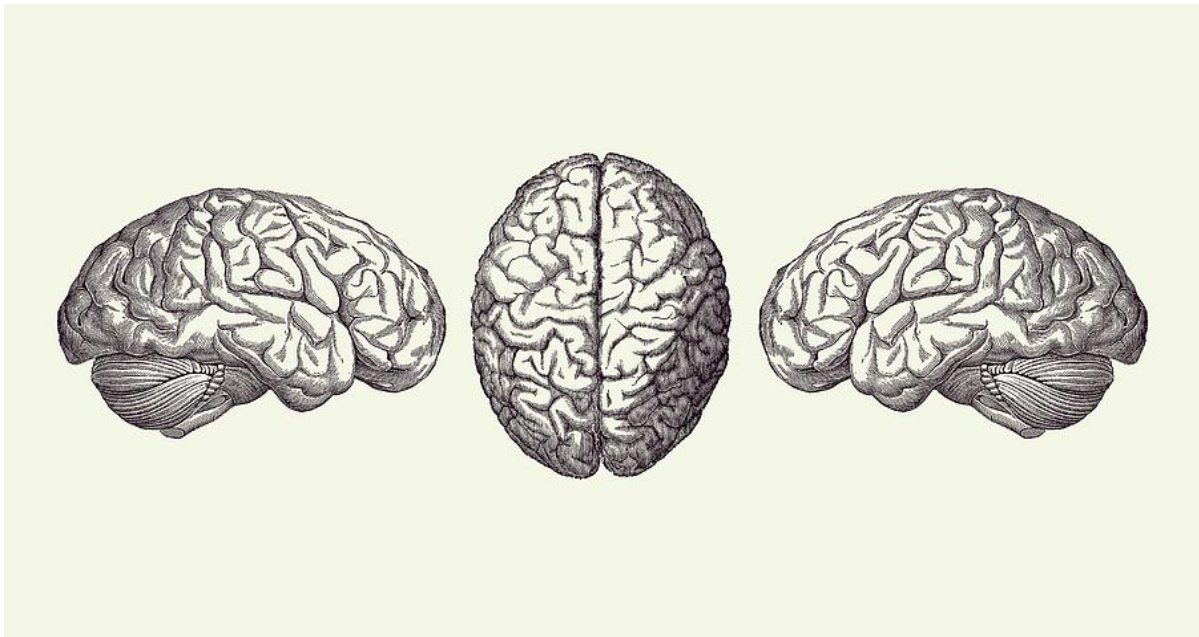


RLS EN PARKINSON; OORZAAK, GEVOLG, OF TOCH TOEVAL?

Onderzoek naar de relatie tussen de ziekte van Parkinson en Restless Legs Syndrome (RLS)



Bente Boerland
BC Broekhin Roermond
22 februari 2022

M.C. Janssen

Proposal code: 21.70.00 (physiology)
Research gebied: Life sciences

Afbeelding 1, beide zijaanzichten en bovenaanzicht van de hersenen van de mens, de hersenstam is niet weergegeven. (Vintage Anatomy Prints, 2020)

INHOUD

DEEL 1: RESEARCH PROPOSAL

1. Samenvatting	3
a. Beknopte samenvatting	3
b. Samenvatting in 5 kernwoorden	3
2. Introductie	4
a. Literatuur	4
b. Discussie	10
3. Onderzoek	13
a. Onderwerp en vraagstelling	13
b. Aanpak	14
c. Innovatie	15
d. Impact	15
4. Tijdsplan en budget	17
a. Tijdsplan	17
b. Budget	17
5. Bronnen	18
6. Bijlagen	21
a. Bijlage 1: Toelichting bij de gekozen vorm van de proposal	21
b. Bijlage 2: Data-analyse pilotonderzoek	24
c. Bijlage 3: Resultaten pilot onderzoek	26
d. Bijlage 4: Grafische weergave tijdsplan	28
e. Bijlage 5: Enquête	29
f. Bijlage 6: Logboek Profielwerkstuk	32

SAMENVATTING

BEKNOPTE SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson en RLS zijn twee aandoeningen die worden veroorzaakt door een defect in het dopaminerge systeem. De ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door het afsterven van de substantia nigra en de oorzaak van RLS ligt mogelijk bij het ontstaan van een ijzertekort in de hersenen. In beide gevallen wordt te weinig dopamine geproduceerd. Er is al veel onderzoek gedaan naar een eventueel verband tussen beide aandoeningen, maar er is nog geen prospectief onderzoek gedaan. Om de vraag of er sprake is van een verband tussen het krijgen van Parkinson na het krijgen van de aandoening RLS, te beantwoorden zal er een onderzoek gehouden worden onder 380 patiënten met RLS in de leeftijdsklasse 50 tot 60 jaar. De controlegroep zal bestaan uit een identieke groep mensen wat betreft grootte, geslacht en leeftijd, zonder RLS. De proefpersonen zullen gedurende 18 jaar gevolgd worden door middel van een jaarlijks consult, er zal dan worden gekeken of zij Parkinson hebben ontwikkeld. Wanneer het onderzoek ten einde loopt zal worden gekeken naar de verschillen in aantal en ziekteverloop van de mensen uit de verschillende groepen, op basis hiervan wordt meer informatie verkregen over een eventueel verband tussen de aandoeningen. Dit onderzoek is belangrijk omdat het een completer beeld schetst van de relatie tussen beide aandoeningen, dit zorgt ervoor dat er ingezet kan worden op preventie van een of beide aandoeningen. Dit heeft veel voordelen voor de patiënten zelf maar ook wat betreft economisch gewin. De totale duur van het onderzoek is 22 jaar, hierbij wordt gevraagd om financiële steun die 4800 euro bedraagt, exclusief salariskosten.

SAMENVATTING IN 5 KERNWOORDEN

- Dopaminerge systeem
- Prospectief
- Verbanden
- Innovatief
- Preventie

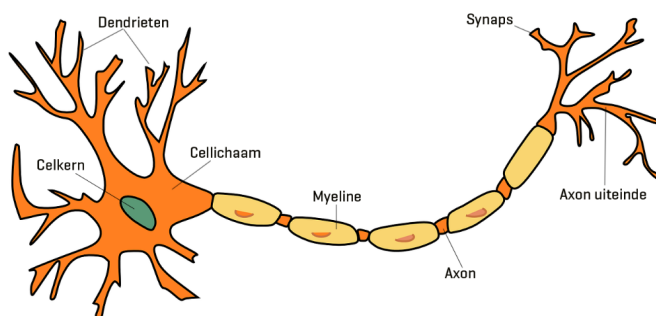
INTRODUCTIE

LITERATUUR

De basis van het zenuwstelsel bij de mens ligt bij het overdragen van impulsen.

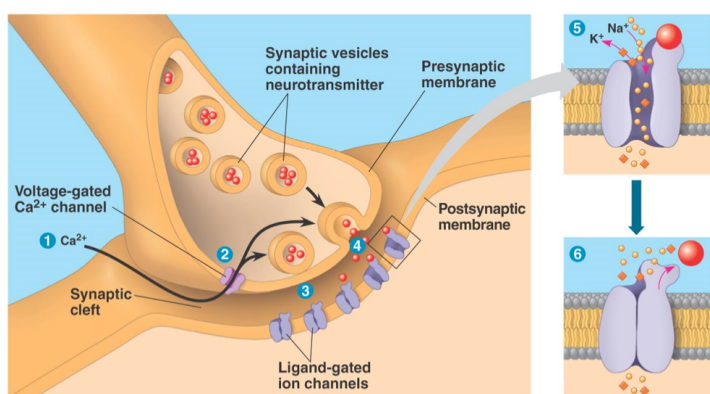
Impulsoverdracht vindt plaats door neuronen, maar ook gliacellen vormen een belangrijk deel van het menselijke zenuwstelsel, deze zijn van groot belang omdat ze zorgen voor stevigheid en bescherming in het zenuwweefsel, daarnaast zijn deze onmisbaar bij het in standhouden van de bloed hersenbarrière waardoor niet alle stoffen uit het bloed zomaar de hersenen kunnen bereiken. Er zijn verschillende

soorten gliacellen die allemaal essentieel zijn, met name de astrocyten spelen vermoedelijk een belangrijke rol bij het ontstaan van de ziekte van Parkinson (Nederlands herseninstituut, n.d.-b). Neuronen (zie afbeelding 2) zorgen voor de impulsoverdracht. Ze bestaan uit verschillende delen met een eigen functie. Ieder neuron bevat twee soorten uitlopers, de dendrieten en de axonen. De dendrieten ontvangen de impulsen en leiden deze naar het cellichaam waar vanuit de impuls via de axonen wordt doorgegeven aan een volgend neuron. Wanneer een impuls aankomt aan het einde van een axon worden neurotransmitters, die in blaasjes opgeslagen liggen in het einde van het axon, het presynaptische neuron, door middel van exocytose uitgescheiden waardoor ze terecht komen in de synaptische spleet. De



Afbeelding 2, De bouw van een neuron. (Nederlands Herseninstituut, n.d.-c)

neurotransmitters die



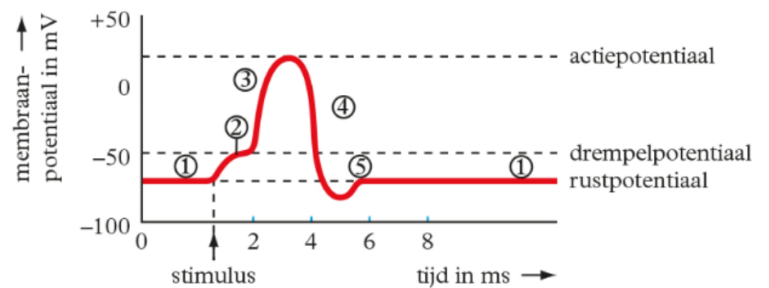
Afbeelding 3, Impulsoverdracht. (Cummings, 2006)

terecht komen in de synaptische spleet binden vervolgens aan de ionkanalen die zich in het postsynaptische membraan bevinden, hierdoor gaan deze kanalen open en kunnen Na^+ ionen de postsynaptische cel in diffunderen waardoor de impuls doorgegeven kan worden, dit gebeurt nadat K^+ ionen de cel zijn

uitgestroomd waardoor er een klein verschil in lading ontstaat tussen de binnenkant en de buitenkant van het membraan (zie afbeelding 3). Wanneer de spanning die is ontstaan over het membraan de drempelwaarde heeft bereikt, kan de impuls worden doorgegeven. Deze drempelwaarde ligt bij ongeveer -50 mV (zie afbeelding 4)(Gommers, et. al. 2019).

