

# Met angst en beven

## Citation for published version (APA):

Leentjens, A. F. G. (2022). *Met angst en beven*. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/spe.20221021a1>

## Document status and date:

Published: 21/10/2022

## DOI:

[10.26481/spe.20221021a1](https://doi.org/10.26481/spe.20221021a1)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



**dr. A.F.G. Leentjens**

Faculty of Health, Medicine and Life  
Sciences

**Met angst en beven**

Hooggeleerde mevrouw de rector,  
Hooggeacht en zeergeleerd lid van de Raad van Bestuur,  
Hooggeleerde leden van de corona,  
Gewaardeerde collega's,  
Beste familie en vrienden,  
Lieve Linda, Jeroen en Eva,

*'Met angst en beven'*,

Zo stelde ik mij meer dan twee-en-een-half jaar geleden voor dat ik mijn inaugurale rede, op 27 maart 2020, zou beginnen. Eén week voor die datum werd de eerste coronalockdown afgekondigd en moest alles geannuleerd worden. Het was het begin van een periode die velen van u misschien met 'angst en beven' beleefd zullen hebben. Op die manier had ik de titel van mijn rede natuurlijk niet bedoeld. En hoewel ik niet kan ontkennen dat die titel ook een beetje van toepassing is op de gemoedstoestand waarmee ik op dit moment voor u sta, slaat *'angst en beven'* wel degelijk op mijn leeropdracht. Ik ben blij dat ik mijn rede zolang na dato alsnog mag houden en we dit moment straks samen kunnen vieren.

*Inleiding*

Ik wil beginnen met een ziektegeschiedenis van iemand die u allemaal kent. Al op 29-jarige leeftijd kreeg de acteur Michael J. Fox, bekend van de televisieserie 'Family ties' en van de 'Back to the future' films, de diagnose 'ziekte van Parkinson'. De ziekte begon met het beven van zijn linker pink, en dat beven breidde zich langzaam uit naar de rest van zijn lichaam. In het filmcircuit stond hij bekend als angstig, onrustig en nerveus. Het was bekend dat hij leed aan podiumangst, ofwel plankenkoorts. De angst voor het acteren kon hij onder controle houden door vóór de opnames enkele glazen alcohol te drinken. In de aanloop tot zijn diagnose maakte hij een periode door waarbij hij bang was een hersentumor of een andere levensbedreigende ziekte te hebben. Nadat de diagnose gesteld was, beving hem opnieuw een angst, namelijk dat de nieuw gediagnosticeerde ziekte zichtbaar zou

zijn voor zijn omgeving en zijn acteercarrière zou kunnen schaden (Fox 2002). In psychiatrische termen zou gesproken kunnen worden van symptomen van hypochondrie, gegeneraliseerde angst, en sociale fobie. 'Angst en beven' dus.

Nadat de diagnose gesteld was probeerde hij krampachtig zijn symptomen verborgen te houden door meer alcohol te drinken en door vaak een hogere dan de voorgeschreven dosis levodopa, een medicijn tegen de ziekte van Parkinson, in te nemen. Toen zijn alcoholgebruik uit de hand liep en een probleem voor zijn relatie werd is hij radicaal gestopt met drinken. Tot zijn verbazing ontdekte hij dat zijn podiumangst over was. Hij merkte dat hij zich rustiger en meer gelaten voelde dan voorheen. Hij zag dat als een positief iets, omdat de traagheid en aarzeling die door de ziekte veroorzaakt werden, hem de gelegenheid gaf om in acteursituaties niet meer impulsief te reageren, maar even pas op de plaats te maken en opnieuw in zijn karakter te komen vóórdat hij reageerde op zijn tegenspeler. Daardoor zouden volgens hem zijn acteerprestaties juist verbeterd zijn (Lewis 2013). In psychiatrische termen zou hier gesproken kunnen worden van een persoonlijkheidsverandering als gevolg van de ziekte van Parkinson

Het verhaal van Michael J Fox, met zijn angstklachten en persoonlijkheidsverandering is, zoals we zullen zien, geen uitzondering. Wat het bijzonder maakt is dat zijn optimistische grondhouding hem laat focussen op de positieve aspecten van zijn ziekte, die hij heel mooi beschrijft in zijn autobiografie 'Lucky man' uit 2002 (Fox 2002). Ook later toen, ondanks een thalamotomie - een hersenoperatie -, het beven en de onwillekeurige bewegingen toenamen en hem het acteren onmogelijk maakte, ging hij nieuwe uitdagingen aan. Hij richtte de Michael J. Fox Foundation op, die uitgegroeid is tot de grootste private subsidiegever voor onderzoek naar de ziekte van Parkinson in de wereld, en waarvan ook ik enkele subsidies heb mogen ontvangen (Fox 2009).

Die openheid en positieve benadering kenmerkt ook hoe veel andere patiënten met de ziekte van Parkinson omgaan met hun ziekte. Er is in Nederland een actieve patiëntenvereniging die met hun wetenschappelijke adviesraad actief bijdraagt aan onderzoek en deelname hieraan onder haar leden aanmoedigt. Ook de bereidheid

van bekende Nederlanders om over hun ziekte in de openbaarheid te treden is opvallend. Denk bijvoorbeeld aan Jerney Kaagman, voormalig zangeres van de band Earth and Fire, die zich nu als ambassadeur voor de Parkinsonvereniging inzet, en aan Rob de Nijs die in de media ook openhartig vertelt over zijn ziekte van Parkinson en ook over de stemmingsklachten die bij hem daarmee gepaard gaan.

