan een dans kan doen denken. Chorea is het meest zichtbare verschijnsel van de ziekte van Huntington, een erfelijke ziekte die veelal jonge mensen treft. Bij dit dramatisch verlopende ziektebeeld ontstaan in de loop van de jaren ook een dementie en ernstige stoornissen van het gedrag. Weer een geheel andere categorie van hyperkinetische bewegingsstoornissen zijn de zogenaamde “tics”, bij de meesten van u waarschijnlijk bekend van het syndroom van Gilles de la Tourette, een wonderlijk ziektebeeld waarbij een persoon niet alleen bepaalde bewegingen steeds herhaalt, maar ook klanken of schuttingtaal kan uitstoten.

De ziekte van Parkinson is een van de meest voorkomende neurologische bewegingsstoornissen en heeft mijn bijzondere belangstelling. Op deze aandoening zal ik dan ook wat dieper ingaan in mijn rede. Daarbij wil ik beginnen met een wellicht wat vreemde opmerking voor een kersverse hoogleraar neurologische bewegingsstoornissen, namelijk dat de ziekte van

Parkinson geen bewegingsstoornis is. In de loop van mijn rede hoop ik u duidelijk te kunnen maken wat ik met deze opmerking bedoel.

In Nederland zijn er op dit moment ongeveer 50.000 personen met de ziekte van Parkinson.¹ Als gevolg van de vergrijzing zal dit aantal in de komende jaren nog flink stijgen. Dit betekent overigens niet dat de ziekte van Parkinson een ziekte is die alleen bejaarden treft. De eerste verschijnselen van de ziekte treden meestal op tussen het 50e en 60e levensjaar, dus op een leeftijd waarop mensen nog midden in het leven staan en een baan hebben. Bovendien ontwikkelt 5-10% van de patiënten de eerste verschijnselen van de ziekte zelfs voor het 40e levensjaar.

Door bewegen bewogen

De ziekte van Parkinson werd in 1817 voor het eerst beschreven door de Londense arts James Parkinson.² Hij werd getroffen door een merkwaardige combinatie van beven en een onvermogen om bewegingen uit te voeren, en noemde het ziektebeeld daarom “shaking palsy”. Door de ogen van James Parkinson gezien, vanuit het perspectief van de dokter, was de “shaking palsy” een bewegingsstoornis, een beeld dat lang zou blijven hangen.....

Mijn eigen eerste kennismaking met de ziekte van Parkinson dateert uit mijn jeugd. Een van mijn ooms ontwikkelde de ziekte op de leeftijd van 55 jaar en belandde voortijdig in een verzorgingshuis. Van familiebezoeken herinner ik mij zijn verstarde gelaat en de typische stoornis van het lopen, waarbij normale passen alleen mogelijk waren wanneer hij ergens overheen stapte. Wat echter veel meer indruk op mij maakte was het vreselijke transpireren, de somberheid, de angst, en na enkele jaren de geestelijke achteruitgang. Niet gehinderd door enige kennis van de neurologie, was voor mij duidelijk dat niet goed kunnen bewegen slechts een van de problemen van mijn oom was. En dat ondanks de vele medicijnen die hij slikte. Inmiddels zelf neuroloog, heb ik mij regelmatig afgevraagd wat er sinds mijn jeugd is veranderd aan de behandelingsmogelijkheden van de ziekte. Te vaak heb ik, tot mijn grote frustratie, mijn eigen patiënten langzaam zien veranderen in mijn oom. Dan zie ik weer de angst, de somberheid, de initiatiefloosheid, de problemen met slapen, plassen en seksualiteit. Te vaak ook het geestelijke verval waardoor mensen met wie ik in

het begin van hun ziekte geanimeerde gesprekken kon voeren langzaam in zichzelf gekeerd raken en hun greep op de realiteit verliezen. De vraag is: waarom kunnen we deze ziekte eigenlijk niet beter behandelen? Het antwoord is eenvoudig: de beperkingen in onze behandelingsmogelijkheden hangen samen met een gebrek aan kennis van de onderliggende ziektemechanismen. Dit is terug te voeren op een historie van een te eenzijdig focus op dopamine, de zwarte kern en de stoornis van het bewegen.

