

KLINISCHE EN ANATOMOPATHOLOGISCHE ASPEKTEN VAN DE DEGENERATIEVE ZIEKTEN*

door Dr. L. VAN BOGAERT te Antwerpen

Graag wilde ik van deze uiteenzetting gebruik maken om uw aandacht te vestigen op de navorsingen en de leemten in het uitgebreide gebied van de degeneratieve ziekten.

Na meer dan 30 jaar onderzoek in deze tak van de wetenschap, waarin ik talrijke jongere medewerkers heb begeleid, ben ik mij maar al te goed bewust van mijn beperkte kennis en zelfs mijn onwetendheid.

Naast de klinische heb ik ook beroep gedaan op de neuropathologische bevindingen. Naarmate de histopathologische technieken bij deze aandoeningen op schrift gesteld werden, zijn ontelbare nieuwe benamingen opgedoken om de noodzakelijke klassificaties te kunnen doorvoeren.

Noch de didactische waarde, noch het klaarblijkelijk veiligheidsgevoel dat men ons door het klassificeren verschaft, zal ik betwisten. Men geeft er zich nochtans vrij vlug rekenschap van dat het onthullen van lesies dank zij enorme vergrotingen en ingewikkelde fysico-chemische methodes geen aannemelijke uitleg verschaffen aan de eenvoudige clinicus die de ziektebeelden met het blote oog observeert.

De degeneratieve aandoeningen van de senililas en presenililas komen terug in de belangstelling gezien de toenemende levensduur en het daaruit volgend stijgend aantal bejaarde mensen. Anderzijds helpen de steeds frequentere, zelfs gesloten cranio-cerebrale traumata op hun beurt mee aan het uitlokken of versnellen van pathologische of onverwachte fysiologische verwickelingen.

Ik zal alleen spreken over deze degeneratieve ziekten waarvan men hedentendage nog niet alles weet wat betreft hun fysio-pathologische achtergrond. Deze degeneratieve ziekten zijn daarenboven genetisch bepaald, wat problemen meebrengt aangaande eugenetica en verantwoordelijk ouderschap.

Laat mij even toe de benaming te verduidelijken van deze zogenaamde abiotrofische aandoeningen.

De Engelse neuroloog Gowers gebruikte deze benaming voor de eerste maal in 1902. Met deze term had hij de bedoeling welbepaalde congenitale zwakheden te beschrijven die hij observeerde bij enkelingen en vaak doorheen een ganse familie, en die aan een beperkte vitaliteit van zekere organen zouden te wijten zijn. Drie jaar later paste Mott, een andere Engelse neuroloog, deze term toe in de neurologie naar aanlei-

* Lezing gehouden op de vergadering van de Vereniging van Vlaamse Zenuw-artsen, Brugge, 25 oktober 1969.

ding van zijn onderzoekingen over tabes en paralysis generalis. Gedurende een dertigtal jaren heeft dit aantrekkelijke woord onze onwetendheid gesluicrd, en was het ook wel onderhevig aan spotterijen.

Nochtans, het herhaald, steeds identiek voorkomen van bepaalde ziektebeelden van onbekende oorzaak, in zekere bevolkingslagen en families, verplichtte ons deze benaming, bij gebrek aan beter, te herwaarden, hoe onprecies ze ook klinkt.

De clinici hadden daarenboven opgemerkt dat exogene factoren in staat waren zulke degeneratieve processen uit te lokken of zelfs te versnellen, vanwaar dan ook de mening dat deze deficitaire vitaliteit kan worden veroorzaakt of versneld.

Vandaar dat wij in ons jargon naast een algemene lokale zelfs tissulaire voorbeschiktheid, endogeen genaamd, enige uitdrukking van de abiotrofische neiging, ook verplicht waren rekening te houden in een zeker aantal gevallen met de tussenkomst van een exogene hetzij infectueuze hetzij traumatische factor.

Het oudere voorbeeld van Mott werd dus weer naar waarde geschat: indien wij de spirocheet als oorzakelijk aannemen, blijft de histopathologische predilectie van de tabetische letsels daarom niet minder geheimzinnig. Het begrip 'dégénérescence prématurée localisée' door Raymond in Frankrijk gebruikt, staft het idee van Gowers. Dertig jaar later zelfs wint dit concept veld terug dank zij Spatz die spreekt van een 'progressief atrofisch proces'. Bijna dagelijks worden wij getroffen door het feit dat bepaalde organen bij bepaalde individuen voorbeschikt zijn, door hereditaire invloeden, een vroegtijdige involutie te ondergaan. Denk maar even aan het vertrouwde voorbeeld van grijs worden en de arcus senilis.