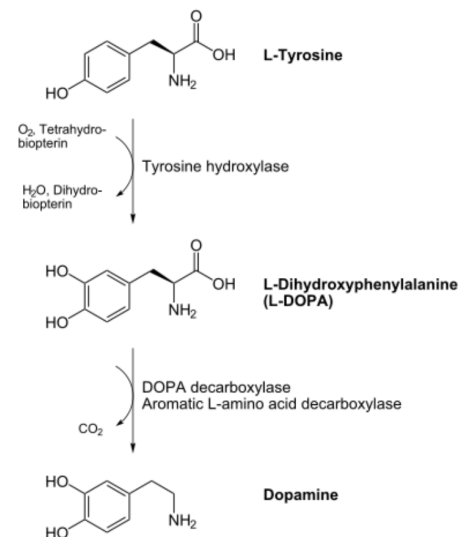
Neurotransmitters blijven maar relatief kort aanwezig in de synaptische spleet, wanneer de neurotransmitters aan de ionkanalen hebben gebonden en deze verder geen functie meer dienen te vervullen worden deze vaak door astrocyten opgenomen door middel van transmembraaneiwitten waar vanuit deze terug worden

gebracht naar het presynaptische neuron. Daarna kunnen ze nogmaals gebruikt worden wanneer er een nieuw impuls moet worden doorgegeven (Princen, n.d.). Een andere mogelijkheid voor het verwijderen van neurotransmitters uit de synaps is dat deze worden vernietigd door enzymen (Kwiekleven, 2021).

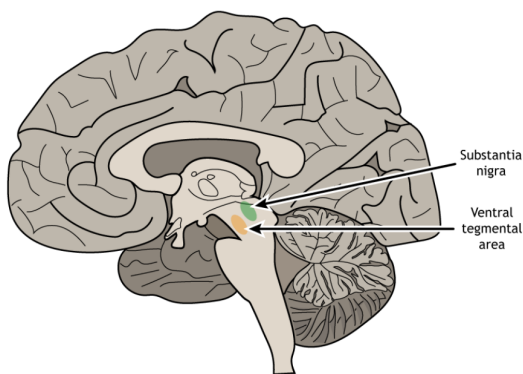


Afbeelding 4, de membraanpotential tijdens impulsoverdracht. (Bouwens et. al. 2013).

Een van de neurotransmitters in het menselijke zenuwstelsel is dopamine, deze neurotransmitter heeft verschillende functies en het effect van de stof hangt af van aan welk type receptor dopamine bindt (Kwiekleven, 2021). Dopamine komt onder andere vrij wanneer het lichaam een beloning verwacht en het is een neurotransmitter die een grote rol speelt bij de beweging (Nederlands Herseninstituut, n.d.-a). De wetenschappelijke naam van dopamine is 3,4-dihydroxytyramine, het wordt geproduceerd uit het aminozuur tyrosine (zie afbeelding 5)(Conrad, 2018). De neurotransmitter wordt geproduceerd in verschillende gebieden van de hersenen, waaronder de substantia nigra en de “ventral tegmental area” (zie afbeelding 6). De area tegmentalis ventralis is een groep



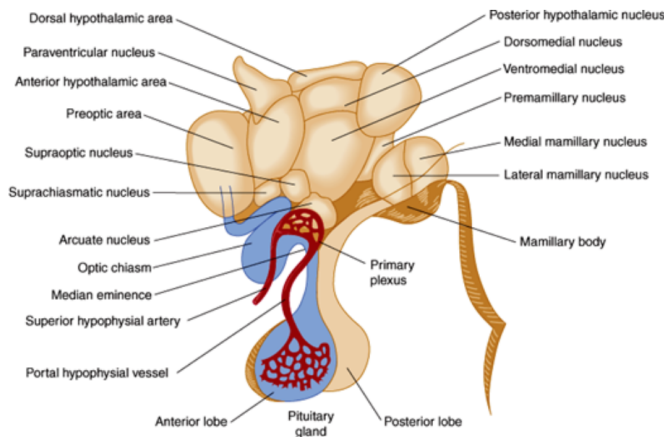
Afbeelding 5, de vorming van Dopamine uit het aminozuur Tyrosine. (Adrenaline, 2022)



Afbeelding 6, De ligging van de area tegmentalis ventralis (oranje gebied) en de substantia nigra (groene gebied) in de hersenen. (Henley, n.d.)

neuronen die zich bevindt dicht bij de middellijn aan de onderkant van de middenhersenen, het is het begin van het mesocorticolimbische dopaminesysteem (Area tegmentalis ventralis, 2019). Dopamine wordt ook geproduceerd in de arcuate nucleus (zie afbeelding 7), dit is een deel van de hypothalamus, dit komt omdat dopamine ook kan dienen als een neurohormoon (Conrad, 2018). Als hormoon heeft dopamine de functie om de afgifte van

prolactine te stimuleren vanuit de pars distalis in de adenohipofyse (zie afbeelding 7)(Mandal, 2019). Nadat dopamine is geproduceerd wordt het in synaptische blaasjes

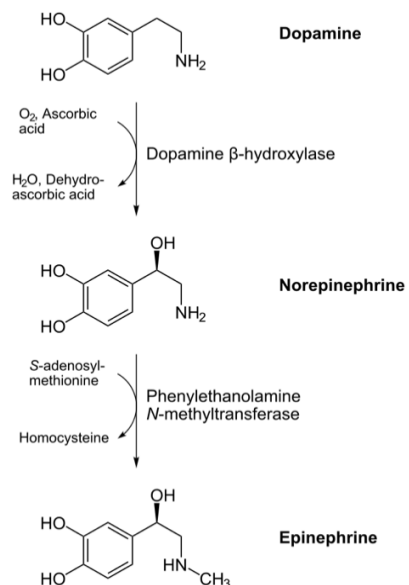


Afbeelding 7, verschillende gebieden in de hypothalamus, waaronder de arcuate nucleus (midden, vlak boven blauwe gebied) en de pars distalis (onderin, blauwe gebied). (McGraw-Hill, 2001)

opgeslagen, namelijk de *vesicular monoamine transporter 2* blaasjes (VMAT2). In deze blaasjes blijft de dopamine opgeslagen liggen totdat de actiepotentiaal ervoor zorgt dat de neurotransmitter wordt afgegeven in de synaptische spleet (Conrad, 2018). Er zijn vijf soorten receptoren voor dopamine die te verdelen zijn in twee verschillende klassen, namelijk de D1-soorten en de D2-soorten. Binnen de groep van de D1-soorten vallen de D1 en de D5 receptoren, en binnen de

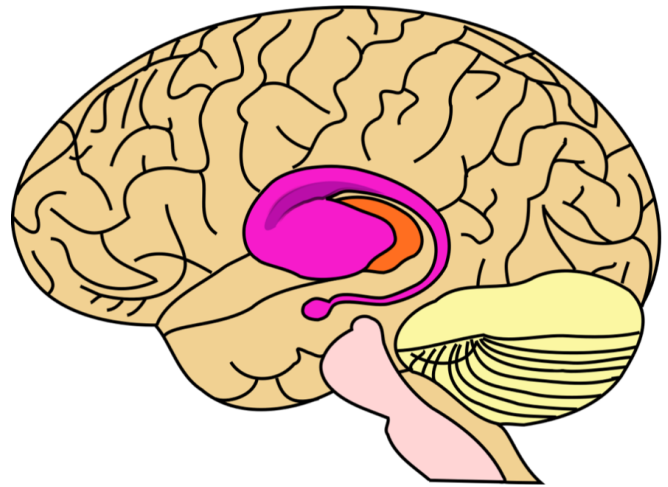
groep van de D2-soorten vallen de D2, D3 en D4 receptoren. De verschillende receptoren lijken veel op elkaar maar ze hebben *different signal transduction pathways*. Een signaaltransductie is het doorgeven van signalen binnen de cel, meestal gebeurt dit via eiwitten (Signaaltransductie, 2019). Alle dopamine receptoren zijn G-proteïnegekoppelde receptoren (GPCRs), de mogelijkheid van het doorgeven van signalen berust voornamelijk op het activeren van GTP-bindende proteïnen (G proteïnen)(Mandal, 2019). Dopamine is naast een neurotransmitter ook een *precursor of norepinephrine and epinephrine*, in deze functie is het oorspronkelijk ook ontdekt (zie afbeelding 8) (Mandal, 2019).

Dat de huishouding van dopamine goed verloopt en dat dit in de juiste hoeveelheden aanwezig is in de hersenen en in het zenuwstelsel is van groot belang. Bij de ziekte van Parkinson sterven dopamine producerende zenuwcellen in de substantia nigra (zie afbeelding 6) af, dit zorgt voor een tekort aan dopamine en dat kan lichamelijke en geestelijke klachten veroorzaken (Neurotransmitter, 2009). De substantia nigra, ook wel de zwarte substantie genoemd, behoort tot de basale kernen van het centrale zenuwstelsel. Het bestaat uit twee delen, namelijk de pars reticulata (SNr) en de pars compacta (SNc). De SNc vormt een



Afbeelding 8, de werking van dopamine als *precursor of norepinephrine and epinephrine*. (Adrenaline, 2022)

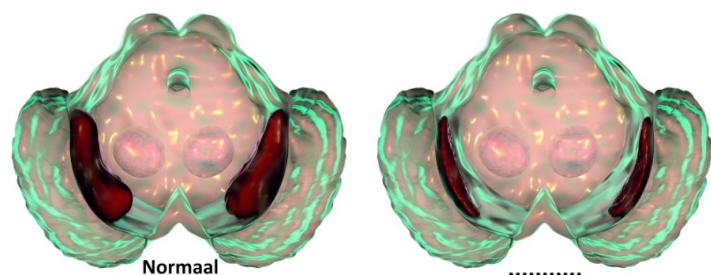
belangrijke dopaminerge projectie op het putamen (zie afbeelding 9), de basis van de grote hersenen, en de hersenschors, de buitenste laag van de hersenen. De substantia nigra speelt een belangrijke rol bij het starten van bewegingen en het reguleren van de basale ganglia (Substantia nigra, 2017). Naast de belangrijke functie die de substantia nigra vervult bij het inzetten van bewegingen wordt in de substantia nigra ook dopamine geproduceerd, verder speelt het vermoedelijk ook een rol bij het uiten van emoties en het vermogen om te leren (Budding, 2020). Wanneer men ouder wordt beginnen de zenuwcellen in de substantia nigra langzaam af te sterven, dit gebeurt bij alle mensen vanaf ongeveer het 45e levensjaar. De meeste mensen verliezen vanaf die tijd ongeveer één



Afbeelding 9, de ligging van het putamen (paarse gebied) in de hersenen. (Putamen, 2017)

procent van de neuronen uit dit gebied van de hersenen. Bij sommige mensen gaat dit afsterven van de neuronen een stuk sneller of zij hebben op jongere leeftijd al een veel kleinere hoeveelheid zenuwcellen in de substantia nigra, deze mensen ontwikkelen de ziekte van Parkinson (zie afbeelding 10). Meestal krijgen mensen met de ziekte van Parkinson last van symptomen als zij ongeveer 20 tot 30 procent van de neuronen in de substantia nigra zijn verloren.