Net als in de 19^e eeuw, wordt de diagnose ziekte van Parkinson nog steeds gesteld aan de hand van enkele karakteristieke stoornissen van het bewegen. Allereerst de vertraging van de bewegingen, of zoals een kleindochter van een van mijn patiënten het omschreef “oma doet alles in slow motion”. Naast de traagheid is er een gebrek aan spontane bewegingen, beven van ledematen, stijfheid van spieren en een gestoorde balans. Deze stoornissen zijn indirect verantwoordelijk voor andere typische Parkinson-verschijnselen zoals een star gelaat, een zachte stem, een voorovergebogen houding en lopen met kleine pasjes. Eind jaren '50 van de vorige eeuw werd duidelijk dat deze stoornissen samenhangen met een tekort aan de stof dopamine in de hersenen. Dit tekort bleek veroorzaakt te worden door het afsterven van dopamine-cellen in een gebied aangeduid met de naam substantia nigra of zwarte kern. De Zweed Arvid Carlsson was degene die de stof dopamine ontdekte en daarmee de basis legde voor wat nog steeds de meest effectieve behandeling is.³ Voor dit werk heeft hij de Nobelprijs ontvangen.

Van bewegen onbeweeglijk tot onbewogen beweeglijk

Voortbouwend op het werk van Arvid Carlsson hebben anderen de behandeling met de stof levodopa ontwikkeld. Deze stof wordt in de hersenen omgezet in dopamine, zodat het tekort aan dopamine wordt aangevuld. Hiermee hebben neurologen een bijzonder effectieve therapie in handen om de stoornissen van het bewegen in belangrijke mate te verlichten. Helaas is de ziekte van Parkinson progressief en wordt het tekort aan dopamine met de jaren groter, zodat steeds hogere doseringen levodopa nodig zijn. Bovendien leidt langdurige behandeling met levodopa tot sterke fluctuaties in het effect van de medicijnen en tot zogenaamde dyskinesieën. Dat zijn overvloedige bewegingen die kunnen variëren

van een mild wiebelen tot wild zwaaiende bewegingen van ledematen of romp. Dyskinesieën vreten energie en veroorzaken vaak ernstig gewichtsverlies en vermoeidheid. Bovendien zijn ze erg zichtbaar en daardoor sociaal zeer invaliderend. Menige patiënt is vanwege zijn dyskinesieën aangezien voor een dronkaard.

Wanneer de fluctuaties en dyskinesieën niet langer door het slikken van medicijnen onder controle te krijgen zijn, is diepe hersenstimulatie een optie. Bij deze behandeling, die onder andere in het AMC wordt uitgevoerd, brengt een neurochirurg diep in de hersenen een elektrode aan. Deze elektrode wordt door middel van een pacemaker continu elektrisch gestimuleerd, waardoor een klein gebied in de hersenen tijdelijk wordt uitgeschakeld. Het resultaat is een sterke verbetering van de bewegingsstoornis. Een andere mogelijkheid is het continu onderhuids of via de darm toedienen van medicijnen via een pompje. Helaas komen niet alle patiënten voor deze behandelingen in aanmerking. Er is dan ook nog steeds behoefte aan nieuwe methoden om fluctuaties en dyskinesieën te behandelen. In samenwerking met Arvid Carlsson, inmiddels 89 jaar oud, doen wij in VU medisch centrum onderzoek naar stoffen die dyskinesieën verminderen zonder de bewegingsarmoede te versterken.

Uit het voorgaande is duidelijk dat de neuroloog beschikt over een behoorlijk therapeutisch arsenaal om bewegingsgerelateerde stoornissen bij de ziekte van Parkinson te verlichten. Er zijn echter ook veel symptomen die niet reageren op behandeling met levodopa of diepe hersenstimulatie. Allereerst het vallen, het blokkeren bij het lopen (“freezing”) en de afname van het stemvolume. Daarnaast ervaren Parkinson patiënten een scala aan niet-bewegingsgerelateerde of niet-motorische stoornissen die tot ernstige problemen en beperkingen leiden. Tenslotte is er nog steeds geen behandeling die het onderliggende ziekteproces afremt, ondanks vele jaren van onderzoek. Tegen de achtergrond van de kennis van vandaag bezien, misschien simpelweg omdat te lang alleen naar het dopamine systeem is gekeken.