Ik wil u vandaag meenemen in het fascinerende onderwerp dat 'bewegingsstoornissen' genoemd wordt en aantonen dat het bij deze ziekten zeer zeker *niet* alleen gaat om een stoornis van de beweging, maar ook om een stoornis van de psychische functies. Ik wil ingaan op de manier waarop psychische symptomen en bewegingssymptomen met elkaar samenhangen en elkaar wederzijds beïnvloeden. Tenslotte wil ik u informeren over de ontwikkelingen op het terrein van wetenschappelijk onderzoek en patiëntenzorg zoals die binnen het MUMC+ plaatsvinden. Ik zal daarbij de ziekte van Parkinson als voorbeeld nemen, maar wat ik u ga vertellen gaat evenzeer op voor andere bewegingsstoornissen, zoals de ziekte van Huntington.

### *Historie en veranderende opvattingen*

Onze opvattingen over de ziekte van Parkinson zijn in de loop van de tijd een aantal malen veranderd en kunnen globaal in drie fasen ingedeeld worden. De eerste fase begon ruim twee eeuwen geleden, in 1817, toen James Parkinson, een Londense huisarts, de ziekte voor het eerst beschreef. In een essay beschreef hij de symptomen - en het beloop daarvan - bij zes patiënten. Hij noemde de ziekte de 'trilverlamming', ofwel, in het Latijn zoals het destijds gebruikelijk, was 'paralysis agitans' (Parkinson 1817). Als de belangrijkste symptomen zag hij het onwillekeurige beven van het lichaam, met name als dat in rust was, samen met krachtsverlies, en een voorovergebogen houding, die ook een veranderde looppatroon tot gevolg had. Enkele andere kernsymptomen, waaronder ook psychiatrische symptomen, werden door hem niet beschreven, en in de definitie die hij voor de aandoening formuleerde voegde hij zelfs expliciet toe dat de stemming en het geheugen van patiënten niet aangetast zijn (Parkinson 1817). Parkinson baseerde zijn beschrijving uitsluitend op het verhaal van de patiënt en zijn observatie. In zijn tijd bestond het neurologisch

lichamelijk onderzoek, zoals we dat tegenwoordig kennen, nog niet, en het was ook niet gebruikelijk dat de arts een patiënt aanraakte. Om die reden kon hij bijvoorbeeld spierstijfheid niet worden waargenomen en werd de verminderde beweeglijkheid ten onrechte als verlamming aangezien (Hurwitz 2014; Keppel Hesselink 1991).

Ondanks deze omissies maakte de mate van detail van de beschrijving van de symptomen, maar zeker ook de mate van aandacht voor het patiëntperspectief, wat in die tijd uitzonderlijk was, de publicatie exemplarisch en ze werd in korte tijd een klassieke tekst, die nog steeds gelezen wordt.

Ruim 60 jaar na het verschijnen van de monografie van James Parkinson gaf de Parijse neuroloog Jean-Marie Charcot opdracht tot vertaling van de tekst in het Frans. Dit was het begin van de tweede fase. Een verdienste van Charcot, en van enkele tijdgenoten onder wie Claveleira, is dat zij de bewegingssymptomen van de ziekte in meer detail en beter onderbouwd beschreven hebben. Dat werd mede mogelijk doordat het neurologisch onderzoek in zwang kwam. Charcot en Claveleira beschreven het maskergelaat, de spierstijfheid, de bewegingsonrust, en de verkrampingen ofwel contracturen van handen en voeten die destijds vaker voorkwamen. Omdat Charcot vaststelde dat er geen sprake was van krachtsverlies, vond hij de term 'trilverlamming' niet passend en stelde hij voor om te spreken van de 'ziekte van Parkinson' (Keppel Hesselink 1991).

Ondanks die betere beschrijving van de bewegingssymptomen duurde het nog lange tijd voordat er aandacht kwam voor de psychiatrische en cognitieve symptomen van deze ziekte. Die aandacht markeert het begin van de derde fase, namelijk die waarbij de ziekte niet alleen als motorische of neurologische aandoening gezien werd, maar als neuropsychiatrische aandoening. Het is pas sinds de jaren 90 van de vorige eeuw dat er langzaam meer aandacht gekomen is voor de zogenaamde 'niet-motorische' symptomen, waaronder psychiatrische symptomen zoals angstklachten, depressieve klachten, hallucinaties en geheugenklachten; klachten die tegenwoordig als integraal symptoom van de ziekte van Parkinson gezien worden en waarover ik zo dadelijk meer zal vertellen.

## *Epidemiologie*

De ziekte van Parkinson is een neurodegeneratieve aandoening, dat wil zeggen: een ziekte waarbij er hersencellen afsterven. Het is de op één na meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening na de ziekte van Alzheimer. En daar waar het aantal nieuwe gevallen van dementie proportioneel lijkt af te nemen (Wu et al. 2017) zijn er aanwijzingen dat het aantal nieuwe patiënten met de ziekte van Parkinson juist toeneemt, en in de komende 20 jaar mogelijk zal verdubbelen (Dorsey et al. 2018).

Er zijn in Nederland naar schatting tussen de 40.000 en 60.000 parkinsonpatiënten. Een groot deel van deze patiënten maakt in het beloop van hun ziekte, of soms ook al daarvoor, een angststoornis of depressie door. Vanaf de jaren '80 van de vorige eeuw was de aandacht aanvankelijk vooral gericht op depressieve klachten. Jennifer Reijnders, psycholoog en voormalig promovenda, toonde aan dat op elk willekeurig moment ongeveer 1 op de 6 patiënten met de ziekte van Parkinson een depressie heeft (Reijnders et al. 2008). De relatie tussen de ziekte van Parkinson en depressieve klachten werkt overigens naar twee kanten. Niet alleen vormt de ziekte van Parkinson een risico voor het krijgen van een depressie, maar als onderdeel van mijn eigen promotie kon ik aantonen dat het doormaken van een depressie de kans op een *latere* diagnose van de ziekte van Parkinson, gemiddeld met een factor 2.5 deed toenemen (Leentjens et al. 2003). Pas veel recenter is er meer aandacht voor de rol van angstklachten gekomen. Die latere aandacht is vreemd, omdat angstklachten bij parkinsonpatiënten ten eerste vaker voorkomen dan depressieve klachten, en ten tweede een grotere invloed hebben op de bewegingssymptomen dan depressieve klachten. Uit een survey blijkt dat angst door patiënten met de ziekte van Parkinson als een van de meest belastende symptomen ervaren wordt (Pontone et al. 2019). Martijn Broen, neuroloog, liet als onderdeel van zijn promotie zien dat 1 op de 3 parkinsonpatiënten een angststoornis heeft (Broen et al. 2016a). Ook voor angstklachten werkt die relatie naar twee kanten waarbij het doormaken van een angststoornis de kans op een latere diagnose van de ziekte van Parkinson doet toenemen (Shiba et al. 2000).