Door het afsterven van de substantia nigra ontstaat een tekort aan dopamine in de hersenen, daarnaast kunnen de hersenen ook steeds minder goed met de beschikbare hoeveelheid dopamine omgaan doordat de regeling veel moeilijker verloopt. Dit zorgt voor problemen bij het doorgeven van signalen (Budding, 2020).



Afbeelding 10, bovenaanzicht van de basale ganglia met de substantia nigra aangegeven (rode gebieden) van een persoon met een normaal brein (links) en een persoon met Parkinson (rechts). (Microbe, 2018)

Parkinson is een chronisch progressieve aandoening, het is een van de meest snelgroeïende hersenziekten van dit moment. In de afgelopen 30 jaar is het aantal mensen met Parkinson meer dan verdubbeld, wereldwijd zijn er op dit moment ongeveer 7 miljoen mensen met Parkinson, wanneer de groei die op dit moment plaatsvindt door zou zetten, zouden er in 2040 wereldwijd 13 miljoen mensen zijn met de ziekte van Parkinson (Bloem, 2021-a).

Kenmerkende symptomen van Parkinson zijn: traagheid in het bewegen, trillen van de handen en armen dat vooral in rust optreedt, kwijlen en simpele bewegingen die lastig en traag worden, verder heeft het ook grote gevolgen voor het denken, de stemming, slapen en het kan voor problemen met seksualiteit zorgen, ook komen algemene pijnklachten veel voor bij patiënten met Parkinson. De oorzaak van Parkinson en van het afsterven van de substantia nigra is niet bekend, er wordt gedacht aan genetische factoren die een grote rol spelen, maar ook pesticiden zouden de oorzaak kunnen zijn. Het afsterven van de substantia nigra heeft waarschijnlijk te maken met een foutieve stapeling van eiwitten, deze foutief gestapelde eiwitten kunnen vervolgens gaan klonteren waardoor ze vast komen te zitten in de zenuwcellen en deze vervolgens afsterven. Een nieuw inzicht wijst er op dat de foutief gestapelde eiwitten de zieke zenuwcel kunnen verlaten en vanuit daar een nog gezonde zenuwcel kunnen besmetten, deze eiwitten die kunnen overspringen van de ene naar de andere zenuwcel worden ook wel prionen (alfasenucleïne) genoemd. Pesticiden vinden een weg naar onze voedselketen waardoor deze giftige stoffen in onze darmen terecht komen, het is mogelijk dat vanuit daar een domino effect ontstaat via de nervus vagus. Vanuit de nervus vagus komen de ziekmakende eiwitten aan in de onderkant van de hersenstam, in het droomcentrum. Vanuit het droomcentrum bewegen de zieke eiwitten zich naar het substantia nigra, dit zorgt voor Parkinsonverschijnselen en uiteindelijk Parkinson (Bloem, 2021-b).

Met behulp van medicatie en in sommige gevallen een hersenoperatie kunnen de symptomen van de ziekte van Parkinson worden verminderd (Parkinsonvereniging, n.d.). De operatie die bij sommige patiënten gunstige resultaten oplevert is door middel van deep brain stimulation (DBS), hierbij worden elektroden in de hersenen geplaatst waarna er vervolgens elektrische schokjes in de hersenen afgegeven waardoor verschillende symptomen worden onderdrukt (Hersenstichting, n.d.). Een aantal veelgebruikte medicijnen voor het verlichten van de klachten die bij Parkinson horen zijn levodopa, dopamine agonisten en andere medicijnen, respectievelijk worden ze omgezet in dopamine, bootsen ze de werking van dopamine na, of verbeteren ze de werking van de nog aanwezige dopamine (Parkinsonvereniging, n.d.). Wat veel patiënten met Parkinson helpt om minder last te hebben van bewegingsklachten die zij ervaren is het bewust nadenken over de handelingen die ze uitvoeren. De substantia nigra werkt als een automatische piloot, maar wanneer deze is aangetast door afsterving werkt dit niet meer naar behoeven, daarom kan het patiënten helpen om door middel van fysiotherapie manieren te leren om bewust na te denken over de stappen die ze zetten tijdens het lopen. Zo kan het bijvoorbeeld helpen om met een soort schaatsbewegingen te lopen om om kruislings stappen te zetten (Bloem, 2021-b).

Net als Parkinson is ook RLS een aandoening waarbij een verstoorde dopaminehuishouding mogelijk de oorzaak is van de klachten die door de patiënt worden ervaren. RLS, afkorting van Restless Legs Syndrome, is een neurologische aandoening waarbij de patiënt de benen moeilijk stil kan houden door een rusteloos gevoel in de benen. Het ongemak dat

wordt ervaren is alleen aanwezig bij het stil (moeten) houden van de benen en wordt verlicht wanneer de patiënt in beweging komt (Van Essen, 2019). De oorzaak van RLS is niet bekend, er wordt gedacht dat de aandoening genetisch bepaald is en dat ijzer een rol zou kunnen spelen. Er zijn verschillende omstandigheden waardoor de aandoening verergert kan worden, bijvoorbeeld door alcoholgebruik of een ongezonde leefstijl, wanneer een dergelijke oorzaak bekend is wordt de oorzaak van het probleem aangepakt (Albert Schweitzer ziekenhuis, 2019).

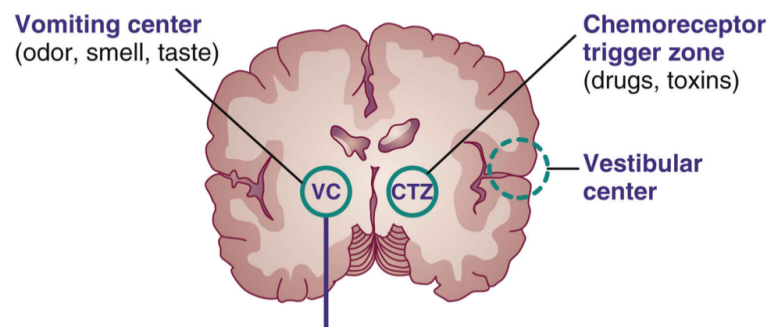
Bij veel patiënten met RLS is er sprake van een ijzertekort in de hersenen ook al geven resultaten uit bloedonderzoek aan dat de patiënt geen ijzertekort heeft. Dit komt doordat veel van deze mensen een lage waarde van ferritine hebben, dit is een eiwit dat zorgt voor de opslag en binding van ijzer. Het blijkt dat patiënten met RLS lage concentraties aan ijzer hebben in de substantia nigra, dit blijkt ook een maat te zijn voor de ernst van de symptomen die door de patiënt wordt ervaren. Ijzer is een belangrijke cofactor die nodig is bij de productie van dopamine in de substantia nigra, dat een lage concentratie ijzer in de hersenen dus leidt tot een tekort aan dopamine lijkt dus zeer logisch. Toch is er ook nog veel onzekerheid over de rol die ijzer en het tekort hieraan speelt bij RLS, het is namelijk nog niet bekend hoe het kan dat de concentraties van ijzer in de rest van het lichaam helemaal normaal zijn maar dat er in de hersenen een tekort aanwezig is (Johns Hopkins medicine, n.d.).

Ook bij Parkinson speelt ijzer een grote rol. Uit onderzoek blijkt dat in de substantia nigra van mensen met Parkinson hogere concentraties ijzer aanwezig zijn dan bij mensen die geen Parkinson hebben. Het lijkt erop dat de verhoogde ijzerafzetting in de hersenen die bij mensen met Parkinson optreedt, ervoor zorgt dat afweercellen worden geactiveerd en cellen in de hersenen hierdoor kapot worden gemaakt (Alzheimer Nederland, 2018). Daarnaast blijkt ook nog dat bij patiënten met parkinson de verhouding tussen Fe^{3+} en Fe^{2+} verschuift van 2:1 naar 1:2, waarbij Fe^{2+} een veel meer schadelijke variant is. Dit hogere gehalte van de schadelijke ijzerionen zorgt voor de productie van reactieve hydroxylradicalen die elektronen op kunnen nemen van onverzadigde vetzuren waardoor oxidatieve stress ontstaat in de substantia nigra. Dit zorgt ervoor dat de membraaneiwitten van de cellen kapot worden gemaakt waardoor de cellen afsterven. De verhoogde hoeveelheid ijzer in de hersenen speelt dus een grote rol bij de ziekte van Parkinson, maar het is nog niet bekend of het verhoogde ijzergehalte en de gevolgen daarvan een oorzaak of een consequentie zijn van de ziekte (Sian-Hülsmann et. al. 2010).

Net als patiënten met Parkinson hebben sommige patiënten met RLS baat bij het nemen van dopamine agonisten, deze medicijnen blokkeren centrale dopaminereceptoren in de chemoreceptor triggerzone (CTZ)(zie afbeelding 11) buiten de bloed hersenbarrière (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.). Doordat de medicijnen de plek op de receptoren kunnen innemen bootsen ze de werking van dopamine na waardoor de klachten die

veroorzaakt worden door het tekort aan dopamine minder ernstig ervaren worden (Parkinsonvereniging, 2018).

Omdat zowel de ziekte van Parkinson als RLS te maken hebben met een verstoorde dopaminehuishouding met als gevolg klachten die zorgen voor moeite met beweging, in het geval van Parkinson is dit voornamelijk tremor en in het geval van RLS gaat het vooral om een onaangenaam gevoel in



Afbeelding 11, de ligging van de chemoreceptor triggerzone (rechter cirkel) in de hersenen. (Basicmedical Key, n.d.)

de benen en eventueel andere ledematen, lijkt het interessant om te onderzoeken of er een verband is tussen te twee aandoeningen. Er zijn een groot aantal verschillen te vinden tussen de aandoeningen maar overeenkomsten zijn er op verschillende gebieden ook. De vraag is dan ook: Is er een verband tussen RLS en de ziekte van Parkinson.

DISCUSSIE

(Voor uitleg over de gekozen vorm, zie bijlage 1)

Het artikel (Peeraully & Tan, 2012) bevat een samenvatting van alles wat er tot op het heden (2012 in het artikel) bekend is over het etiologische verband tussen de aandoening RLS en de ziekte van Parkinson op verschillende gebieden.

