

De ziekte van Parkinson

nieuwe inzichten en ontwikkelingen

dr. Arthur G.G.C. Korten

10 mei 2023

A. Inleiding



- 2016 6,1 miljoen patiënten wereldwijd
- Mate van voorkomen de laatste 20 jaar gestegen
 - Hogere leeftijd
 - Betere diagnose
 - Langere overleving
 - Vervuiling

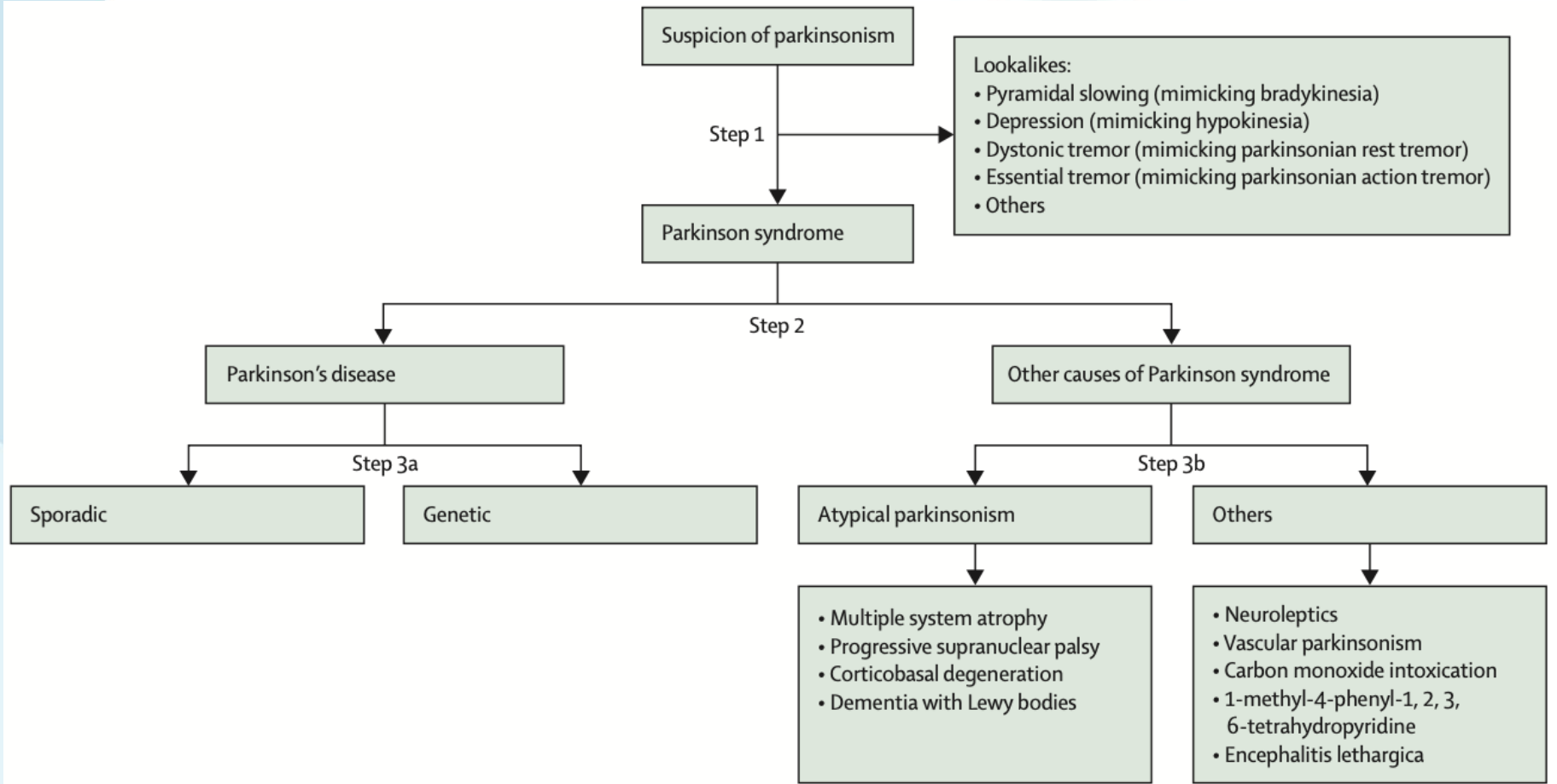
- Niet één ziekte:
 - Meerdere oorzaken
 - Zelfs bij zelfde oorzaak symptomen variabel
 - Iedere patiënt is anders
- Daarom:
 - Precision medicine