Naast angst en depressieve klachten krijgt meer dan de helft van alle patiënten last van hallucinaties, vaak als bijwerking van parkinsonmedicijnen, hoewel hallucinaties ook in oudere teksten al beschreven werden, nog voordat er medicijnen voor deze ziekte beschikbaar waren (Leentjens 2012). Een grote meerderheid patiënten krijgen daarnaast ook last van geheugenklachten en uiteindelijk een dementie.

Parkinsondementie is de op twee na meest voorkomende oorzaak van dementie, na de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie (Leentjens 2012).

En om het nog complexer te maken: veel parkinsonpatiënten krijgen als complicatie van het gebruik van levodopa na verloop van tijd schommelingen in de ernst van zowel bewegingssymptomen als psychiatrische symptomen. Deze zogenaamde 'on'/off fluctuaties treden aanvankelijk op als de parkinsonmedicijnen uitwerken, maar worden later onvoorspelbaar waardoor ze erg invaliderend kunnen zijn omdat patiënten tijdens de 'off' fasen vaak 'bevroren zijn' en niets kunnen doen.

Dat alles maakt van de ziekte van Parkinson niet een neurologische, maar een neuropsychiatrische aandoening. Met die boodschap kon je 20 jaar geleden nog een statement maken, zoals u hier ziet aan de hand van een publicatie uit 2003 in een vooraanstaand neurologisch tijdschrift (Agid et al. 2003). Tegenwoordig is het belang van psychische klachten bij het overgrote deel van behandelaren weliswaar bekend, maar toch schiet in de praktijk het herkennen en behandelen van deze klachten nog steeds vaak tekort. Dat onderstreept het belang van periodieke screening op deze klachten en het belang van een multidisciplinair behandelteam, een team dat dus uit verschillende specialisten bestaat, zoals ook aanbevolen wordt door internationale experts en opgenomen is in de meest recente richtlijn voor behandeling van de ziekte van Parkinson (Weintraub et al. 2022, Pontone et al. 2019, Richtlijndatabase 2020).

### *Holistische benadering*

Een belangrijk deel van ons onderzoek is gericht op de vraag *waarom* psychiatrische symptomen zo vaak voorkomen bij de ziekte van Parkinson en hoe de psychiatrische en bewegingssymptomen bij deze ziekte zich tot elkaar verhouden en elkaar beïnvloeden.



De verklaring die meestal gegeven wordt is dat de biologische veranderingen in de hersenen van patiënten met de ziekte van Parkinson zelf, het afsterven van cellen in bepaalde hersendelen, tot deze klachten leidt. Echter, die hypothese verklaart niet waarom maar een minderheid van de parkinsonpatiënten last krijgt van angstklachten of depressieve klachten, terwijl dit ziekteproces in principe bij elke parkinsonpatiënt speelt. De enige logische verklaring daarvoor is dat ook andere factoren dan de biologische veranderingen een rol spelen (Leentjens et al. 2015).

We weten dat angst en depressie het resultaat zijn van een complexe wisselwerking tussen allerlei risicofactoren en beschermende factoren. Daarbij spelen bij zowel factoren een rol die gerelateerd zijn aan de ziekte van Parkinson, zoals ziekteduur, ernst van de bewegingssymptomen, het gebruik van parkinsonmedicijnen, alsook factoren die *niet* aan deze ziekte gerelateerd zijn zoals bijkomende ziekten, medicijngebruik voor andere aandoeningen, erfelijke factoren, persoonlijkheidsfactoren, coping stijl – ofwel de manier waarop mensen met stress omgaan -, ingrijpende levensgebeurtenissen, relationele factoren, sociale omstandigheden, enzovoort (Leentjens et al. 2015).

Met eigen onderzoek konden wij aantonen dat algemene risicofactoren, dus die welke niet gerelateerd zijn aan de ziekte van Parkinson, bij het ontstaan van depressies een tweemaal zo belangrijke rol spelen als factoren die wel aan de ziekte van Parkinson gerelateerd zijn (Leentjens et al. 2013). Bij angstklachten bleek dat algemene risicofactoren zelfs een *driemaal* grotere invloed hebben dan risicofactoren die geassocieerd zijn met de ziekte van Parkinson (Broen et al. 2016b). Met andere woorden: het zijn juist *die* parkinsonpatiënten die depressief of angstig worden die ook al andere risicofactoren daarvoor hebben.

Hoewel u en ik weten dat factoren in de persoonlijke levenssfeer heel belangrijk bij het ontstaan van depressieve klachten, is er op dit terrein vrijwel geen onderzoek gedaan (Leentjens 2015). Een enkel onderzoek uit 2003 laat zien dat de kans op een depressie na het doormaken van een negatieve levensgebeurtenis, zoals een het verlies van een dierbare of een echtscheiding, bij parkinsonpatiënten meer dan twee maal groter is dan wanneer niet-patiënten een zelfde gebeurtenis meemaken (Rod et al. 2013).