Bij zowel patiënten met vergevorderde Parkinson als bij patiënten met primaire RLS, dit is RLS die niet is veroorzaakt door een aanwijsbare andere oorzaak zoals een laag ferritine gehalte, Parkinson of zwangerschap, blijkt uit autopsierapporten dat er sprake is van een verlies aan D2 dopamine receptoren in vergelijking met een neurologisch gezien normale proefgroep, uit deze resultaten blijkt ook dat de ernstigheid van de vermindering van deze receptoren samenhangt met de ernst van de klachten die de patiënten ervaren. Volgens het artikel is dit, dus het feit dat dit in beide aandoeningen voorkomt, een argument om aan te nemen dat er wel degelijk een etiologisch verband bestaat tussen beide aandoeningen.

Eveneens uit autopsierapporten blijkt dat er bij RLS patiënten geen sprake is van verlies van Dopaminerge cellen in de substantia nigra pars compacta, terwijl dit bij alle Parkinsonpatiënten wel het geval is.

Het artikel bespreekt ook de resultaten van verschillende gebieden die gedaan zijn op het gebied van genetica op basis waarvan mogelijkerwijs een uitspraak gedaan kan worden over de relatie tussen beide aandoeningen. Uit de resultaten van een bepaalde studie blijkt dat in

de helft van de patiënten afkomstig uit twee families met idiopathische RLS de zogenaamde Parkin mutatie voorkomt, daarnaast blijkt uit een ander onderzoek waarin een groep met een bepaalde parkinmutatie tegenover een identieke proefgroep met idiopathische Parkinson, dat de prevalentie van RLS 45% tegenover 0% was, dit is een zeer sterk argument voor een verband tussen de aandoeningen.

Behalve dit ene genetische verband is er verder geen enkel ander bewijs om te concluderen dat er een verband bestaat tussen de aandoeningen, er zijn verschillende andere studies gedaan die in het artikel worden beschreven, maar al deze studies geven een negatieve uitslag op het gebied van een correlatie tussen de aandoeningen.

Uit verschillende klinische onderzoeken blijkt echter wel dat er doorgaans veel meer mensen met RLS zich bevinden in een groep met Parkinsonpatiënten dan in een controlegroep die identiek is wat betreft leeftijd en geslacht maar die geen Parkinson hebben hieruit blijkt dus dat het mogelijk is om te concluderen dat de kans op het krijgen van RLS groter is als je Parkinson hebt dan wanneer je dit niet hebt. Toch zitten aan al deze onderzoeken ook haken en ogen waardoor deze conclusie in geen van de gevallen echt doorslaggevend is om te kunnen zeggen dat er een duidelijk verband is tussen de aandoeningen.

Een zeer opvallend gegeven uit het artikel is het volgende. Bij Parkinson lijkt het er op dat er een grote concentratie ijzer en ferritine aanwezig is in de substantia nigra, dit zorgt voor oxidatieve stress waardoor de dopamine producerende cellen beschadigd raken en afsterven, dit is opvallend omdat bij RLS er juist sprake is van een tekort aan ijzer waardoor dopamine niet genoeg geproduceerd kan worden. Dit verschil pleit ervoor dat er geen verband bestaat tussen de aandoeningen, ondanks dat beide zaken zorgen voor een zelfde resultaat, namelijk te weinig dopamine waardoor verschillende bewegingsgerelateerde klachten ontstaan.

Volgens het artikel blijkt over het algemeen uit echografisch bewijs dat de mechanismen achter de aandoeningen op grote schaal van elkaar verschillen, maar een doorbraak daarentegen is dat het ook blijkt dat het nigrostriatale systeem bij beide aandoeningen wordt aangetast en dat er een link lijkt te zijn tussen de parkinmutatie en RLS, ondanks het feit dat andere genetische onderzoeken geen verband aan lijken te duiden. De conclusie van het artikel is vooral dat er nog een hoop onderzoek gedaan moet worden om meer duidelijkheid te krijgen, voornamelijk op het gebied van klinisch onderzoek, maar zeker ook onderzoek naar de rol die genetica speelt.

Wat dus vooral blijkt uit dit artikel is heel erg veel onduidelijkheid, er zijn overeenkomsten die duiden op een mogelijk verband, maar er zijn zeker ook grote verschillen op basis waarvan een verband tussen de twee aandoeningen veel minder aannemelijk lijkt. Voornamelijk de klinische onderzoeken trekken aandacht, veel van deze onderzoeken hebben een

vergelijkbare opzet en ze onderzoeken ook hetzelfde soort verband, namelijk of de kans op het krijgen van RLS groter is als je al Parkinson hebt dan als je dit nog niet hebt, maar toch zijn de resultaten die eruit voortkomen vaak heel anders en soms zelfs tegenstrijdig, dat is opvallend. Wat daarin ook opvallend is is dat het onderzoek volgens het artikel nog niet in tegenovergestelde richting is uitgevoerd, er is nog geen klinisch onderzoek gedaan naar of de kans op het krijgen van Parkinson ook groter is als je al RLS hebt dan als je geen RLS hebt. Hierin lijkt dus nog informatie te missen om meer te kunnen zeggen over de puzzel die het is om er achter te komen of er een relatie is tussen de aandoeningen, en als dit het geval is wat dit verband dan precies zal zijn. Verder blijkt ook dat er nog verschillende onderzoeken met daarin belangrijke en essentiële vragen open staan die nog te beantwoorden zijn. Zo is er bijvoorbeeld nog maar weinig onderzoek gedaan naar de relatie die er bestaat tussen mensen die eerst RLS hebben en daarna Parkinson krijgen, dit is een van de vele onderwerpen en deze zaak die nog onderzocht kan worden.

ONDERZOEK

ONDERWERP EN VRAAGSTELLING

Zoals eerder aangegeven is er naar mijn mening sprake van een behoorlijke lacune in de kennis die er tot op dit moment aanwezig is over het verband tussen Parkinson en RLS waarbij een patiënt eerste gediagnosticeerd wordt met RLS en later ook de ziekte van Parkinson. Dit verband is nog niet uitgebreid onderzocht maar het vergaren van kennis over dit verband is wel van groot belang voor een grote groep mensen, zowel voor wetenschappers als voor patiënten. Het is van belang om precies te weten wat het verband is tussen beide ziekten zodat hiermee rekening gehouden kan worden wat betreft behandeling en eventuele preventie. Op dit moment is er nog geen medicijn of behandeling bekend die Parkinson kan remmen, stoppen of zelfs terugdraaien, maar als het exacte verband bekend wordt en het mechanisme dat hierachter speelt door verschillende vervolgonderzoeken op echografische, pathologische en genetische grond wordt bepaald, dan kan er vervolgens opnieuw onderzoek gedaan worden naar een manier van preventie. Het voorkomen van het ontwikkelen van Parkinson of RLS is van groot belang voor patiënten, beide aandoeningen hebben een grote invloed op de levens van de patiënten en diens naasten, het voorkomen of ten minste remmen van de aandoeningen kan de kwaliteit van leven sterk verbeteren voor deze mensen. Maar, om er achter te komen hoe deze mensen moeten worden geholpen moet eerst de exacte relatie tussen de aandoeningen worden bepaald, dit kan door middel van onderzoek. Uit een zeer kleine pilot (zie bijlage 2 en bijlage 3) onder een aantal Parkinsonpatiënten waarin zij een enquête in moesten vullen over het al dan niet hebben gehad van RLS-achtige verschijnselen voordat zij gediagnosticeerd werden met de ziekte van Parkinson, komen een aantal interessante gegevens naar voren. Van het kleine aantal respondenten (n=5) kan bij een van de respondenten geconcludeerd worden dat de betreffende persoon waarschijnlijk RLS had al voordat die Parkinson kreeg, bij 2 van de andere respondenten was dit niet met zekerheid te concluderen maar zijn er wel aanwijzingen die in de richting wijzen van de aanwezigheid van RLS. Deze resultaten zijn interessant te noemen maar vanwege de zeer kleine proefgroep is hieruit geen algemene conclusie te trekken, daarom is het van belang het onderzoek dat een verband zou kunnen bevestigen of ontkrachten grootschaliger aan te pakken. In dit onderzoek zal de volgende vraag centraal staan: Is er sprake van een verband tussen het krijgen van Parkinson na het krijgen van de aandoening RLS? Als wordt gekeken naar de verschillende onderzoeken die in het verleden naar het verband tussen deze aandoeningen zijn gedaan en het redelijke aantal onderzoeksresultaten die wijzen op een etiologisch verband tussen de aandoeningen, met als aanvulling de zeer interessante resultaten uit de pilot, is de hypothese als volgt: De kans op het krijgen van Parkinson wanneer er al sprake is van een diagnose RLS is grotere dan wanneer iemand geen RLS heeft.

AANPAK

Het onderzoek dat zal worden gebruikt om deze hypothese te testen zal als volgt verlopen. De schatting is dat ongeveer 2,7 tot 10% van de populatie aan RLS lijdt, voor het onderzoek is daarom een proefgroep nodig van 380 mensen (surveymonkey, n.d.) met primaire RLS in de leeftijdsklasse 50 tot 60 jaar, ook is het belangrijk om een controlegroep te hebben met daarin mensen zonder RLS die verder identiek is aan de proefgroep wat betreft geslacht en leeftijd. Beide groepen zullen gedurende een periode van 18 jaar gevolgd moeten worden om te bekijken of de betreffende personen Parkinson ontwikkelen, dit zal gedaan worden door een consult om het jaar waarin door de arts wordt bekeken of de personen Parkinson Symptomen hebben ontwikkeld. Na de periode van maximaal 18 jaar, bij een aantal patiënten zal dit korter zijn wegens het al eerder vaststellen van Parkinson of het overlijden van de proefpersoon, zal door middel van statistiek een uitspraak gedaan kunnen worden over een mogelijk verband tussen RLS en Parkinson. Voor beide groepen zal het aantal personen dat Parkinson heeft gekregen bepaald moeten worden, dit moet vervolgens uitgedrukt worden in een percentage, vervolgens kan door middel van het normaal ϕ -coëfficiënt worden bepaald wat de significantie is van het eventueel gevonden verschil tussen de groepen. Na het bepalen hiervan kan worden bepaald of het verschil groot, middelmatig of gering is. Wanneer geldt: $\phi < -0,4$ of $\phi > 0,4$, dan is het verschil tussen de twee groepen groot, wanneer geldt: $-0,4 \leq \phi < -0,2$ of $0,2 < \phi \leq 0,4$, dan is het verschil tussen de groepen middelmatig en wanneer geldt $-0,2 \leq \phi \leq 0,2$, dan is het verschil tussen de groepen klein. Uitgaande van de hypothese die voor het grootste gedeelte is gebaseerd op de pilot (zie bijlage 2 en bijlage 3) is de verwachting dat het verschil ofwel groot ofwel middelmatig zal zijn, wanneer het verschil groot blijkt te zijn, dan kan worden gesteld dat de hypothese van het onderzoek wordt bevestigd, wanneer het verschil tussen de groepen op basis van het normaal ϕ -coëfficiënt klein kan worden genoemd, dan wordt de hypothese verworpen. Als het verschil tussen de groepen aangemerkt zou worden als klein dan is het met dit onderzoek niet te bepalen of de hypothese wordt bevestigd of ontkracht, het is dan dus ook niet mogelijk om de vraag, is er sprake van een relatie tussen het krijgen van Parkinson na het krijgen van de aandoening RLS, te beantwoorden. Als de uitslag van het onderzoek is dat het verschil tussen de groepen middelmatig is dan zal het onderzoek moeten worden herhaald op grotere schaal of de opzet van het onderzoek zal in dat geval anders moeten om toch antwoord te kunnen geven op een van de belangrijkste vragen die nodig is voor het bepalen van het eventuele verband tussen RLS en Parkinson. Naast de daadwerkelijke uitspraak om de hypothese te kunnen bevestigen of te ontcrachten is het ook belangrijk om de belangrijkste en meest opvallende zaken uit de uiteindelijke resultaten te documenteren. Zo kan er bijvoorbeeld gekeken worden naar een verschil in de gemiddelde leeftijd waarop de mensen uit de verschillende groepen Parkinson krijgen. Ook kan er gekeken worden naar hoe snel Parkinson zich ontwikkelt bij de mensen die last krijgen van deze aandoeningen uit de verschillende groepen en naar de ernst van deze klachten. Het kijken naar dergelijke verschillen tussen beide groepen, dus tussen mensen die Parkinson