B. Kliniek en diagnose



- Parkinsonisme is een klinische diagnose
 - Criteria van de “United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank”:
 - Traagheid van bewegen en moeite met het starten van bewegen
 - Trillen
 - Spierstijfheid
 - Gestoord houdingsevenwicht



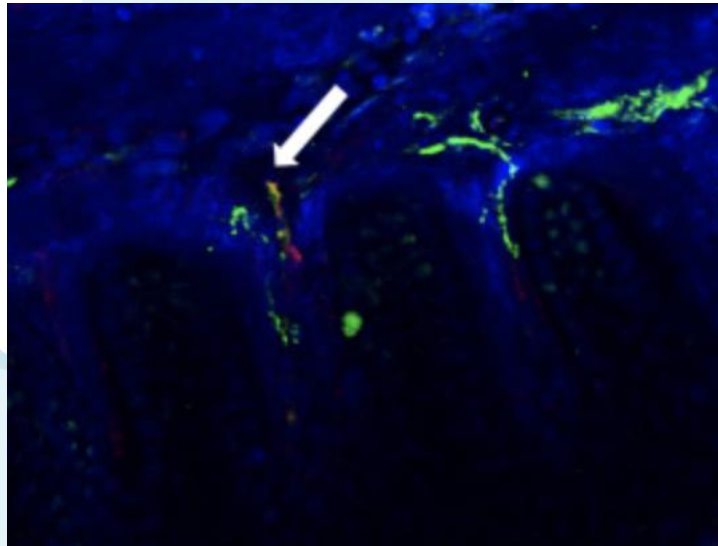


- Niet motorische symptomen:
 - Hogere hersenfuncties
 - Depressie
 - Pijn

- Vroege symptomen:
 - Obstipatie
 - Gestoorde REM slaap
 - Verminderd reukvermogen
 - Schouderpijn
 - Depressie

- Zekere diagnose:
 - Aantonen van alfa synucleïne in Lewy bodies hersenen en Lewy neuriten
 - Bekende onderliggende afwijkingen in de genen
- In vroege stadia van de ziekte blijkt ook bij beoordeling door experts in 15 % van de gevallen uiteindelijk de diagnose anders

- Nieuw: aantonen van weefselveranderingen elders:
 - Huid / dikke darm / speekselklieren



- Aanvullende testen:
 - Kleine bijdrage aan diagnose
 - MRI (vaatafwijkingen)
 - DAT scan (onderscheid tremoren / medicatie / vaatafwijkingen)
 - Bloedonderzoek (koper bij ziekte van Wilson; < 50 jaar)
 - Chromosoomonderzoek (Parkinson in familie of < 40 jaar)
 - Echo middenhersenen
 - Slaaponderzoek

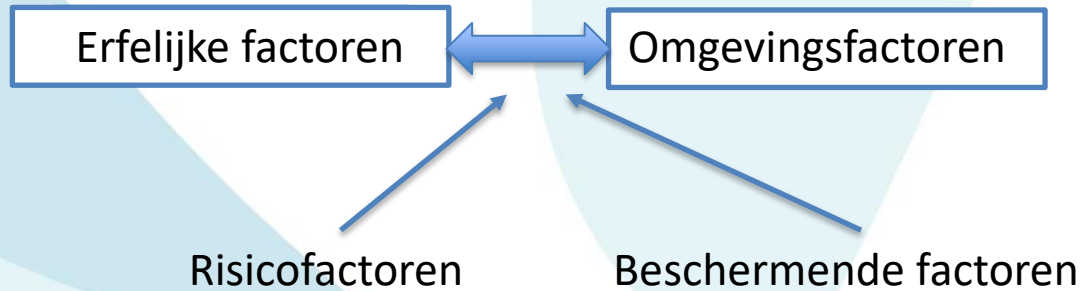
C. Voorkomen



- Leeftijdsgerelateerd:
 - 25 % < 65
 - 5-10 % < 50
- Wereldwijd, wel snellere stijging in China en rijke Europese landen

- Man – vrouw
 - Minder bij vrouwen
 - Bij vrouwen meer dyskinesieën en fluctuaties
 - Bij vrouwen meer blaasklachten
 - Bij mannen meer stoornissen van de hogere hersenfuncties