Ik wil u een andere ziektegeschiedenis vertellen van iemand die u waarschijnlijk niet kent. Cecil Todes was een Engelse psychiater die op 39 jarige leeftijd de diagnose 'ziekte van Parkinson' kreeg. Hij schreef in verschillende stadia van zijn ziekte een aantal heel persoonlijke verhalen over hoe het als patiënt is om deze ziekte te hebben. Die verhalen zijn gepubliceerd in gezaghebbende medische tijdschriften als de Lancet, in 1983, en ook later in 1986, toen hij op 52-jarige leeftijd behandeld werd met een lisuridepomp, een pomp met continue toediening van het parkinsonmedicijn lisuride (Todes 1983, Todes 1986). Hij beschrijft heel gedetailleerd hoe angst een van de overheersende gevoelens was, en hoe daarnaast moeheid, slapeloosheid en depressie zijn ziekte kleurden. Ook gaat hij op basis van zijn ervaringsdeskundigheid uitgebreid in op hoe motorische en niet-motorische symptomen elkaar wederzijds kunnen beïnvloeden. In de psychoanalytische traditie van zijn tijd - de psychiatrie was toen nog erg gefocust op psychoanalyse - probeerde hij de ziekte te verklaren vanuit een psychosomatisch perspectief. Hij bracht de ziekte in verband met de plotse dood van zijn moeder toen hij 7 jaar oud was en met de onmogelijkheid om hierover te rouwen (Todes 1984). Hoewel de psychoanalytische beschouwing die daarop volgt tegenwoordig als achterhaald gezien wordt, brengt een recent onderzoek trauma's op vroege leeftijd via een ontregeld stresssysteem opnieuw in verband met een verhoogde kans op een aantal neurodegeneratieve ziekten, waaronder ook de ziekte van Parkinson (Dalle & Mabandla 2018). Misschien was zijn verklaring dus nog zo gek niet.

### *Nieuwe methoden en modellen*

Ik hoop met deze uiteenzetting duidelijk gemaakt te hebben dat de relatie tussen bewegingssymptomen en psychische symptomen complex is. Met ons onderzoek hopen wij meer zicht te krijgen op de wisselwerking tussen deze symptomen. Methoden die we daarvoor méér willen gaan toepassen zijn het beter monitoren van symptomen en hun schommelingen over de dag met behulp van de zogenaamde 'experience sampling' methode, en het gebruik van nieuwe statistische analysemethoden, de zgn. 'machine learning' technieken ofwel kunstmatige intelligentie.

Het intensief monitoren van het beloop van symptomen over de dag kan bijvoorbeeld met een app op een mobiele telefoon die de patiënt meerdere malen per dag vraagt om een korte vragenlijst in te vullen over de ernst van een aantal symptomen. Dat wordt 'experience sampling', ofwel ESM, genoemd. Door dat gedurende een bepaalde periode frequent te doen, bijvoorbeeld een week lang tienmaal daags, worden schommelingen in symptomen duidelijk en kan ook gekeken worden hoe bepaalde symptomen met elkaar samenhangen en elkaar beïnvloeden, zoals een positieve stemming en trillen, hier rechts op de dia (Broen et al. 2016c). Een mooi voorbeeld is de volgende patiënt die wij een tijdje geleden beschreven. U ziet hier een symptoomnetwerk dat op basis van dergelijke ESM gegevens is gemaakt, en waarin de relatie tussen verschillende symptomen is weergegeven. U ziet hoe centraal de plaats is die angst inneemt in het symptoomnetwerk van deze patiënt. Angst bleek bij deze individuele patiënt de meest voorspellende factor te zijn voor de ernst van een aantal bewegingssymptomen op een volgend meetmoment, waaronder spierstijfheid en trillen (van der Velden et al. 2018). Dit geeft niet alleen inzicht in de samenhang van symptomen, maar kan wel degelijk ook invloed op de behandeling hebben. Je kunt je afvragen of het in het geval van deze patiënt niet zinvoller is om bij het behandelen van de bewegingssymptomen bij deze patiënt in plaats van de parkinsonmedicatie op te hogen, wat bovendien nog tot een toename van angstklachten kan leiden, de angstklachten te behandelen en op die manier indirect de bewegingssymptomen te verbeteren. Op dit moment proberen wij deze methode, die alleen nog in het kader van wetenschappelijk onderzoek gebruikt is, geschikt en beschikbaar te maken voor gebruik in de patiëntenzorg.

Een andere ontwikkeling ligt op het terrein van statistische analyses. Met de gebruikelijke statistische analysemethoden is het vrijwel onmogelijk om te achterhalen welke factoren er bij *individuele* patiënten de ernst van de bewegings- en psychiatrische symptomen bepalen. Kunstmatige intelligentie en wat we noemen 'machine learning' technieken, waarbij de computer zelfstandig leert om complexe patronen te herkennen, bieden deze mogelijkheid wel. Om die reden willen wij deze technieken in de nabije toekomst meer gaan toepassen bij ons onderzoek. Eerder participeerden wij al in onderzoek waarbij we wij met deze methoden succesvol

cognitieve profielen bij parkinsonpatiënten konden voorspellen (Betrouni 2019; Harvey accepted)

Recent kregen wij een subsidie om te kijken of het met dergelijke 'machine learning' technieken mogelijk is om het ziektebeloop bij individuele patiënten, in dit geval niet met de ziekte van Parkinson maar met de ziekte van Huntington, te voorspellen. Als dat mogelijk blijkt, dan heeft dat vergaande consequenties voor zowel patiëntenzorg als wetenschappelijk onderzoek. Het stelt het ons in staat om de patiënt beter te informeren over het te verwachten ziektebeloop. Ook kunnen we beter voorspellen welke patiënten op welke behandeling zullen reageren, wat tot gevolg heeft dat patiënten sneller effectief behandeld kunnen worden. We hoeven namelijk niet eerst een aantal niet-effectieve stappen in een behandelprotocol te doorlopen om uiteindelijk proefondervindelijk bij een effectieve behandeling uit te komen, maar kunnen meteen kiezen voor de juiste behandeling. Verder kan er beter geanticipeerd worden op zorgbehoeften. Naast de betekenis voor de patiëntenzorg zal een dergelijke ontwikkeling grote invloed hebben op de manier waarop wetenschappelijke onderzoek naar de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen opgezet wordt. Dit vergt normaalgesproken langlopende klinische onderzoeken waarbij het te onderzoeken medicijn - of andere interventie - vergeleken wordt met een placebo. Als er betrouwbare voorspellende modellen zijn, dan kan dergelijk onderzoek misschien zonder placeboconditie gedaan worden. Je kunt dan het waargenomen beloop van de ziekte *met* de interventie vergelijken met het beloop van de ziekte zoals dat op basis van het model voorspeld wordt *zonder* de interventie. Het is de verwachting dat de bereidheid van patiënten om deel te nemen aan onderzoek sterk zal toenemen als er geen placeboconditie is.