krijgen terwijl ze al RLS hadden en mensen die Parkinson krijgen maar die geen last hadden van RLS, kan meer informatie geven over het verband tussen beide aandoeningen en hoe deze aandoeningen los van elkaar of juist samen met elkaar kunnen voorkomen, het is vervolgens weer van groot belang om dit goed gedocumenteerd te krijgen om daarna te kunnen werken aan preventie, genezing of verlichting.

INNOVATIE

Tot op het heden is er naast de uitgevoerde pilot nog geen onderzoek gedaan naar de relatie tussen Parkinson en RLS in de door het onderzoek beschreven volgorde, nog nooit zijn mensen over een langere periode gevolgd om te bekijken of een bepaalde ziekte zich zou gaan ontwikkelen, in dit geval dus de ziekte van Parkinson. Vermoedelijk is dit nog niet gedaan vanwege het feit dat deze onderzoeken lang moeten lopen zonder enige garantie op resultaat. Toch is het van groot belang dat dit wordt gedaan, juist omdat andere onderzoeken steeds blijven hangen waardoor het antwoord iedere keer opnieuw is, het zou kunnen dat er een verband bestaat tussen de twee aandoeningen, maar dit is niet met zekerheid te zeggen, daarvoor moet eerst nader onderzoek gedaan worden. Het uitzetten en completeren van een prospectief onderzoek is een van deze andere onderzoeksmethoden die meer duidelijkheid zou kunnen geven over de relatie tussen beide aandoeningen en die ook vragen die door andere onderzoeken open zijn gebleven zou kunnen beantwoorden. Het krijgen van een compleet beeld van de relatie tussen de aandoeningen heeft verschillende voordelen. Naast het feit dat dit voor de patiënten enorm prettig en ook nodig is omdat er op deze manier voor preventie en passende zorg kan worden gezorgd, zorgt het hebben van meer informatie en een compleet beeld over de relatie van de aandoeningen ook voor veel economisch gewin voor de medische wereld. Voorkomen is immers beter dan genezen.

IMPACT

Zoals gezegd is het verkrijgen van een compleet beeld belangrijk op veel verschillende gebieden. Allereerst voor de patiënten zelf. Wanneer duidelijk wordt over er daadwerkelijk een grotere kans op het krijgen van Parkinson wanneer iemand RLS heeft dan wanneer iemand dit niet heeft en hoe dit exact werkt, dan kan er worden gezocht naar een manier van preventie die bij mensen met RLS kan worden ingezet waardoor het ontstaan van Parkinson kan worden voorkomen of ten minste worden uitgesteld. Dit zorgt voor het behouden van de kwaliteit van leven van deze mensen. Naast een groot voordeel voor de patiënten is de mogelijkheid tot preventie ook belangrijk voor de rest van de maatschappij. Uit onderzoek blijkt dat er toenemend bewijs is voor kosteneffectiviteit van preventie in de zorg, dit wordt vanuit twee kanten gunstig beïnvloed (Van den Berg, et. al. 2014). Als eerste blijkt dat de kosten die worden gemaakt door preventie bij veel ziekten in balans zijn met de kosten die gemaakt zouden worden wanneer er niet preventief gehandeld zou worden. Deze balans slaat door naar de positieve kant doordat ziekteverzuim afneemt. Zeker bij een aandoening

als Parkinson is ziekteverzuim een groot probleem, de leeftijd waarop Parkinson begint wordt steeds lager en er blijkt ook nog eens dat wanneer de ziekte op jongere leeftijd begint, de klachten relatief snel verergeren. Doordat Parkinson behoort tot de bewegingsstoornissen wordt het voor veel patiënten met Parkinson op ten duur lastig om te blijven werken, dit komt dan doordat zij moeite krijgen met schrijven door tremor, doordat bewegen steeds trager en lastiger gaat of doordat de armen en benen steeds stijver worden. Naast deze klachten die het bewegen lastig maken kan de ziekte van Parkinson ook vaak zorgen voor concentratieproblemen, vergeetachtigheid en vermoeidheid. Al deze klachten maken het lastig om te blijven werken waardoor patiënten vroegtijdig moeten stoppen met werken, zij kunnen namelijk niet terugkomen na een tijdje gezien het feit dat de aandoening chronisch en progressief is. Doordat deze mensen met Parkinson moeten stoppen met werken zorgt dit voor economische nadelen voor de maatschappij. Door te investeren in preventie kan ziekteverzuim op grote schaal verminderd worden waardoor de economie draaiende blijft en de patiënten met, of misschien uiteindelijk zelfs zonder doordat zij door de hoge mate van preventie de ziekte helemaal niet ontwikkelen, gelukkig kunnen blijven werken tot aan hun pensioen.

TIJDSPAD EN BUDGET

TIJDSPAD

Voor het totale onderzoek zal 22 jaar nodig zijn, deze periode zal verdeeld worden in verschillende stadia. De eerste 2 jaar van deze periode zal besteed worden aan het werven van mensen die deel willen nemen aan het onderzoek, er moeten 380 mensen gezocht worden met RLS, zij moeten allemaal vallen binnen de leeftijdsklasse 50 tot 60 jaar oud op het moment van het starten van het onderzoek, wanneer mensen dus helemaal aan het begin van de werving voor proefpersonen worden gevonden dan moeten zij minimaal 48 jaar oud zijn en maximaal 58. Vanwege de verwachting dat het compleet maken van deze groep de meeste tijd kost omdat er procentueel gezien niet zo heel veel mensen zijn die voldoen aan deze eisen, is dit waarmee het onderzoek wordt begonnen. Wanneer deze groep compleet is wordt er op zoek gegaan naar een identieke controlegroep wat betreft grootte, leeftijd en geslacht. Na 2 jaar moet de proefgroep en de controlegroep compleet zijn. Vervolgens zal het daadwerkelijke onderzoek gedurende 18 jaar lopen. De personen die mee doen aan het onderzoek zullen ieder jaar op consult komen bij de arts. Na een periode van (maximaal) 18 jaar, zullen er nog twee jaar nodig zijn voor het verwerken van de resultaten en het trekken van conclusies op basis van deze resultaten om vervolgens aan het einde van deze 2 laatste jaren een uitspraak te doen over een eventuele relatie tussen RLS en de ziekte van Parkinson. Het onderzoek zal starten op 1 september 2030 en zal eindigen op 1 september 2052. (Voor een grafische weergave van het tijdspad, zie bijlage 4)

BUDGET

Voor het onderzoek wordt gevraagd voor financiële steun die €4800 bedraagt. Dit bedrag zal worden gebruikt voor het betalen van de vergoedingen die de proefpersonen zullen ontvangen. Iedere proefpersoon zal €100 vergoeding ontvangen, er is voor dit bedrag gekozen gezien de lage last (geen bloedprikken, langdurige scans of verblijf in het ziekenhuis, slecht een keer per jaar een consult van ongeveer 10 minuten), in combinatie met de lange duur van het onderzoek. Verder zullen ook eventuele reiskosten van de proefpersonen betaald moeten worden. Met behulp van de financiële steun die €4800 zou bedragen, kan tussen de 60% en de 65% van de vergoedingen betaald worden.

BRONNEN

- Adrenaline. (2022). [afbeelding] Bekeken op 25 januari 2022, op: <https://nl.wikipedia.org/wiki/Adrenaline>
- Albert Schweitzer ziekenhuis. (2019). Rusteloze benen. Bekeken op 27 april 2021, op: https://www.asz.nl/folders/rls_626/rusteloze-benen.pdf
- Alzheimer Nederland. (2018). Ijzer is een aandrijvende factor bij Alzheimer, Bekeken op 30 januari 2022, op: <https://www.alzheimer-nederland.nl/nieuws/ijzer-aandrijvende-factor-alzheimer>
- Area tegmentalis ventralis (2019). In wikipedia. Bekeken op 6 januari 2022, op: https://nl.wikipedia.org/wiki/Area_tegmentalis_ventralis
- Basicmedical Key. (n.d.). The chemoreceptor trigger zone and vomiting center [afbeelding] Bekeken op 25 januari, op: <https://basicmedicalkey.com/gastrointestinal-tract-disorders/>
- Berg, M. van den. et. al. (2014). preventie in de zorg. Bekeken op 18 februari 2022, op: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/010003002.pdf>
- Bloem, B. (2021-a) Er zijn zeven miljoen ziektes van Parkinson. Bekeken op 30 januari 2022, op: <https://www.radboudumc.nl/nieuws/2021/er-zijn-zeven-miljoen-ziektes-van-parkinson>
- Bloem, B. (2021-b). Waarom krijgt straks iedereen de ziekte van Parkinson? Bekeken op 12 april 2021, op: <https://www.youtube.com/watch?v=3JKECIJDFXU>
- Bouwens, R.E.A. et.al. (2013). Binas tabel 88F: Uitwisseling K⁺ en Na⁺ door celmembran bij actiepotentiaal [afbeelding]
- Budding, J. (2020). De invloed van de substantia nigra bij de ziekte van Parkinson. Bekeken op 13 januari 2022, op: <https://www.medicalfacts.nl/2020/06/04/de-invloed-van-de-substantia-nigra-bij-de-ziekte-van-parkinson>
- Conrad, B. (2018). The role of Dopamine as a Neurotransmitter in the Human Brain. Bekeken op 12 april 2021, op: <https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2018/november/the-role-of-dopamine-as-a-neurotransmitter-in-the-human-brain/>
- Cummings, B. (2006). Impulsoverdracht [afbeelding] Bekeken op 25 januari 2022, op: <https://biologie.rsg-sneek.nl/h4/h4thema5/impulsoverdracht.html>
- Essen, T. van (2019). Rusteloze benen (Restless Legs Syndroom). Bekeken op 27 april 2021, op: <https://www.maxvandaag.nl/sessies/themas/gezondheid-sport/rusteloze-benen-restless-legs-syndroom/>
- Farmacotherapeutisch Kompas. (n.d.). dopamine-antagonisten. Bekeken op 15 januari 2021, op: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/dopamine_antagonisten
- Henley, C. (n.d.). Ventral Tegmental Area [afbeelding] Bekeken op 25 januari 2022, op: <https://openbooks.lib.msu.edu/neuroscience/chapter/motivation-and-reward/>