Parkinson: meer dan een bewegingsstoornis

In de afgelopen tien jaar heeft een ingrijpende omwenteling plaatsgevonden in ons denken over de ziekte van Parkinson. In de huidige visie is het een ziekte die

gekenmerkt wordt door een wijdverspreide aantasting van de hersenen en een combinatie van de bekende bewegingsstoornis met vele niet-motorische symptomen. Deze verandering is zeker niet zonder slag of stoot tot stand gekomen. Nog tijdens het internationale Movement Disorders congres in Rome in 2004 werd het nieuwe concept door een van de belangrijkste opinieleiders in het veld ontvangen met de mededeling: “I don’t buy that”, vrij te vertalen als “Ik geloof er geen bal van”. Inmiddels is het concept breed geaccepteerd, ook door de betreffende opinieleider.

Aan de basis van de omwenteling in het denken over de ziekte van Parkinson liggen ontwikkelingen in de genetica. In 1997 werd een gen ontdekt dat een zeldzame erfelijke vorm van de ziekte van Parkinson veroorzaakt.⁴ Een afwijking in dit gen leidt tot een verandering van het eiwit alfa-synucleïne, dat daardoor gemakkelijk complexen vormt, zeg maar “klontert”, waardoor hersencellen uiteindelijk afsterven. Al snel werd duidelijk dat ophoping van dit eiwit ook een rol speelt bij het afsterven van hersencellen bij de niet-erfelijke vorm van de ziekte.⁵ De Duitse neuropatholoog Braak heeft daarom de ophopingen van het eiwit zichtbaar gemaakt in de hersenen van overleden Parkinson patiënten. De in 2003 gepubliceerde resultaten van dit monnikenwerk waren verbluffend.⁶ De uitbreiding van het ziekteproces bleek veel groter dan verwacht. Grote delen van de hersenen vertoonden ophopingen van alfa-synucleïne, ook in gebieden die niets met dopamine of met bewegen te maken hebben. Zelfs in het zenuwweefsel van de darmwand werden afwijkingen gevonden. Bovendien bleek het ziekteproces helemaal niet te beginnen in de substantia nigra, waar de dopamine cellen liggen, maar in de reukhersenen en het onderste deel van de hersenstam, waar gebieden liggen die een rol spelen bij slaap en de regulatie van blaas-, en darmfunctie.

Parkinson patiënten ervaren een scala aan klachten die niets met bewegen te maken hebben: slaapstoornissen, somberheid, angst, pijn, duizeligheid, incontinentie en geestelijke achteruitgang.⁷ Het optreden van al deze niet-motorische stoornissen bij de ziekte van Parkinson is goed te verklaren vanuit de uitgebreide aantasting van de hersenen zoals we die nu kennen uit het onderzoek van Braak. Het feit dat bij de ziekte van Parkinson ook niet-motorische stoornissen op kunnen treden was overigens al langer bekend, maar de werkelijke omvang van het probleem is lange tijd onderschat. Dankzij een sterk groeiend aantal publicaties over deze stoornissen weten we nu dat ze bij het

merendeel van de patiënten voorkomen en bovendien een sterkere invloed op de kwaliteit van leven hebben dan de stoornissen van het bewegen. Jammer genoeg worden de niet-motorisch stoornissen in de praktijk toch nog onvoldoende herkend. Bovendien zijn de behandelmogelijkheden zeer beperkt.⁸ De Parkinson-groep in VU medisch centrum richt zich daarom specifiek op deze niet-motorische stoornissen. In het vervolg van mijn rede zal ik enkele stoornissen de revue laten passeren en daarbij aangeven wat onze plannen zijn voor de komende jaren.

Bewogen levens

Psychiatrische stoornissen vormen een belangrijke groep niet-motorische stoornissen bij de ziekte van Parkinson.⁹ Zo lijdt ongeveer 40% van de patiënten onder een depressie. Het betreft vooral jongere patiënten, die hierdoor een belangrijk verlies van kwaliteit van leven ervaren. De huidige behandelingsmogelijkheden van een depressie zijn helaas gering en bovendien slechts matig wetenschappelijk onderbouwd. Een interessante nieuwe mogelijkheid is behandeling met licht. Het is verheugend dat Odile van den Heuvel en Ysbrand van de Werf zeer binnenkort starten met een groot onderzoeksproject waarin het effect van lichttherapie op depressie bij de ziekte van Parkinson zal worden onderzocht.