Dergelijke individuele voorspellende modellen zullen leiden tot een totaal andere benadering van diagnostiek en behandeling. Hoewel de behandeling meer is afgestemd op de persoon, lopen we, hoe tegenstrijdig dat ook klinkt, tegelijkertijd het risico het patiëntperspectief uit het oog te verliezen. Wil de patiënt wel weten wat hem te wachten staat? Wil iemand weten dat hij over twee jaar waarschijnlijk geheugenklachten krijgt en over drie jaar opgenomen wordt in een verpleeghuis? De betrokkenheid van patiënten bij de ontwikkeling van dergelijke technieken is

belangrijk, en om dezelfde reden werken wij voor wat betreft het onderzoeken van ethische vragen ook samen met de Vakgroep Health, Ethics and Society van onze universiteit en met name met Dorothee Horstkötter.

Er is echter nog een ander perspectief, namelijk dat van de arts. Een arts begrijpt een ziekte doorgaans als er een duidelijk symptoomprofiel is, duidelijke risicofactoren zijn, er één of meerdere duidelijke subtypes gedefinieerd zijn die elk een min of meer vaststaand beloop en een specifieke behandeling hebben. De modellen die met kunstmatige intelligentie tot stand komen, zijn weliswaar betrouwbaar, maar vaak moeilijk te begrijpen, omdat het algoritme, het onderliggende rekenmodel, onduidelijk blijft en er dus sprake is van een 'black box'. Dat leidt begrijpelijkerwijs tot geringe acceptatie door patiënt en arts, en beperkt daarmee ook de toepasbaarheid (Rudin 2015, Watson et al. 2019). Een begrijpelijk *ziektemodel* voor de *patiënt* zal plaatsmaken voor een niet-begrepen *patiëntmodel* van de *ziekte*. Om dit te voorkomen en toekomstige toepassing te bevorderen werken we wat betreft de analyses samen met collega's uit York en Edinburgh, die expertise hebben in zgn. 'white box' machine learning. Daarbij blijft het rekenmodel niet verborgen, maar wordt het expliciet gemaakt in de vorm van een wiskundige formule, zodat de bijdrage van elke factor aan het model duidelijk wordt. Vervolgens kan het model als dat nodig is gereduceerd en vereenvoudigd worden om het beter begrijpelijk te maken voor gewone stervelingen als u en ik. Dat zal de acceptatie en het gebruik van dergelijke technieken in de klinische praktijk bevorderen.

Een gevaar van deze nieuwe mogelijkheden is dat de arts het overzicht verliest en te veel gaat vertrouwen op de techniek en hulpprogramma's voor het maken van klinische beslissingen. De machine leert en de arts wordt dommer. Het omgaan met deze nieuwe technologische mogelijkheden vergt dan ook het zoeken naar een nieuwe identiteit als arts en een herdefinitie van de verhouding tussen techniek enerzijds en anderzijds de inbreng van expertise en ervaring van de arts. Om te anticiperen op de invloed die kunstmatige intelligentie en machine learning ongetwijfeld zullen krijgen in de klinische praktijk zou het goed zijn als in de opleiding tot arts en specialist nu al modules ontwikkeld worden die expliciet aandacht

besteden aan deze ontwikkelingen en hoe daarmee om te gaan, en ik zal daar waar mogelijk graag aan bijdragen.

### *Diepe hersenstimulatie*

Alles wat ik u verteld heb raakt het wezen van de neuropsychiatrie, de opdracht van mijn leerstoel. Neuropsychiatrie is een aandachtsgebied dat zich bevindt op de grens van de psychiatrie, de neurologie, de neuropsychologie en de klinische neurowetenschappen en dat probeert deze terreinen met elkaar te verbinden om tot een beter begrip en een betere behandeling van neuropsychiatrische aandoeningen te komen. Binnen de neuropsychiatrie is mijn leerstoel met name gericht op de psychopathologie van bewegingsstoornissen, waarover ik u zojuist verteld heb. Daarnaast is mijn leerstoel ook gericht op een ander aandachtsgebied: namelijk dat van de diepe hersenstimulatie bij psychiatrische aandoeningen. Bij diepe hersenstimulatie worden elektroden ingebracht in de hersenen van patiënten waarbij die vervolgens door de continue toediening van elektrische stroompjes behandeld worden. In ons ziekenhuis gaat het in de psychiatrie daarbij om patiënten met een dwangstoornis en patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette die ernstige en invaliderende klachten hebben en op geen van de meer gangbare behandelingen gereageerd hebben. Die twee aandachtsgebieden lijken op het eerste gezicht misschien een vreemde combinatie, maar de verbinding daartussen is toch voor de hand liggend.