Hersenstichting. (n.d.). Deep brain stimulation (DBS). Bekeken op 30 januari 2022, op: <https://www.hersenstichting.nl/behandelingen/deep-brain-stimulation/>

Johns Hopkins medicine. (n.d.). Causes of Restless Legs Syndrome. bekeken op 15 januari 2022, op: https://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/restless-legs-syndrome/what-is-rls/causes.html

Kwiekleven. (2021). Neurotransmitters; welke soorten zijn er en wat doen ze? Bekeken op 19 december 2021, op: <https://kwiekleven.nl/info/neurotransmitters-soorten-rol/>

Mandal, A. (2019). What is Dopamine? Bekeken op 12 april 2021, op: <https://www.news-medical.net/health/What-is-Dopamine.aspx>

McCombes, S. (2019a). How to Write a Research Proposal | Guide and Template. Bekeken op 21 december 2021, op: <https://www.scribbr.com/dissertation/research-proposal/>

McCombes, S. (2019b). The Literature Review | A Complete Step-by-Step Guide. Bekeken op 21 december 2021, op: <https://www.scribbr.com/dissertation/literature-review/>

McGraw-Hill Companies. (2001). Human Hypothalamus, with a superimposed diagrammatic representation of the portal hypophyseal vessels [afbeelding] bekeken op 25 januari 2022, op: <https://basicmedicalkey.com/disorders-of-the-hypothalamus-pituitary-gland/>

Microbe, D. (2018). Substantia nigra in norm en in ziekte Parkinson's [afbeelding] Bekeken op 25 januari 2022, op: <https://www.istockphoto.com/nl/foto/substantia-nigra-in-norm-en-in-ziekte-parkinsons-gm935411176-255972215>

Nederlands Herseninstituut. (n.d.-a). Dopamine. Bekeken op 19 december 2021, op: <https://herseninstituut.nl/brainfacts/dopamine/>

Nederlands Herseninstituut. (n.d.-b). Gliacellen. Bekeken op 26 september 2021, op: <https://herseninstituut.nl/brainfacts/gliacellen/>

Nederlands Herseninstituut (n.d.-c). neuron [afbeelding] Bekeken op 25 januari 2022, op: <https://herseninstituut.nl/het-brein/begrippenlijst/neuron/>

Neurotransmitter. (2009). Neurotransmitter: dopamine. Bekeken op 15 januari 2021, op: <https://wetenschap.infonu.nl/anatomie/42763-neurotransmitter-dopamine.html>

NWO. (n.d.). Guidelines for drawing up an application. Bekeken op 2 februari 2022, op: <https://www.nwo.nl/sites/nwo/files/media-files/guidelinesfordrawingupanapplicatin.>

NWO. (n.d.) NWO research fields. Bekeken op 2 februari 2022, op: <https://www.nwo.nl/en/nwo-research-fields>

Parkinsonvereniging. (2018). Dopamine-antagonisten. Bekeken op 15 januari 2021, op: <https://www.parkinson-vereniging.nl/archief/bericht/2018/05/30/Dopamine-agonisten>

Parkinsonvereniging. (n.d.). Wat is Parkinson. Bekeken op 26 april 2021, op: <https://www.parkinson-vereniging.nl/parkinson/de-ziekte-van-parkinson>

Peeraully, T. & Tan, E.K. (2012). Linking Restless Legs Syndrome with Parkinson's disease: clinical imaging and genetic evidence. Bekeken op 15 januari 2021, op: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-9158-1->

- Princen, M. (n.d.). Synaps. Bekeken op 26 september 2021, op: <http://www.brainmatters.nl/terms/synaps/>
- Putamen. (2017). [afbeelding] Bekeken op 25 januari 2022, op: <https://nl.wikipedia.org/wiki/Putamen>
- Radboud University Faculty of Science. (2021). Guide for the research proposal. Bekeken op 21 december 2021, op: <https://www.ru.nl/courseguides/science/master/master-biology/review-article-research-proposal-0/research-proposal/>
- Sian-Hülsmann, J. et.al. (2010). The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. Bekeken op 30 januari 2022, op: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-4159.2010.07132.x>
- Signaaltransductie. (2019). In wikipedia. Bekeken op 12 april 2021, op: <https://nl.wikipedia.org/wiki/Signaaltransductie>
- Substantia nigra. (2017). In wikipedia. Bekeken op 13 januari 2022, op: https://nl.wikipedia.org/wiki/Substantia_nigra
- SurveyMonkey. (n.d.). Steekproefcalculator. Bekeken op 14 oktober 2021, op: <https://nl.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/>
- Vintage Anatomy Prints. (2020). Human Brain - Triple View - Vintage Anatomy Print 2 [tekening] Bekeken op 20 februari 2022, op: <https://pixels.com/featured/human-brain-triple-view-vintage-anatomy-print-2-vintage-anatomy-prints.html>

BIJLAGEN

BIJLAGE 1: TOELICHTING BIJ DE GEKOZEN VORM VAN DE PROPOSAL

Een research proposal heeft altijd maar een doel, het onderzoek van de auteur goed weergeven om hiermee indruk te maken op de personen die het onderzoek financieel zouden ondersteunen, in veel gevallen is dit de nederlandse organisatie voor wetenschappelijk onderzoek (NWO). Ondanks dat het doel van iedere proposal gelijk is, zijn de formats die door verschillende universiteiten worden gebruikt soms behoorlijk verschillend, zo willen sommige universiteiten een grafisch abstract van de proposal en zijn er bij verschillende universiteiten richtlijnen met betrekking tot het aantal woorden of het aantal pagina's dat gebruikt mag worden om de boodschap over te brengen. Ook de NWO stelt eigen eisen aan hoe een proposal er exact uit moet zien om in aanmerking te komen voor financiële steun.

Na de middelbare school wil ik Biology gaan studeren aan de Radboud universiteit in Nijmegen. Na goed zoeken is het gelukt om de guidelines te vinden die door deze universiteit, en zelfs door deze studie worden gehanteerd bij het opstellen van een research proposal (Radboud University Faculty of Science, 2021). Het format dat ik heb gebruikt is hetzelfde format als die die de Biology studenten in het eerste jaar van hun master moeten gaan gebruiken wanneer zij een research proposal opstellen over een biologisch onderwerp naar keuze. Ik heb de keuze gemaakt dit format te gebruiken omdat dit als oefening kan dienen voor de proposal die ik over een aantal jaar zal moeten gaan schrijven, het leek me een verstandig idee om deze kans aan te grijpen en straks over een jaar of 5 al een beetje ervaring te hebben bij het schrijven en uiteindelijk ook presenteren van een proposal in de vorm die dan ook van mij verwacht zal worden.

Het format bestaat uit een aantal onderdelen:

1. Een titelpagina
2. Een korte samenvatting en een grafisch uittreksel
3. Een introductie met:
 - Niet meer dan 5 pagina's aan literature review (afbeeldingen niet meegeteld)
 - niet meer dan 3 pagina's van één gekozen onderzoeksartikel over het onderwerp
4. Niet meer dan 8 pagina's aan beschrijving van de daadwerkelijke proposal met:
 - Onderwerp en vraagstelling
 - Aanpak
 - Innovatie
 - Impact
5. Een tijdspad van het onderzoek
6. Een bronvermelding
7. Een weerlegging waarin de opmerkingen van de begeleider worden besproken

Ik heb me voor het grootste gedeelte aan deze eisen gehouden, maar heb er ook voor gekozen kleine aanpassingen te doen, voornamelijk om het ook deels binnen de richtlijnen van de NWO te laten passen, tijdens mijn pitch zal het immers het NWO zijn die mij financieel zou kunnen ondersteunen bij het uitvoeren van mijn *proposed* onderzoek (NWO, n.d.). Een van de belangrijkste dingen waar het NWO om vraagt is vanzelfsprekend een bedrag waar je als kandidaat om vraagt, zowel de salariskosten als de materiële kosten, bij dit eerste bedrag hoeft geen uitleg gegeven te worden, bij de tweede wel. De salariskosten zijn niet in deze proposal opgenomen, dit is omdat de tabel die hierbij wordt gebruikt nogal verschilt per jaar, de tabel met kosten die gebruikt zou worden in 2030 en de 22 jaar die daar op volgen, is dus nog niet bekend, door de veranderende economie is het lastig om daar een redelijke schatting van te maken, dus heb ik besloten dit bedrag volledig buiten beschouwing te laten. Ik heb besloten de vraag naar dit bedrag te vermelden bij het tijdsplan, hierin zou ik dan dus duidelijk maken aan het NWO wat ik precies van hen vraag. Verder vragen zij om een beetje extra informatie aan het begin van de proposal, bijvoorbeeld een nummer van de proposal en er moet gekozen worden uit een lijst met onderzoeksgebieden waar je eigen onderzoek het beste in thuis hoort, ik heb ook besloten me aan deze eisen te houden. Ook stelt de NWO als eis dat de samenvatting slechts 250 woorden mag bevatten en dat deze gevolgd moet worden door 5 steekwoorden die het onderzoek het beste weergeven. Ik heb ervoor gekozen om de standaard samenvatting te verrijken met een samenvatting van 5 steekwoorden zoals de NWO dit als eis stelt in plaats van het geven van een grafisch uittreksel waar de Radboud universiteit om vraagt. Ik heb deze keuze gemaakt omdat, mocht ik mijn proposal daadwerkelijk aan de NWO presenteren, dit de instantie zou zijn die de uiteindelijke beslissing maakt over het al dan niet aannemen en financieel ondersteunen van mijn idee, daarom weegt deze eis net wat zwaarder. Wel heb ik ervoor gekozen om de grafische weergave waar de Radboud universiteit om vraagt ergens anders in de proposal te verwerken, namelijk bij het tijdsplan (zie bijlage 4).