Tegenwoordig weet men maar al te goed dat het vroegtijdig begin en de intensiteit van deze ouderdomsverschijnselen eveneens bepaald worden door hereditaire factoren. Het voorkomen van deze familiegebonden voorbeschiktheid voor vroegtijdige involutie — al of niet banaal — wordt tegenwoordig beschouwd als een mutatiefenomeen.

Tussen de neurologische atrofische processen die vooralsnog niet biochemisch noch metabolisch benaderd zijn, heb ik twee voorbeelden gekozen, het ene bij het begin, het andere bij het einde van het leven. Geloof niet dat deze abiotrofische aandoeningen zeldzaam zijn. Zij zijn talrijk, komen vaak vrij laat bij de neuroloog en zijn dan reeds dikwijls behandeld geworden door de orthopaed, wat het herkennen niet vergemakkelijkt.

Ik denk hier aan de 'fruste vormen' van abiotrofie waarvan de familie — te goeder trouw of niet — met klem bevestigt dat de ziekte totaal niet in de familie voorkomt. Een belangrijk gedeelte van de scoliosen, klomp- en holvoeten, verwikkelde spinae bifidae, groeihipotonieën, zijn vaak alle tekenen van eventueel beginnende abiotrofische ziekten; een neurologisch onderzoek zou dikwijls chirurgische en fysiotherapeu-

tische onkosten vermeden hebben.

De meest interessante gevallen die ik tijdens mijn neurologische loopbaan heb mogen observeren werden mij toegestuurd door orthopaeden, reumatologen of fysiotherapeuten. Deze collega's verzamelen nu eenmaal allerlei afwijkingen en misvormingen. Deze patiënten komen u raadplegen na geruime tijd gegipst te zijn of zogenaamde correctieve operaties te hebben ondergaan. We kunnen hen evenmin helpen, zelfs indien ze vroeger waren gekomen, maar door onze diagnose hadden we teleurstellingen en diverse uitgaven kunnen vermijden. Overtollige ingrepen en ontgoochelende ziekenhuisopnamen zouden hun hierdoor bespaard zijn gebleven.

Alle misvormingen van de voeten, ledematen of wervelkolom, congenitale urinewegafwijkingen, katarakt, retinitis, neuroparalytische keratitis of welke gezichtsstoornis ook, vereisen enerzijds een neurologisch onderzoek en anderzijds een advies aan de huisdokter wat betreft het belang van deze afwijkingen voor de andere familieleden.

De verschillende vormen van heredo-ataxie zijn u vast en zeker bekend. Minder bekend is het vrij frequent geassocieerd voorkomen van heredo-ataxie met degeneratieve retinaletsels, doofheid, oculomotore stoornissen, zeldzame pupilafwijkingen, eveneens met een voorste internucleaire oftalmoplegie door aantasting van de fasciculus longitudinalis posterior. Een nucleaire oculomotore paralyse werd eveneens vermeld. Deze atypische vormen zijn maar een teken van supra-bulbaire uitbreiding van het degeneratief proces maar ze hebben nog niet voldoende onze aandacht getrokken.

Nog minder bekend is het soms zeer laat en discreet voorkomen van een spino-cerebellair syndroom in bepaalde bevolkingslagen of families. Het blijft zodanig op het achterplan dat een grondig onderzoek nodig is om het te herkennen. Deze patiënten raadplegen voor deze oculomotore paralyse de arts die dan tevergeefs naar de etiologie zoekt. Sommige gevallen kunnen zelfs de diagnose van myastenien laten vermoeden.

Het is dus belangrijk bij al deze oftalmoplegieën in de hele stamboom naar verwikkelde of onvolledige vormen van heredo-ataxie te zoeken. Men mag ook niet vergeten dat er enkele gevallen met authentieke myastenische symptomen beschreven zijn bij een gegeneraliseerde spieratrofie, waarbij de heredo-atactische component op het achterplan staat.