Diepe hersenstimulatie werd aanvankelijk alleen toegepast bij neurologische patiënten met bewegingsstoornissen zoals de ziekte van Parkinson. Sinds het begin van de toepassing van deze behandeling in het MUMC, in 1999, ben ik als psychiater verbonden aan het DBS team. Aangezien de kennis van zenuwbanen in de hersenen toen nog niet zo groot was als nu, werden bij deze patiënten na de operatie vaak psychiatrische complicaties gezien, met name depressieve stoornissen en manieën, ofwel ontremde toestanden. Daarnaast konden er apathie en cognitieve klachten optreden. De techniek van DBS heeft veel nieuwe kennis opgeleverd over zenuwcircuits in de hersenen, hetgeen tot verbeteringen in de behandeling geleid

heeft, waardoor dit soort bijwerkingen tegenwoordig veel minder voorkomen dan vroeger.

Hoewel diepe hersenstimulatie bij dwangstoornissen bewezen effectief is en inmiddels al meer dan 20 jaar wordt toegepast, ondergaat uiteindelijk slechts een fractie van de patiënten die daarvoor in aanmerking zouden komen deze behandeling. Mogelijk dat de beperkte bekendheid bij patiënten en verwijzers of angst voor bijwerkingen en complicaties hieraan debet is (Visser-van de Walle 2022).

Recent promoveerde Tim Bouwens, neurochirurg, op onderzoek naar aspecten van DBS bij patiënten met dwangstoornissen. Hij toonde o.a. aan dat behandeling met DBS geen nadelige gevolgen voor het cognitieve functioneren en het geheugen van patiënten heeft (Bouwens van der Vlis 2022). Bij onderzoek naar diepe hersenstimulatie is er vanuit het team ook altijd expliciet aandacht geweest voor de ethische aspecten die hiermee verbonden (Smeets et al. 2018b, Leentjens et al. 2004, Leentjens et al. 2017, Leentjens et al. 2019).

Voor wat betreft het onderzoek met tourettepatiënten die met diepe hersenstimulatie behandeld worden participeren wij in een internationaal register (Deeb et al. 2016). Linda Ackermans en ik zijn betrokken bij onderzoek dat momenteel met deze grotere database verricht wordt. Behalve wetenschappelijk onderzoek is het de hoop dat deze database ook voldoende onderbouwing zal geven voor een toekomstige aanvraag om het syndroom van Gilles de la Tourette als officiële indicatie voor DBS erkend te krijgen en vervolgens de behandeling van deze aandoening door middel van diepe hersenstimulatie via de ziektekostenverzekering vergoed te krijgen, hetgeen momenteel nog niet zo is.

Sinds het instellen van mijn leerstoel heb ik, samen met Linda Ackermans, de psychiatrische en neurochirurgische expertise op het gebied van DBS in Nederland samengebracht in een interdisciplinaire Nederlandse werkgroep DBS in de psychiatrie, en in een platform DBS opgericht binnen de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Wij hopen dat deze gremia zullen leiden tot meer samenwerking, en ook tot afstemming van indicatiecriteria, uniformering van behandelprotocollen, en

uiteindelijk mogelijk het opzetten van een gemeenschappelijke database en wetenschappelijke onderzoeken

### *Plan van aanpak*

Binnen mijn leerstoel zal ik op het gebied van patiëntenzorg, onderzoek, onderwijs en opleiding zo goed mogelijk invulling geven aan het aandachtsgebied neuropsychiatrie en bovendien proberen deze verschillende gebieden zo goed mogelijk met elkaar te integreren in nauwe samenwerking met collega's van andere disciplines.

Het nieuw opgerichte Hersen - en ZenuwCentrum biedt daar mooie mogelijkheden toe. Binnen dat centrum heb ik het voorrecht om, samen met Jeroen Vermeulen, neuroloog, de zorglijn bewegingsstoornissen vorm te geven. Binnen het Hersen - en ZenuwCentrum wordt expliciet interdisciplinair gewerkt in een setting waar patiëntenzorg en onderzoek zo goed mogelijk geïntegreerd zijn en waarbij ook online en elektronische zorgmodules, de zogenaamde e-health en m-health modules, geïntegreerd zijn in de reguliere zorg. Zorg vindt plaats volgens de principes van de value-based healthcare, wat betekent dat het patiëntperspectief vooropstaat, maar tegelijkertijd ook zo kosteneffectief mogelijk gewerkt wordt. Bij het opzetten van deze zorgpaden worden uiteraard ook patiënten betrokken. Het zorgpad voor de ziekte van Parkinson werd, als een van de pilotprojecten in het MUMC, recent opnieuw ingericht volgens deze principes, en zorgpaden voor andere aandoeningen zijn in ontwikkeling. We hopen dat een dergelijke opzet zal leiden tot toegenomen efficiëntie, kwaliteit en patiënttevredenheid.

Op het gebied van de neuropsychiatrie van bewegingsstoornissen zal ik het belang van de adequate diagnostiek en behandeling van psychiatrische stoornissen bij patiënten met bewegingsstoornissen blijven benadrukken. Bij ons onderzoek zullen we een zo holistisch mogelijke benadering volgen en in toenemende mate gebruik maken van 'experience sampling' en 'machine learning' om op die manier te trachten



de complexiteit van de wisselwerking tussen bewegingssymptomen en psychische symptomen te ontrafelen.

Op het gebied van diepe hersenstimulatie voor psychiatrische aandoeningen zal ik de bereikbaarheid van deze behandeling voor patiënten trachten te verbeteren door het creëren van meer bekendheid daarvan bij stakeholders als patiënten en verwijzers. De positie van het MUMC als centrum voor deze behandeling zal ik verder uitbouwen. Ook uiteraard zullen we ook hier ons onderzoek naar de effecten en werkingsmechanismen van diepe hersenstimulatie voortzetten en zo mogelijk uitbreiden.