Vanwege het feit dat er in de richtlijnen van de Radboud universiteit niet echt eisen worden gesteld aan hoe de literature review eruit moet zien, heb ik me hiervoor gebaseerd op een artikel van Scribbr, een site die studenten en scholieren helpt met slagen door tips te geven op het gebied van taal en hoe het taalgebruik, de vorm en de stijl van essays, verslagen of bijvoorbeeld research proposals beter kan (McCombs, 2019). Ik heb er ook voor gekozen om het laatste hoofdstuk, de weerlegging, weg te laten, hierin moeten de studenten uitleggen waarom ze wel of juist niet hebben geluisterd naar de opmerkingen van hun begeleider en medestudenten. Ik heb ervoor gekozen dit niet in mijn proposal op te nemen omdat ik dit ieder feedback moment al met mijn begeleider heb besproken, daarnaast zijn er geen medestudenten op de hoogte van mijn onderzoek dus heb ik van hen ook geen zinvolle (of minder zinvolle) opmerkingen kunnen ontvangen. Als laatste heb ik een onderdeel toegevoegd wat eigenlijk in geen enkele guideline als eis wordt gesteld, dat zijn namelijk de bijlagen met meer informatie over mijn pilot. De pilot die ik heb gedaan onder

Parkinsonpatiënten is de aanleiding geweest voor de proposal, om de lezers en investeerders meer informatie te geven over het belang van deze pilot heb ik ervoor gekozen hierover meer informatie te verschaffen in een klein aantal bijlagen.

BIJLAGE 2: DATA-ANALYSE PILOTONDERZOEK

Vraag 4	nee	nee	nee	nee	nee
Als het antwoord "ja" wordt gegeven	Voor diagnose Parkinson/na diagnose Parkinson				
	-	-	-	-	-
Vraag 6	nee	nee	ja	ja	ja
Vraag 9	nee	nee	ja	ja	ja
Vraag 12	ja	nee	ja	nee	ja
Bij nee op een van de vragen: Geen RLS (door naar laatste twee vragen) Bij ja op alle vragen: Door naar volgende vraag					
Vraag 8	-	-	3	4	2
Vraag 11	-	-	2	4	2
Vraag 14	1	-	3	-	2
Bij ≤ 1 op een van de vragen: Geen RLS (door naar laatste twee vragen) Bij > 1 op al deze vragen: Door naar volgende vraag					
Vraag 15:	ja	-	ja	ja	nee
Vraag 16:	2	-	3	4	-
Bij nee, of ja gevolgd door ≤ 1 : Dit sluit de diagnose RLS niet uit Bij ja gevolgd door > 1 : Dit maakt de aanwezigheid van RLS aannemelijker					
Vraag 17:	nee	-	ja	ja	ja
Vraag 18:	-	-	beweging	beweging en niet-beweging	niet-beweging
Vraag 19:	-	-	3	4	3
Bij beschrijven van klachten die niet met beweging te maken hebben: Waarschijnlijk geen RLS Bij beschrijven van klachten die met beweging te maken hebben: Kans op RLS is aannemelijk					
Heeft de patiënt waarschijnlijk RLS, op basis van vraag 1-16:	nee	nee	ja	misschien/ waarschijnlijk	ja

Heeft de patiënt waarschijnlijk RLS op basis van de gehele enquête:	nee	nee	ja	misschien/ waarschijnlijk	misschien
---	-----	-----	----	------------------------------	-----------

BIJLAGE 3: RESULTATEN PILOT ONDERZOEK

Uit de data die door middel van een enquête onder 5 Parkinsonpatiënten gekomen is, blijken een aantal interessante gegevens naar voren te komen. Op basis van de antwoorden die de respondenten gegeven hebben is met behulp van een vooraf opgestelde tabel bepaald of deze respondent mogelijk RLS had voordat deze persoon de diagnose Parkinson kreeg. Bij twee respondenten is op basis van de eerste 16 vragen te concluderen dat zij RLS hadden voordat ze Parkinson kregen, bij twee andere respondenten is zonder twijfel te zeggen dat zij dit niet hadden, en bij een respondent is dit niet met zekerheid te zeggen. De laatste vragen van de enquête was de volgende vraag: "Kreeg u in de tijd dat deze klachten (tintelend of brandend gevoel in de onderbenen, onbedwingbare neiging om te blijven bewegen of een rusteloos gevoel bij het stilzitten of -liggen) begonnen ook last van andere klachten die horen bij Parkinson?" Als het antwoord op deze vraag ja is dan zou het kunnen dat de klachten die de respondent al eerder ervaarde klachten waren die al bij de ziekte van Parkinson horen en dus niet bij RLS. Als controlevraag is de respondenten vervolgens gevraagd wat de klachten dan waren die zij ervaren die (ook) bij Parkinson horen. Wanneer de respondenten zouden antwoorden dat ze klachten hadden die niks met bewegen te maken hebben, dan is te concluderen dat ze waarschijnlijk in de tijd dat ze de klachten kregen die horen bij RLS, ook al last hadden van Parkinson. Wanneer de klachten die zij ervaren allemaal met beweging te maken hebben, dan is juist te concluderen dat de respondent daadwerkelijk RLS hadden, zelfs voordat de klachten die bij Parkinson horen begonnen. Door op basis van de eerste 16 vragen een inschatting te maken over of de respondent RLS had en vervolgens datzelfde te doen op basis van de gehele enquête, komen de volgende resultaten naar voren:

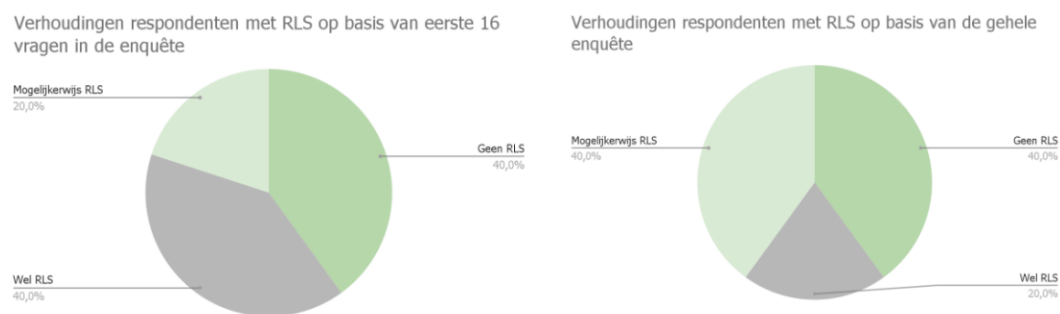


Diagram 1, cirkeldiagrammen met daarin de verhoudingen van respondenten met en zonder RLS op basis van twee meetmomenten in de enquête. (Eigen werk)

Hieruit blijkt dat, ervan uitgaande dat de proefgroep representatief is voor de werkelijkheid, 20% van de mensen met Parkinson RLS had voordat deze mensen de diagnose Parkinson kregen, een overige 40% had dit misschien ook wel, en van de laatste 40% is te zeggen dat zij zeker geen RLS hadden. De genomen N-term is echter niet significant, hier is de proefgroep vele malen te klein voor, om betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de resultaten zou een proefgroep nodig geweest zijn van 382 mensen. Met een proefgroep van 5 mensen in een populatie (alle Parkinsonpatiënten in Nederland) van 52700 mensen, is de kans dat dit resultaat op toeval berust veel te groot.

Toch is een uitslag van 20 tot 60% van de respondenten wel een heel hoog percentage, hoewel de betrouwbaarheid hiervan niet met zekerheid te garanderen is. Zo heeft een van de respondenten aangegeven last te hebben van vergeetachtigheid als een van de klachten die horen bij de ziekte van Parkinson, dit maakt dat het mogelijk is dat deze respondent niet meer precies weet wat voor klachten die had gemiddeld 5 jaar vóór het invullen van deze enquête. Dit gegeven, dat respondenten terug moeten denken in de tijd om antwoord te kunnen geven op de vragen, maakt ook dat het onderzoek geen uitsluitel kan geven over een mogelijk verband tussen de neurologische aandoeningen. Dit zou lastig zijn binnen iedere proefgroep, maar al helemaal bij een proefgroep waarvan bekend is dat vrij veel van hen te maken hebben met vergeetachtigheid als een symptoom dat hoort bij de ziekte waar zij last van hebben, namelijk Parkinson.

Bij het houden van deze pilot is geen onderzoek gedaan bij een controlegroep waarin alle omstandigheden hetzelfde zouden zijn (leeftijd, geslacht, enzovoorts) als bij deze groep met als enige verschil tussen de twee groepen dat de proefgroep Parkinson heeft en de controlegroep niet. Het is dus niet bekend of in deze groep misschien ook wel tussen de 20 en de 60% RLS heeft. Dit maakt dat er door middel van deze pilot geen uitspraak te doen is over of de kans groter of kleiner is om RLS te hebben als iemand Parkinson heeft dan wanneer iemand dat niet heeft.

Al met al zijn er verschillende zaken in de pilot die ervoor zorgen dat er niet vanuit gegaan kan worden dat de uitslagen uit het onderzoek representatief zijn voor de werkelijkheid. Wel zijn de resultaten interessant en bieden deze aanleiding tot verder onderzoek naar een eventuele relatie tussen de ziekte van Parkinson en RLS.

BIJLAGE 4, GRAFISCHE WEERGAVE TIJDSPAD



BIJLAGE 5: GOOGLE FORM

Onderzoek naar de relatie tussen RLS en de ziekte van Parkinson

Geachte lezer,

Wat fijn dat u hier bent gekomen om deze enquête in te vullen! Ik waardeer uw hulp enorm. Deze enquête is bedoeld voor mensen met de diagnose Parkinson of voor mantelzorgers die de enquête samen met iemand met Parkinson in kunnen vullen.

Mijn naam is Bente en ik doe voor mijn profielwerkstuk onderzoek naar de relatie tussen de neurologische aandoeningen RLS en de ziekte van Parkinson. Bekijk voor het invullen van deze enquête het onderstaande, korte filmpje over de aandoening RLS en de klachten die hierbij horen. Een Nederlandse vertaling van wat er wordt gezegd, is te vinden onder het filmpje. Vul vervolgens alle vragen op uw gemak in en wees vooral eerlijk en volledig. In totaal zal dit ongeveer 10 minuten duren. De antwoorden die u geeft op de hieronder gestelde vragen zijn volledig anoniem en zullen alleen gebruikt worden voor dit onderzoek. Nogmaals heel erg bedankt voor uw deelname.

Bente Boerland

P.S. Mocht u vragen of opmerkingen hebben, neem dan vooral contact op via onderstaand mailadres:
somb103264@soml.nl

somb103264@soml.nl (niet gedeeld) [Ander account](#)

*Vereist

Restless legs syndrome, vaak afgekort als RLS, is een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door ongemak in bepaalde lichaamsdelen, met name de benen, en door de sterke drang om de lichaamsdelen die worden getroffen te bewegen. Het ongemakkelijke gevoel wordt door patiënten vaak beschreven als een gek gevoel, en de drang om te bewegen is onbedwingbaar. Veel patiënten met RLS associëren het ongemak dat RLS met zich meebrengt met pijn, spierpijn en andere onaangename gevoelens zoals beestjes die onder je huid kruipen.