Wanneer bepaalde heredo-ataxieën voldoende langdurig evolueren, kan het abiotrofisch proces zich uitstrekken ter hoogte van de medulla oblongata en de pons, wat ook het geval is bij amyotrofische lateraal-sclerose.

Russische geleerden die patiënten met bulbaire paralyse maanden lang aan de ijzeren long hebben gelegd, observeerden eveneens bij hen oculomotore stoornissen met letsels in de corresponderende kernen.

Deze lesies komen uitzonderlijk voor bij de klassieke ziekte van Charcot.

Bij elk geval en misschien elke familie heeft men een typische spreiding van de voornaamste letsels waarvan de klinische manifestaties onverbiddelijk voortschrijden tot een volledig uitdoven van het degeneratief proces.

Degeneratieve letsels van andere systemen blijven vaak onopgemerkt. Het is niet zeldzaam dat de kernen van het tegmentum mesencephali aangetast zijn, zelfs iedere cel ervan, en dat patiënt toch niet de minste oogstoornis heeft vertoond gedurende zijn leven. Maar het degeneratief proces kan zich wel hoger uitbreiden. Even een voorbeeld.

Het kan zich uitbreiden ter hoogte van de nucleus subthalamicus of het globus pallidum. U kent allen de klinische haardverschijnselen van de focale luyso-pallidale letsels. Hoe kan het nu dat zulke letsels soms onopgemerkt blijven bij abiotrofische processen?

Wanneer wij bij de lateraalsclerose, nl. de uitgesproken amyotrofische vorm, een ernstige piramidale aantasting ontdekken die zich nochtans klinisch niet manifesteerde, leggen wij dit uit door het feit dat de voorste hoornaantasting zo intens is dat zij hyperreflexie verhindert. Desnoods kunnen wij de afwezigheid van onvrijwillige bewegingen bij heredoataxieën met luyso-pallidale aantasting op dezelfde wijze rechtvaardigen.

Gezien uitgesproken aantasting van de spinocerebellaire banen kunnen de afferente stimuli, noodzakelijk om motorische stoornissen uit te lokken, de luyso-pallidale structuren niet bereiken. Deze interpretatie is echter niet altijd geldig.

Wij hebben nog meerdere gevallen gezien van heredo-ataxie gestorven aan een intercurrente vasculopathie en bij wiens autopsie een onopgemerkte luyso-pallidale atrofie duidelijk was.

Wij kunnen u dus geen afdoende verklaring voor deze feiten verschaffen. Men zou zich wel kunnen indenken dat de onderliggende lesies niet voldoende zijn uitgespreid, de daardoor uitgelokte degeneratieve letsels niet beëindigd en dat het geheel van een nog gecoördineerd resterend extrapiramidaal systeem nog volstaat, om door een globale dynamiek, een normale functie van het geheel te handhaven.

Wat er ook van zij, wat ons verbaast bij een systematisch onderzoek van deze degeneratieve ziekten is, dat men meer vindt dan men zoekt en dat men wel eens beschroomd is om aan de clinicus te vertellen dat er nog meer letsels zijn dan die welke hij verwacht, rekening houdend met de hem bekende kliniek.

Deze invloed 'op afstand' van een zeker aantal van deze degeneratieve aandoeningen op structuren van de grijze of witte stof moet ons niet verwonderen indien men maar even bedenkt hoe men deze atrofische processen tegenwoordig verklaart. Men gelooft dat het neuron perifeer begint af te sterven en dat het kerngebied pas wordt aangetast in de

terminale fase. Het afsterven van een neuron is geen geïsoleerd verschijnsel: het ontregelt gezien zijn multiple verbindingen andere structuren. Het verwekt gliale reactie, wat wij kunnen duiden als een cicatratisatieproces om het weefsel evenwicht te herstellen. Maar het is best mogelijk dat, gezien de metabolische functies die men het neuron meer en meer toeschrijft, de aanwezigheid van deze gewijzigde glia op haar beurt de myelinoopbouw van de nabije axonen verstoort, zonder daarom een merkbare myelinedegeneratie te veroorzaken. De uitgesproken aantasting van de spinale banen en centra zou dus desnoods in zekere mate het bestaan van letsels zonder klinische uitdrukking verbergen. Zo'n uitleg is niet geldig voor de ziekte van Pick, Alzheimer of andere preseniele processen waarbij men nu vaker lesies van de mesencefale, spinocerebellaire en extrapiradimale banen beschrijft.