Het dopamine-systeem is niet alleen betrokken bij het uitvoeren van bewegingen, maar speelt ook een stimulerende rol bij gedrag gericht op beloning of bevrediging. Behandeling met medicijnen die het dopamine-systeem stimuleren kan dan ook leiden tot verslavingsgedrag. Het verslavingsgedrag heeft interessante seksespecifieke kenmerken: bij vrouwelijke patiënten is vaak sprake van vraatzucht of overmatig kopen, terwijl mannen meer gaan voor gokken of seks. De gevolgen van deze zogenaamde impulsregulatiestoornissen kunnen desastreus zijn. Sommige patiënten maken gigantische schulden of brengen onherstelbare schade toe aan de relatie met hun partner. Stelt u zich eens voor dat uw partner meermalen per dag behoefte heeft aan seks of uren doorbrengt met het bezoeken van pornosites. In een latere fase van de ziekte komt het verschijnsel “punding” voor. Dit is het urenlang doelloos herhalen van handelingen, zoals het uit elkaar halen en in elkaar zetten van apparaten of het

rubriceren van steeds dezelfde verzameling CD's. Tenslotte komt verslaving aan de gebruikte medicijnen voor, waarbij veel meer pillen geslikt worden dan eigenlijk noodzakelijk is. In de komende jaren zullen we proberen de onderliggende mechanismen van deze stoornissen te ontrafelen en een betere behandeling te ontwikkelen.

Meer dan de helft van de patiënten met de ziekte van Parkinson krijgt last van waanideeën of hallucinaties. Het af en toe zien van een reeds overleden huisdier is natuurlijk geen groot probleem, maar wanneer bedreigende beelden die met dood en achtervolging te maken hebben optreden wordt dat anders. Deze kunnen leiden tot grote angst en achterdocht jegens de omgeving, soms zelfs zo erg dat patiënten hun eigen partner opsluiten. De waanideeën en hallucinaties zijn lange tijd toegeschreven aan het dopamine systeem. Inmiddels is duidelijk dat ook andere delen van de hersenen hierbij betrokken zijn. Mijn collega neuroloog Elisabeth Foncke doet onderzoek naar de rol van het cholinerge systeem en de mogelijkheid om door middel van een op dit systeem gerichte behandeling de overgang van milde naar ernstige hallucinaties te voorkomen.

Dames en heren, u begrijpt inmiddels dat de neuropsychiatrische stoornissen behoren tot de meest belastende niet-motorische stoornissen. Daar moet echt meer aandacht voor komen. Het is dan ook verheugend dat de Raad van Bestuur van VU medisch centrum haar steun heeft gegeven aan de oprichting van het Centrum voor Neuropsychiatrie bij Parkinson, waarin de afdelingen psychiatrie en neurologie nauw samenwerken. Dat is niet altijd eenvoudig in het traditionele spanningsveld tussen deze beide specialismen, waarbij de neiging bestaat om op elkaars stoel te gaan zitten. In de afgelopen jaren hebben wij ervaren dat het beter is om naast elkaar plaats te nemen en samen de optimale keuze in de behandeling te maken.

Slow motion in de hersenen

Naast de neuropsychiatrische stoornissen komen milde stoornissen van denken en geheugen, zogenaamde cognitieve stoornissen, vaak voor.¹⁰ Hierbij gaat het om traagheid in denken, niet goed kunnen plannen, snel het overzicht verliezen, slecht ruimtelijk inzicht en een minder goed werkgeheugen. Een aanzienlijk deel van de patiënten ontwikkelt een Parkinson-dementie.¹¹ Op dit moment kunnen