### *Dankwoord*

Dames en Heren,

Ik ben aan het eind gekomen van het inhoudelijke deel van mijn oratie. Mijn angstniveau is in de afgelopen 40 minuten substantieel gedaald en mijn beven verminderd. Ik hoop dat ik u iets heb kunnen meegeven over de complexiteit van neuropsychiatrische aandoeningen en van de fascinerende uitdagingen die er in de nabije toekomst op dit terrein liggen. Wat die toekomst brengt weten we natuurlijk niet maar duidelijk is dat er veel zal veranderen, niet alleen op het terrein van de diagnostiek en behandeling van de ziekte van Parkinson, maar ook voor ons werk als arts en onze visie op de patiëntenzorg. Michael J Fox heeft er in elk geval vertrouwen in, gezien de titel van zijn meest recente boek uit 2020: *there's 'no time like the future'* (Fox, 2020).

Ik wil het College van Bestuur van de Universiteit Maastricht, de decaan, en de Raad van Bestuur van het Maastrichts Universitair Medisch Centrum danken voor het instellen van deze leerstoel en voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik wil met name ook ons afdelingshoofd Bart Rutten, mijn oud collega en sinds kort emeritus hoogleraar ouderenpsychiatrie en neuropsychiatrie Frans Verhey, het afdelingshoofd neurochirurgie, Yasin Temel, de directeur van het Hersen- en ZenuwCentrum, Robert

van Oostenbrugge en de directeur van de onderzoeksschool Mental Health and Neuroscience, David Linden, danken voor hun niet aflatende steun in de aanloop naar deze leerstoel en na het instellen daarvan.

Ik wil mijn directe collega's, psychiaters en psychologen, verpleegkundigen en andere collega's binnen afdeling Psychiatrie, binnen de geheugenpolikliniek, het Diagnostisch Onderzoekscentrum Psychogeriatric en het Alzheimercentrum danken voor de prettige samenwerking over alle jaren. Ook wil ik de neurologen en neurochirurgen danken met wie ik al jaren op een heel plezierige en vruchtbare manier mag samenwerken: de neurologen Mark Kuijf, Mayke Oosterloo, en neurochirurgen Yasin Temel, Linda Ackermans en Pieter Kubben. Ik denk dat onze samenwerking een voorbeeld is van hoe interdisciplinair onderzoek en patiëntenzorg zouden moeten plaatsvinden en ik vind het een voorrecht om deel uit te maken van een zo enthousiast en gedreven team.

Ik wil de promovendi bedanken die ik in de afgelopen jaren heb mogen begeleiden of nog steeds begeleid. Het is mooi om te zien hoe zij zich ontwikkelen tot zelfstandig onderzoekers die er in slagen hun begeleiders scherp houden. Ook wil ik mijn internationale collega's bedanken met wie wij al een lange samenwerking hebben op het gebied van onderzoek en waarvan er in elk geval drie deze rede heel beleefd hebben uitgezeten waarschijnlijk zonder een woord te hebben verstaan van wat ik heb gezegd. Ik wil ze daarom in hun eigen taal danken. Je veux spécialement remercier Kathy Dujardin et Guillaume Carey, du Centre Hospitalier Universitaire de Lille pour une collaboration agréable et productif depuis déjà plus de quinze années. J'espère que nous pouvons collaborer dans des nouveaux projets en future. I also would like to thank Stephen Smith from York University and his colleagues in Edinburgh, who are not present today, for collaborating with us in the machine learning project and again I hope we can expand our collaboration with new projects in the future.

Tenslotte wil ik mijn ouders danken die de basis voor dit alles gelegd hebben en die deze dag helaas niet meer mogen meemaken – en dan als allerlaatste wil ik mijn echtgenote Linda, en mijn kinderen Jeroen en Eva danken voor hun niet aflatende

liefde en support over de jaren en mijn kinderen tevens voor hun overweldigende relativiseringsvermogen dat met een welgemeend '*boeien*' alles weer in perspectief zet.

Ik heb gezegd.

## Referenties

- Agid Y, Arnulf I, Bejjani P, Bloch F, Bonnet AM, Damier P, Dubois B, François C, Houeto JL, Iacono D, Karachi C, Mesnage V, Messouak O, Vidailhet M, Welter ML, Yelnik J. Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. *Adv Neurol.* 2003;91:365-70.
- Bertrouni N, Delval A, Chaton L, Defebvre L, Duits AA, Moonen A, Leentjens AFG, Dujardin K. Electroencephalography-based machine learning for cognitive profiling in Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord* 2019;34:210-217.
- Bouwens van der Vlis TAM, Duits A, van de Veerdonk MMGH, Mulders AEP, Ackermans L, Schruers K, Temel Y, Leentjens AFG. Cognitive Outcome after Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: a systematic review. *Neuromodulation.* 2022 Feb;25:185-194.
- Broen MPG, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016a;31:1125-33.
- Broen MPG, Köhler S, Moonen AJH, Kuijf ML, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P, Leentjens AFG. Modeling anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016b;31:310-6.
- Broen MPG, Marsman VAM, Kuijf ML, Van Oostenbrugge RJ, Van Os JJ, Leentjens AFG. A novel method for unraveling the relation between motor symptoms, mood states and contextual factors in Parkinson's disease: a feasibility study of the Experience Sampling Method. *PLoS One* 2016c;11(3):e0151195.
- Dalle E, Mabandla MV. Early life stress, depression and Parkinson's disease: a new approach. *Mol Brain* 2018;11:18.