D. Oorzaken



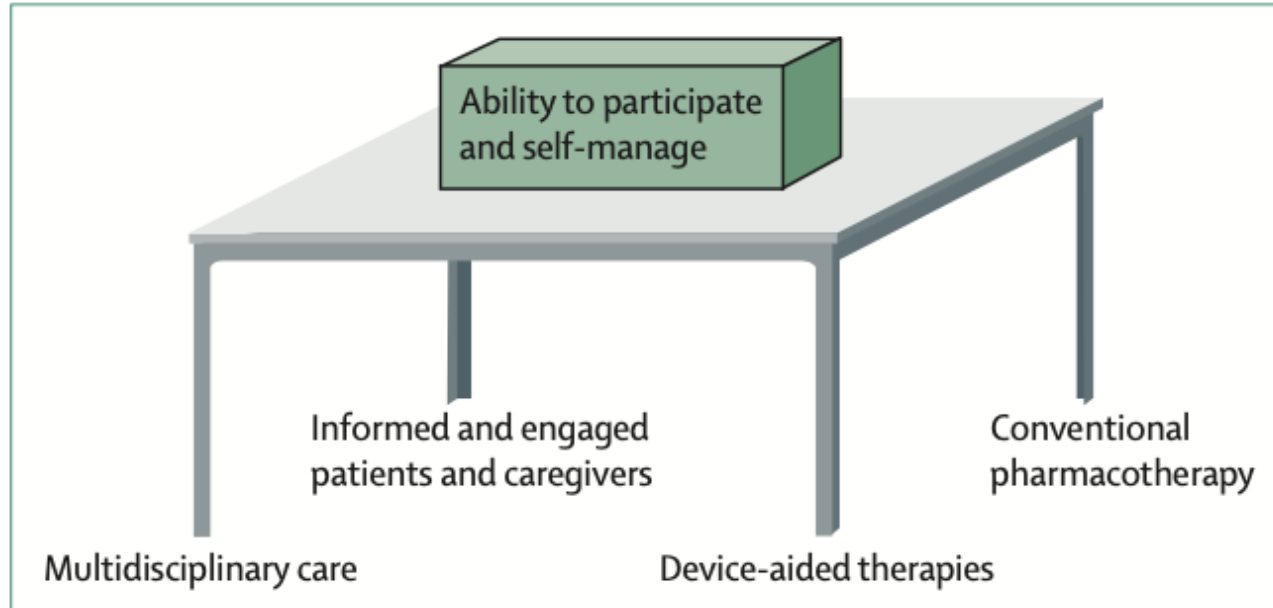
- Erfelijke factoren
 - Een onderliggende genetische afwijking is zeldzaam, maar belangrijk:
 - Definitieve diagnose
 - Advies familie
 - Begrip oorzaak
 - Gen therapie
 - SNCA / LRRK 2 / PRKN / PINK 1 / GBA

- Omgevingsfactoren
 - Giftige stoffen
 - Drugs
 - Pesticiden
 - Hoofdlletsel
 - Covid 19 (inwerking op alfa-synucleïne / parallel influenza 1918)
- Beschermend:
 - Roken / koffie / ontstekingsremmers / sporten

- Ziektemechanismen:
 - Ophoping alfa-synucleïne eiwit
 - Verminderde functie mitochondriën
 - Verminderd transport cel
 - Ontsteking
 - ➡ cellen sterven af

- 2 ziekte typen
 - Body first
 - Vanuit darm en hart naar hersenen
 - Mogelijk door verandering darmbacteriën
 - Brain first
 - Begin in hersenen
 - Mogelijk mn. erfelijke factoren