RLS is zeker niet zeldzaam, ongeveer 15 procent van alle Amerikanen krijgen met deze aandoening te maken. RLS komt ongeveer twee keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen.

De lichaamsdelen die het meest worden getroffen door restless legs syndrom zijn de benen, maar het kan ook andere delen van het lichaam treffen zoals de armen, het hoofd, de nek en eventuele fantoomledematen. De symptomen die bij RLS horen zijn erger gedurende de avond en de nacht. Het ongemakkelijke gevoel waar mensen met RLS last van hebben, is intenser als het lichaam in rust is, dus bijvoorbeeld wanneer de patiënt zit of ligt.

Restless legs syndrome is vooral lastig tijdens het slapen; dit kan problematisch zijn voor patiënten met deze aandoening. RLS kan daardoor leiden tot verstoringen in de slaap, wakker worden midden in de nacht en slapeloosheid. Bij RLS zorgt het bewegen van de lichaamsdelen die worden getroffen door het ongemakkelijke gevoel voor tijdelijke verduijning van het gevoel, maar dit gevoel komt ook snel weer terug wanneer de patiënt stopt met bewegen. Zolang het getroffen lichaamsdeel in beweging is, is het ongemakkelijke gevoel niet aanwezig. Dit is de reden dat veel patiënten met RLS constant met hun voeten bewegen.

In de meeste gevallen is het voor mensen met RLS niet nodig om medicatie te slikken, maar soms is dit wel gewenst, met name in extreme gevallen.

1. Wat is uw leeftijd? *

Jouw antwoord _____

2. Wat is uw geslacht? *

Man

Vrouw

Anders

3. Wanneer heeft u de diagnose Parkinson gekregen? *

Jouw antwoord _____

4. Heeft u ooit de diagnose RLS gekregen? *

Ja

Nee

5. Zo ja, wanneer heeft u deze diagnose gekregen? (als u de diagnose nooit heeft gekregen, noteer dan een "x") *

Jouw antwoord _____

6. Had u voordat u de diagnose Parkinson kreeg last van een tintelend of brandend gevoel in de onderbenen? *

- Ja
 Nee

7. Zo ja, hoe lang voordat u de diagnose Parkinson kreeg, begonnen deze klachten? *

- Ik heb deze klachten niet ervaren
 Minder dan 6 maanden van tevoren
 Tussen de 6 maanden en 1 jaar van tevoren
 Tussen 1 jaar en 2 jaar van tevoren
 Tussen 2 jaar en 5 jaar van tevoren
 Meer dan 5 jaar van tevoren

8. In welke mate had u toen last van deze klachten? *

0 1 2 3 4 5

Ik heb nooit last gehad van deze klachten Ik heb in zeer hoge mate last gehad van deze klachten

9. Had u voordat u de diagnose Parkinson kreeg last van een onbedwingbare neiging om de benen te blijven bewegen? *

- Ja
 Nee

10. Zo ja, hoe lang voordat u de diagnose Parkinson kreeg, begonnen deze klachten? *

- Ik heb deze klachten niet ervaren
 Minder dan 6 maanden van tevoren
 Tussen de 6 maanden en 1 jaar van tevoren
 Tussen 1 jaar en 2 jaar van tevoren
 Tussen 2 jaar en 5 jaar van tevoren
 Meer dan 5 jaar van tevoren

11. In welke mate had u toen last van deze klachten? *

0 1 2 3 4 5

Ik heb nooit last gehad van deze klachten Ik heb in zeer hoge mate last gehad van deze klachten

12. Had u voordat u de diagnose Parkinson kreeg last van een rusteloos gevoel in de benen als u lang stil moest zitten of liggen? *

- Ja
 Nee

13. Zo ja, hoe lang voordat u de diagnose Parkinson kreeg, begonnen deze klachten? *

- Ik heb deze klachten niet ervaren
 Minder dan 6 maanden van tevoren
 Tussen de 6 maanden en 1 jaar van tevoren
 Tussen 1 jaar en 2 jaar van tevoren
 Tussen 2 jaar en 5 jaar van tevoren
 Meer dan 5 jaar van tevoren

14. In welke mate had u toen last van deze klachten? *

0 1 2 3 4 5

Ik heb nooit last gehad van deze klachten Ik heb in zeer hoge mate last gehad van deze klachten

15. Had u door deze klachten (tintelend of brandend gevoel in de onderbenen, onbedwingbare neiging om te blijven bewegen of een rusteloos gevoel bij het stilzitten of -liggen) slaapproblemen of moeite met inslapen? *

- Ik heb geen van deze klachten ervaren
 Ja
 Nee

16. In welke mate had u toen last van deze slaapproblemen? *

0 1 2 3 4 5

Ik heb nooit last gehad van deze slaapproblemen Ik heb in zeer hoge mate last gehad van deze slaapproblemen

17. Kreeg u in de tijd dat deze klachten (tintelend of brandend gevoel in de onderbenen, onbedwingbare neiging om te blijven bewegen of een rusteloos gevoel bij het stilzitten of -liggen) begonnen ook last van andere klachten die horen bij Parkinson? *

- Ik heb geen van deze klachten ervaren
 Ja
 Nee

17. Zo ja, om welke klachten gaat het dan? U kunt meerdere opties aankruisen, probeer eventuele overige klachten zo eerlijk en precies mogelijk te beschrijven. (als u in deze tijd nooit last heeft gehad van andere klachten die bij Parkinson horen, noteer dan een "x" bij de optie "anders") *

- Trillen
 Stijve spieren
 Bewegingstraagheid
 Maskergelaat
 Initiatiefloosheid
 Problemen met nadenken
 Problemen met het geheugen
 Anders: _____

18. In welke mate had u toen last van deze andere klachten die horen bij Parkinson? *

0 1 2 3 4 5

Ik heb nooit last gehad van andere klachten Ik heb in zeer hoge mate last gehad van andere klachten

Hartelijk dank voor het deelnemen aan dit onderzoek! Uw antwoorden zullen gebruikt worden voor mijn profielwerkstuk om een uitspraak te doen over een mogelijk verband is tussen de ziekte van Parkinson en RLS. Wanneer de resultaten verwerkt zijn, zal een link naar een verslag van de resultaten met u gedeeld worden via de Facebook pagina van de Parkinsonvereniging. Nogmaals ontzettend bedankt!

Bente Boeland

Verzenden

Formulier wissen

Verzend nooit wachtwoorden via Google Formulieren.

Dit formulier is gemaakt in SOML. [Misbruik rapporteren](#)

Google Formulieren



BIJLAGE 6: LOGBOEK PROFIELWERKSTUK

Datum	Aantal uur	Activiteit
10-02	0,5	Nagedacht over mogelijke onderwerpen
18-02	2	Informatie gezocht over onderwerp dat mij het meest interessant lijkt
24-02	1	Bedacht hoe ik mijn onderzoek in grote lijnen wil gaan uitvoeren, bedacht waar ik nog meer informatie over wil verzamelen en voorlopig plan van aanpak gemaakt
25-02	0,5	APA bronnenlijst gemaakt van de tot nu toe geraadpleegde bronnen
04-03	1,5	Inleiding, eerste keus en tweede keus in sollicitatiebrief geschreven
06-03	0,5	Sollicitatiebrief afgemaakt en ingeleverd
2-04	4,5	Mogelijke externe personen gezocht en verschillende mails en berichten geschreven naar mensen
5-04	2,5	Meer mogelijke externe personen gezocht en nog meer mails en berichten geschreven naar mensen
12-04	3	Informatie gezocht over het dopaminerge systeem en de belangrijkste zaken uit iedere bron op een rijtje gezet
14-04	1	Gekeken naar tips om het profielwerkstuk op een succesvolle manier te maken en uiteindelijk ook af te ronden (https://www.ru.nl/pucsociety/scholieren/profielwerkstuk/)
26-04	3	Informatie en bronnen gezocht en de belangrijkste zaken uit iedere bron op een rijtje gezet
27-04	2,5	Informatie en bronnen gezocht en de belangrijkste zaken uit iedere bron op een rijtje gezet
28-04	1	Onderzoeksvraag, deelvragen, onderzoek in grote lijnen en hypothese opgesteld
30-04	5	Plan van aanpak en tijdsplanning gemaakt, alle bevindingen in inleverversie gezet en APA bronnenlijst gemaakt van alle bronnen tot nu toe
06-05	2	Mails en berichten gestuurd naar externe personen
19-07	2	Profielwerkstuk werkmoment waarin ik heb gewerkt aan het

		trechtermodel
21-07	1,5	Onderdelen inleiding op een rijtje zetten en trechtermodel maken
23-07	1	Mails en berichten gestuurd naar externe personen
09-09	5,5	Profielwerkstuk werkmoment waarin ik heb gewerkt aan de enquête
15-09	1,5	Feedback op enquête verwerkt
23-09	2	Materialen en methode opgesteld
26-09	3	Deel van de inleiding geschreven en bronnen gelezen
14-10	4	Feedback materialen en methode verwerkt
05-11	1,5	Interview met neuroloog
09-11	1,5	Transcript gemaakt van interview
19-12	5	Deel van de inleiding geschreven en bronnen gelezen
21-12	1,5	Profielwerkstuk werkmoment waarin ik heb onderzocht hoe een research proposal opgesteld moet worden
06-01	4	Deel van inleiding geschreven en bronnen gelezen
13-01	5	Deel van inleiding geschreven en bronnen gelezen
15-01	9	Deel van inleiding geschreven, bronnen gelezen en research proposal geschreven
16-01	5	Research proposal geschreven en bronvermelding gemaakt
18-01	0,5	Feedback besproken met begeleider
22-01	2	Feedback verwerkt
25-01	3	Afbeeldingen gezocht en bronvermelding van deze afbeeldingen gemaakt
30-01	3,5	Inleiding research proposal helemaal compleet gemaakt inclusief lay out afbeeldingen en bronvermelding
02-02	1,5	Bijlage geschreven toelichting bij de gekozen vorm van de proposal
05-02	1	Bijlage geschreven data-analyse pilotonderzoek
06-02	1,5	Bijlage geschreven resultaten pilot onderzoek

19-02	8,5	Verschillende zaken die nog verbeterd, veranderd of gedaan moesten worden
20-02	9	Verschillende zaken die nog verbeterd, veranderd of gedaan moesten worden
21-02	8	Laatste dingen verbeterd en toegevoegd en presentatie gemaakt en geoefend
totaal	122/80	