we deze vorm van dementie niet of nauwelijks behandelen. Het is daarom essentieel om te weten hoe een Parkinson-dementie precies ontstaat. Magnetoencefalografie is een techniek waarmee hersenactiviteit nauwkeurig gemeten kan worden aan de hand van magnetische velden die door de werking van de hersenen worden opgewekt. In VU medisch centrum hebben wij met behulp van deze techniek, en dankzij financiering van de Stichting Internationaal Parkinson Fonds en de Parkinson Vereniging, aan kunnen tonen dat er bij de ziekte van Parkinson sprake is van een vertraging van hersenactiviteit die samenhangt met de geestelijke achteruitgang.^{12,13} Daarnaast is er een verstoring van de netwerken van verbindingen tussen de verschillende hersengebieden.^{14,15} De komende jaren zal uit het promotie-onderzoek van Kim Olde Dubbelink duidelijk worden of deze veranderingen gebruikt kunnen worden als voorspeller van een dementie en een aanknopingspunt kunnen vormen voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. De techniek van de magnetoencefalografie wordt ook gebruikt in een samenwerking met Gert Kwakkel en Andreas Daffertshofer om de gunstige effecten van uitwendige prikkels op de bewegingsstoornis te onderzoeken.

Onbewogen beelden

Voor een goed begrip van de cognitieve en neuropsychiatrische stoornissen zullen we ook meer moeten weten van de relatie tussen de door Braak beschreven afwijkingen in de hersenen en de klinische verschijnselen tijdens het leven. Dit is alleen mogelijk wanneer we de beschikking hebben over hersenmateriaal van patiënten bij wie tijdens het leven het functioneren systematisch in kaart is gebracht. Samen met Wilma van de Berg en Annemieke Rozemuller zullen we de komende jaren werken aan het beschikbaar komen van beter gekarakteriseerd hersenweefsel. Idealiter zou het ook mogelijk moeten zijn de afwijkingen die na het overlijden in de hersenen worden waargenomen tijdens het leven zichtbaar te maken. Een veelbelovende mogelijkheid is de post-mortem MRI scanning. Hierbij wordt hetzelfde hersenweefsel na het overlijden eerst gescand en daarna microscopisch onderzocht. Deze techniek is ontwikkeld door Jeroen Geurts en met succes toegepast bij multipale sclerose en de ziekte

van Alzheimer. De komende jaren zullen we post-mortem MRI scanning ook gaan toepassen bij de ziekte van Parkinson.

Voordat het bewegen stopt

Zoals te verwachten vanuit het werk van Braak, kunnen sommige niet-motorische stoornissen zelfs voorafgaan aan de stoornissen van het bewegen. Een daarvan is de zogenaamde REM slaap gedragsstoornis. Onder normale omstandigheden worden tijdens de REM slaap, de slaafase waarin wij dromen, de bewegingen van ons lichaam onderdrukt, zelfs tijdens onze wildste dromen. Er is dan sprake van een toestand van bewogen niet-bewegen. Bij een REM slaap gedragsstoornis is de onderdrukking van de bewegingen in de REM slaap verstoord en worden dromen letterlijk uitgeleefd. Dromen waarbij iemand achtervolgd of aangevallen wordt kunnen dan leiden tot een gevecht waarbij de bedpartner of de patiënt zelf letsel oplopen. Een dergelijke REM slaap gedragsstoornis kan jarenlang voorafgaan aan het stellen van de diagnose ziekte van Parkinson.¹⁶

Een ander vroeg optredend symptoom van de ziekte is een afname van het reukvermogen. Zonder de huidige kennis van de neuropathologie was dit wel de minst verwachte stoornis bij deze aandoening. Het heeft dan ook tot 1975 geduurd voordat de afname van het reukvermogen bij de ziekte van Parkinson voor het eerst in de literatuur werd beschreven.¹⁷ Inmiddels weten we dat een reukstoornis bij Parkinson patiënten zelfs vaker voorkomt dan het bekende beven. In de afgelopen jaren is vanuit het VU medisch centrum een belangrijke bijdrage aan de kennis op dit gebied geleverd. Zo hebben wij in een door ZonMw gefinancierd onderzoek, samen met Jan Booij van de nucleaire geneeskunde in het AMC, als eerste kunnen aantonen dat bij de ziekte van Parkinson een afname van het reukvermogen vooraf kan gaan aan de stoornis van het bewegen en bij eerstegraads familieleden van patiënten een risicofactor vormt voor het zelf ook ontwikkelen van de ziekte.^{18,19}

Vroeg optredende symptomen van de ziekte van Parkinson, zoals een afname van het reukvermogen, zullen in de toekomst een grote rol gaan spelen wanneer er een methode gevonden wordt om het ziekteproces af te remmen. Een vroege diagnose maakt dan een vroegtijdige behandeling mogelijk. De komende jaren

hoop ik samen met Dorly Deeg, coördinator van het LASA cohort, onderzoek te gaan doen naar de voorspellende waarde van combinaties van risicofactoren.