Hier raak ik een probleem dat mijn medewerkers en ik nooit systematisch hebben kunnen afbakenen: het is namelijk het verband tussen de preseniele ziekten zoals Alzheimer en Pick met bepaalde systeemdegeneraties.

Iedereen is het er over eens dat de ziekten van Alzheimer en Pick neuropathologisch gezien fundamenteel verschillen en vrij vlot kunnen worden geclassificeerd zowel op macroscopisch als op histologisch gebied. In sommige gevallen is het nochtans onbetwistbaar moeilijk de differentiële diagnose te stellen. Het is helemaal niet uitgesloten dat er geassocieerde of overgangsvormen bestaan.

Een cerebrale atrofie of juist een atrofisch proces hebben beide vormen gemeen. Wat hen echter scheidt is de uitbreiding en de intensiteit van het atrofisch proces. De verleiding is groot deze twee ziektebeelden in de groep van de degeneratieve ziekten te integreren.

Zonder twijfel bestaan er enkele gevallen van de ziekte van Alzheimer of Pick waarbij, naast de orthodoxe psychische semeiologie, choreoatetose, ataxie of spinale amyotrofie werden vermeld. Hoeveel gevallen bestaan er niet waarbij men, naast deze zogenaamde uitzonderlijke observatie, lesies van de grijze kernen of het cerebellum heeft die niet tot uiting komen tijdens het leven? Is dit niet het moment om te herinneren aan de juveniele vormen van de ziekte van Alzheimer of Pick waarbij men spastische paraplegie, heredo-ataxie of ook nog choreoatetose en zelfs amyotrofische lateraalsclerose heeft beschreven?

Wij hebben reeds vaak gehamerd op de tweespalt die op het ogenblik in de neurologie bestaat tussen de actuele anatomo-fysiologische opvattingen en onze anatomo-klinische gegevens. Voor alles moet men geloof hechten aan de kliniek zelfs wanneer de experimentele gegevens het omgekeerde aantonen want de voorwaarden waarin deze gegevens worden verworven en verwerkt zijn zeer verschillend.

Aan de basis van iedere degeneratieve ziekte moet een globale aantasting van het cerebrum liggen, een aantasting wel te verstaan, waarover wij niets weten. Op deze globale aantasting enten zich gelokali-

seerde en evolutieve lesies van bepaalde centra en banen die onze semeiologie bepalen. Hoe meer men deze zogenaamde abiotrofische degeneratieve of ook nog gesystematiseerde ziektebeelden bestudeert, des te meer wordt men verrast door de verscheidenheid van lesies bij deze gelijksoortige en ook wel identieke klinische syndromen. En dat zowel bij het begin als bij het einde van het leven, zoals ik getracht heb aan te tonen. Het probleem is niet minder eenvoudig wat betreft de metabolische ziekten. De hedendaagse neurologie vergewaardigt zich deze in te delen en chemisch te karakteriseren door enkele van hun elementen of verantwoordelijke enzymdefecten. Het is bewezen dat er naast deze chemische enzymatische of ultrastructurele aantasting ook zeer vaak lesies bestaan die men niet anders kan betitelen dan abiotrofisch. Een vraag is of men dan het bestaan en de invloed van verschillende genen moet aanvaarden.

SUMMARY

The author gives a historical review of the concept of the abiotrophic diseases since Gower's definition.

He stresses the importance of the many different supraspinal systematized atrophies beside the well-known spinal and cerebellar degenerations.

The histological examination reveals often abiotrophies which had remained clinically unsuspected during the cause of the disease. The author gives then some indications concerning the possible relationships between presenile dementias such as Alzheimer's disease or Pick's disease and the abiotrophic processes. He concludes by stressing the need for more detailed ultrastructural, biochemical and enzymatical studies in this field.

VERANTWOORDING

Het spontaan bij elkaar komen van 5 Belgische auteurs in één nummer van dit Nederlandse tijdschrift moge een voorbode zijn van een blijvende wetenschappelijke uitwisseling en met name van een actieve deelneming van de Vereniging van Vlaamse Zenuwartsen in de toekomstige Stichting 'Tijdschrift voor Psychiatrie'.