- Deeb W, Rossi PJ, Porta M, Visser-Vandewalle V, Servello D, Silburn P, Terry C, Leckman JF, Foltynie T, Hariz M, Joyce EM, Zrinzo L, Kefalopoulou Z, Welter ML, Karach C, Mallet L, Houeto JL, Shahed-Jimenez J, Meng FG, Klassen BT, Mogilner AY, Pourfar MH, Kuhn J, Ackermans L, Kaido T, Temel Y, Gross RE, Walker HC, Lozano AM, Khandhar SM, Walter BL, Walter E, Mari Z, Changizi BK, Moro E, Baldermann JC, Huys D, Zauber SE, Schrock LE, Zhang JG, Hu W, Foote KD, Rizer K, Mink JD, Woods DW, Gunduz A, Okun MS. The International Deep Brain Stimulation Registry and Database for Gilles de la Tourette syndrome: how does it work? *Front Neurosci* 2016;10:170.
- Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Park Dis* 2018;8:S3-8.
- Fox MJ. *Lucky man*. Hyperion, New York. 2002
- Fox MJ. *Always looking up; the adventures of an incurable optimist*. Hyperion, New York. 2009.
- Fox MJ. *No time like the future; an optimist considers mortality*. Flatiron books, New York. 2020.
- Harvey J, Reijnders RA, Cavill R, Duits A, Köhler S, Eijssen L, Rutten BPF, Shireby G, Torkamani A, Creese B, Leentjens AFG, Lunnon K, Pishva E. Machine learning-based prediction of cognitive outcomes in de novo Parkinson's disease. *NPJ Park Dis* (accepted).
- Hurwitz B. Urban observation and sentiment in James Parkinson's 'Essay on the shaking palsy (1817). *Literature Med* 2014;32:74-104.
- Keppel Hesselink JM. Een veranderlijk ziektebeeld? De ziekte van Parkinson vanaf 1817. *Ned Tijdschr Gen* 1991;135:998-1003.
- Leentjens AFG, Van den Akker M, Metsemakers JFM, Lousberg R, Verhey FRJ. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18:414-418.
- Leentjens AFG, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Verhey FRJ. Manipuleerbare wilsbekwaamheid: een ethisch probleem bij electrostimulatie van de nucleus subthalamicus voor ernstige ziekte van Parkinson. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1394-1398.
- Leentjens AFG. Epidemiology of psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Adv Biol Psychiat* 2012;27:1-12.

- Leentjens AFG, Moonen AJH, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P, Koehler S. Modeling depression in Parkinson's disease: disease-specific and non-specific risk factors. *Neurology* 2013;81:1036-1043.
- Leentjens AFG. Depression: risk factor or early symptom of Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 2015;11:432-3.
- Leentjens AFG, Horstkötter D, de Wert G. Ethische overwegingen bij de behandeling van psychiatrische aandoeningen met diepe hersenstimulatie. *Tijdschr Psychiat* 2017;59:662-666.
- Leentjens AFG, Schruers K, Ackermans PCM, Horstkötter D. Ethische aandachtspunten bij de verdere ontwikkeling van diepe hersenstimulatie voor psychiatrische indicaties. *Tijdschr Psychiat* 2021;63:741-744.
- Lewis H. Interview met acteur Michael J Fox op 17 september 2013. *Rolling Stone* <https://www.hollywoodreporter.com/live-feed/parkinsons-changed-michael-j-foxs-630847> (bezoekt 1 oktober 2022).
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely & Jones, London 1817.
- Pontone GM, Dissanayka N, Apostolova L, Brown RG, Dobkin R, Dujardin K, Friedman JH, Leentjens AFG, Lenze EJ, Marsh L, Mari L, Monchi O, Richard IH, Schrag A, Strafella AP, Vernaleo B, Weintraub D, Mari Z. Report from a multidisciplinary meeting on anxiety as a non-motor manifestation of Parkinson's disease. *NPJ Park Dis* 2019;5:30.
- Reijnders J, Ehrt U, Weber W, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183-189.
- Richtlijndatabase 2020: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/ziekte\\_van\\_parkinson/startpagina\\_ziekte\\_van\\_parkinson.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/ziekte_van_parkinson/startpagina_ziekte_van_parkinson.html) (bezoekt 1 oktober 2022).
- Rod NH, Bordelon Y, Thompson A, Marcotte E, Ritz B. Major life events and development of major depression in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2013;20:663-70.
- Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nat Mach Intell*. 2019;1:206-215

- Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669-77.
- Smeets AYJM, Duits AA, Verdellen C, de Wert G, Horstkötter D, Ackermans L, Leentjens AFG. Ethics of deep brain stimulation in adolescent patients with refractory Tourette syndrome: a systematic review and two case discussions. *Neuroethics* 2018b;11:143-155.
- Todes C. Inside parkinsonism...a psychiatrists personal experience. *Lancet* 1983;i:977-8.
- Todes C. At the receiving end of the lisuride pump. *Lancet* 1986;i:36-37.
- Todes C. Idiopathic Parkinson's disease and depression: a psychosomatic view. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984;47:298-301.
- Van der Velden RMJ, Mulders AEP, Drukker M, Kuijf ML, *Leentjens AFG*. Network analysis of symptoms in a Parkinson patient using experience sampling data: an n=1 study. *Mov Disord* 2018;33:1938-1944.
- Visser-Vandewalle V, Andrade P, Mosley PE, Greenberg BD, Schuurman R, McLaughlin NC, Voon V, Krack P, Foote KD, Mayberg HS, Figuee M, Kopell BH, Polosan M, Joyce EM, Chabardes S, Matthews K, Baldermann JC, Tyagi H, Holtzheimer PE, Bervoets C, Hamani C, Karachi C, Denys D, Zrinzo L, Blomstedt P, Naesström M, Abosch A, Rasmussen S, Coenen VA, Schlaepfer TE, Dougherty DD, Domenech P, Silburn P, Giordano J, Lozano AM, Sheth SA, Coyne T, Kuhn J, Mallet L, Nuttin B, Hariz M, Okun MS. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a crisis of access. *Nat Med*. 2022;28:1529-1532.
- Watson DS, Krutzinna J, Bruce IN, Griffiths CE, McInnes IB, Barnes MR, Floridi L. Clinical applications of machine learning algorithms: beyond the black box *BMJ* 2019;364:l886.
- Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AFG, Rodriguez-Violante M, Schrag A. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol*. 2022;21:89-102.
- Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Honda H, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohara T, Pérès K, Qiu C, Seshadri S, Sjölund BM, Skoog I, Brayne C. The changing prevalence and

incidence of dementia over time - current evidence. Nat Rev Neurol.  
2017;13:327-339.