(St)remmende eiwitten

Een belangrijke uitdaging voor de komende jaren is de ontwikkeling van een behandeling die het ziekteproces van de ziekte van Parkinson kan vertragen. De onderzoeksgroep van Peter Heutink heeft hier een belangrijke bijdrage aan geleverd door de ontdekking van nieuwe genen voor erfelijke en niet-erfelijke vormen van de ziekte.^{20,21} Veel van de tot dusverre ontdekte genen wijzen op een stoornis in de verwerking en afbraak van abnormale eiwitten als belangrijke oorzakelijke factor in het ziekteproces. Langs verschillende wegen wordt nu gezocht naar mogelijkheden om het ziekteproces af te remmen. De onderzoeksgroepen van Peter Heutink en Guus Smit volgen een benadering waarbij in geautomatiseerde celkweken en diermodellen grote aantallen processen worden bekeken die als aangrijpingspunt zouden kunnen dienen voor nieuwe geneesmiddelen. De groep van Benjamin Drukarch onderzoekt specifiek de rol van eiwitstress en ontstekingsmechanismen. Eiwitten zouden ook een rol kunnen spelen bij het volgen van het ziekteproces in de tijd omdat ze gemeten kunnen worden in het hersenvocht. Tot dusverre is er nog geen eiwit gevonden dat een betrouwbare afspiegeling vormt van het ziekteproces. Promovenda Karin van Dijk zoekt daarom in hersenweefsel en hersenvocht van patiënten naar nieuwe eiwitten, die deze rol van biomarker wel zouden kunnen vervullen.

Dames en heren, ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat de ziekte van Parkinson veel meer is dan een bewegingsstoornis. De wijdverspreide aantasting van de hersenen door de ophoping van abnormale eiwitten leidt tot ontluisterende stoornissen in het functioneren van lichaam en geest. Dit veranderde inzicht biedt ongekende perspectieven voor een beter begrip van de onderliggende ziektemechanismen en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor deze diep in het leven van mensen ingrijpende aandoening. De campus van de Vrije Universiteit vormt bij uitstek de plaats om dit onderzoek met succes uit te voeren dankzij de aanwezigheid van de onderzoeksinstituten Neuroscience Campus Amsterdam en MOVE, en de groeiende samenwerking

met GGZ InGeest. Het ideaalbeeld van Arjen Brussaard, directeur van Neuroscience Campus Amsterdam, om medisch specialisten en basaal onderzoekers op een en dezelfde campus nauw samen te laten werken blijkt een uitstekende voedingsbodem voor kennisuitwisseling en translationeel onderzoek.

In de veranderende gezondheidszorg van vandaag wordt van de universitaire medische centra in toenemende mate concentratie op de academische functie gevraagd. De alliantie met het AMC biedt in deze voor het aandachtsgebied neurologische bewegingsstoornissen nieuwe mogelijkheden. Ook in het AMC is dit aandachtsgebied namelijk al jaren een belangrijk speerpunt. Aangezien de beschikbare expertise in VUmc en AMC op gebied van zowel zorg als onderzoek grotendeels complementair is, ligt de vorming van een gezamenlijk academisch expertisecentrum voor de hand. Hier kan topreferente, multidisciplinaire zorg hand in hand gaan met grensverleggend onderzoek en een breed palet aan opleidings- en onderwijsmogelijkheden.

Bewogen beelden

Dames en heren neurologen in opleiding, binnen de neurologische bewegingsstoornissen speelt het systematisch observeren een belangrijke rol. Vaak kan op grond van alleen het kijken naar de bewegingen van een patiënt al een diagnose worden gesteld. Er wordt daarom veel gebruik gemaakt van video-opnames. Onze video-besprekingen worden gekenmerkt door soms verhitte discussies over voor een buitenstaander schijnbaar triviale verschillen: zien we hier een myoclonie dystonie of een dystone myoclonus? Er heerst een ware video-cultuur, waarbij zelfs een internationale olympiade in het leven is geroepen om elkaar te overtreffen in diagnostisch kunnen. Hoe belangrijk ook vanuit diagnostisch oogpunt, het bekijken van een video-opname van een patiënt benadrukt het kijken naar ziekte vanuit het perspectief van de dokter. Echter, juist bij aandoeningen die zowel lichaam als geest betreffen, moeten we niet vergeten ook zonder camera's het gesprek met de patiënt aan te gaan over onderwerpen waarover zij moeilijk durven spreken, maar die een enorme impact op hun leven hebben. Verlies het perspectief van de patiënt nooit uit het oog.

Dames en heren studenten, met veel plezier neem ik deze gelegenheid te baat om het woord ook tot u te richten. U hebt gekozen voor een veelzijdig en

uitdagend, maar ook veeleisend beroep. Als neuroloog hoop ik u vooral te leren observeren, luisteren en systematisch te redeneren zodat u straks een juiste diagnose weet te stellen. In de neurologie zult u regelmatig geconfronteerd worden met de grenzen van onze mogelijkheden. Velen van u vinden de neurologie daarom een triest vak. Paradoxaal genoeg zult u, net als ik jaren geleden, merken dat u als arts juist van grote betekenis kunt zijn voor mensen die u niet kunt genezen. In de huidige tijd is veel informatie letterlijk onder handbereik en duiken dagelijks nieuwe “apps” op die uw handelen nog efficiënter maken. Het contact met patiënten zal steeds meer via webcams en beeldschermen gaan verlopen. Deze ontwikkeling heeft grote voordelen, maar ook een belangrijk nadeel: het verlies van het directe contact met de patiënt. Vergeet bij alle digitale geweld nooit het belang van het bewogen bewegen van de arts: het maken van een goed oogcontact, een hand op een schouder of een troostend woord. “Medicina misericordiae ministra”, de geneeskunst als de dienaar van de barmhartigheid, is niet voor niets al jaren het motto van VU medisch centrum.

Dankwoord

Nu ik aan het einde van mijn rede gekomen ben, wil ik allereerst u, geachte toehoorders, danken voor uw belangstelling en aanwezigheid, en in het bijzonder voor het langdurig onderdrukken van uw natuurlijke drang om te bewegen.

Het bestuur van de Vereniging VU-Windesheim, het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum dank ik voor mijn benoeming en het in mij gestelde vertrouwen. Ik hoop op een plezierige samenwerking bij het verder uitbouwen van het aandachtsgebied.

Hooggeleerde Heimans, beste Jan. Het laatste deel van mijn opleiding ben jij mijn opleider geweest, en tot vorig jaar ons afdelingshoofd. Jouw respectvolle bejegening en persoonlijke aandacht voor alle medewerkers zijn een voorbeeld van dienend leiderschap. Ik wil je nadrukkelijk danken voor je steun in de afgelopen jaren.

Hooggeleerde Polman, beste Chris. Jij hebt een jaar geleden het roer van de afdeling overgenomen in een moeilijke tijd. Dankzij jouw scherpe inzicht en

gevoel voor de essentie zul je ons ongetwijfeld door alle moeilijkheden heen weten te loodsen.

Hooggeleerde Stam, beste Kees. Zonder jouw komst naar het VU medisch centrum zou het MEG onderzoek nooit uitgegroeid zijn tot wat het nu is. Jouw enorme kennis en sterke gedrevenheid zijn een inspiratiebron voor velen, ook voor mij.

Hooggeleerde Koetsier, beste Johan, en hooggeleerde Jonkman, beste Joost. Dank voor jullie beider bijdrage aan mijn opleiding tot neuroloog.

Hooggeleerde Wolters, beste Erik. Jouw bewogenheid met patiënten is altijd groot geweest, evenals je beweeglijkheid en aanstekelijk enthousiasme als docent. Daar heb ik veel van geleerd.

Collega neurologen van het VU medisch centrum, jullie wil ik danken voor jullie collegialiteit. Het combineren van de veelheid van taken als academisch medisch specialist is alleen mogelijk wanneer er goed en flexibel wordt samengewerkt.

Zeer geleerde Foncke, beste Elisabeth, hoezeer onze aanpak en stijl ook mogen verschillen, onze doelen komen overeen. Samen kunnen we veel bereiken voor patiënten met Parkinson en andere neurologische bewegingsstoornissen. Ik waardeer je inzet zeer.

Hooggeleerde Lohman, beste Ton. Jij bent uiteindelijk degene waarmee het allemaal begon, jaren geleden toen ik bij je aanklopte om een scriptie te schrijven. De pons bleek voor mij de brug naar het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Ik hoop dat ik nog lang op die brug kan blijven lopen.

Hooggeleerde Groenewegen, beste Henk. Al jaren werken wij op een uiterst prettige manier samen. Jouw h-index is een van de hoogste van dit instituut, maar wanneer er voor bescheidenheid een index bestond, zou die nog veel hoger zijn.

Zeer geleerde Van den Heuvel, beste Odile. Vrijwel dagelijks spreken, mailen of sms'en wij elkaar over zorg- of onderzoeksgerelateerde zaken. In de afgelopen jaren ben je een van mijn beste 'sparring partners' geworden. Ik hoop dat dit nog lang zo zal blijven.

Parkinson onderzoekers van alle niveaus van geleerdheid, jullie vormen een groep vogels van diverse pluimage. Deze diversiteit is tegelijk ook onze kracht. Ik hoop samen met jullie het Parkinson onderzoek op deze campus verder uit te bouwen.

Leden van het multidisciplinaire Parkinson-team, ik wil jullie graag bedanken voor jullie grote inzet voor het verbeteren van de zorg voor onze patiënten. Zonder jullie bewogen beweging zou het er voor hen heel anders uitzien. Loes en Gill, een speciaal woord van dank in dit verband voor jullie.

Medewerkers van de afdeling neurologie, jullie wil ik bedanken voor het geduld en de vriendelijkheid waarmee jullie onze patiënten steeds weer tegemoet treden.

Assistenten in opleiding tot neuroloog, de belangrijkste competentie in het nieuwe opleiden lijkt wel die van administrateur te zijn. Laten we samen bouwen aan een stimulerend en veilig opleidingsklimaat, waarin het accent ligt op de inhoud en jullie ontwikkeling tot zelfbewuste en bewogen neurologen.

Lieve ouders, dat jullie deze dag beide in goede gezondheid kunnen meemaken stemt mij bijzonder gelukkig. Dank voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde.

Lieve Stijn en lieve Hanne, wat ben ik trots op jullie! Ik geniet van jullie groei en ontwikkeling. De komende tijd hoop ik vaker samen met jullie in beweging te zijn, want dat is voor mij bewogen bewegen.

Liefste Helma, een leven met een vrouw zoals jij aan mijn zij, dat is puur geluk. Jij bent wie mij beweegt.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. De Lau LML, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525-535.
2. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
3. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957; 180: 1200.
4. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-2047.
5. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-840.
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
7. Olanow CW, Stocchi F, Lang AE. *Parkinson's disease: Non-motor and non-dopaminergic features*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011.
8. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner E-M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (Suppl): S42-S80.
9. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011; 26: 1022-1031.
10. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009; 72: 1121-1126.
11. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-392.
12. Stoffers D, Bosboom JLW, Deijen JB, Wolters EC, Berendse HW, Stam CJ. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain* 2007; 130: 1847-1860.

13. Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, Berendse HW. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 2012; in press.
14. Stoffers D, Bosboom JLW, Deijen JB, Wolters ECh, Stam CJ, Berendse HW. Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *Neuroimage* 2008; 41: 212-222.
15. Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters ECh, Stam CJ, Berendse HW. MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia. *J Neural Transm* 2009; 116: 193-202.
16. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296-1300.
17. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1975; 28: 493-497.
18. Berendse HW, Booij J, Francot CMJE, Bergmans PLM, Hijman R, Stoof JC, Wolters ECh. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001; 50: 34-41.
19. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-181.
20. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joesse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299: 256-259.
21. International Parkinson Disease Genomics Consortium. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet* 2011; 377: 641-649.