E. Behandeling



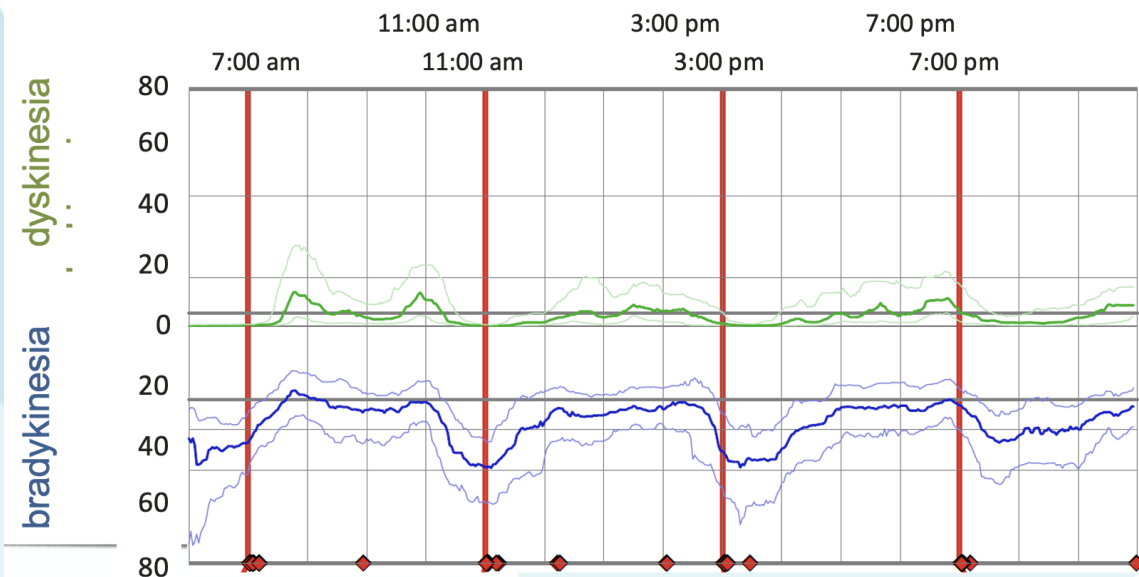
**Der L-Dioxyphenylalanin (=L-DOPA)-Effekt
beim Parkinson-Syndrom des Menschen:
Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese**

Von
W. BIRKMAYER und O. HORNYKIEWICZ

(Eingegangen am 21. Juli 1962)

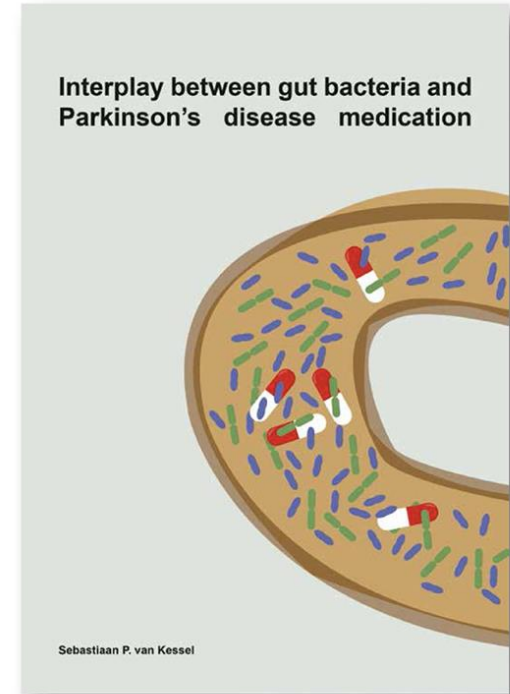
- 1. Medicatie
 - Individualiseren
 - Levodopa:
 - Beste effect, wel meer overtollige bewegingen
 - Geen reden voor Levodopa fobie
 - Ropinirol / Pramipexol / Rotigotine:
 - Minder effect, wel langere werkingsduur
 - Misselijkheid / lage bloeddruk / slaperigheid / impuls controle stoornis

- Fluctuaties symptomen



- Bij 17 % al na 9 maanden Levodopa
- Bij 54-88 % na 6 jaar Levodopa
- OFF: 1-5 uur per dag
 - Motorisch
 - Niet motorisch

- Obstipatie
- Eiwitten voeding
- Tyrosine decarboxylase van bacteriën
 - ➔ Meer afbraak in de darm
 - ➔ Bypass darm



- Darmbacteriën en de ziekte van Parkinson
 - Bij Parkinson minder bacteriën die korteketenvezuren produceren waardoor maagdarmklachten - ontsteking

npj | Parkinson's Disease

www.nature.com/npjparkd

ARTICLE OPEN



Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation

Stefano Romano ¹, George M. Savva¹, Janis R. Bedarf^{1,2}, Ian G. Charles^{1,3}, Falk Hildebrand^{1,4} and Arjan Narbad¹

- Behandeling fluctuaties
 - Aanpassen tijden medicatie
 - Medicatie met gereguleerde afgifte / toevoegen
Entacapone / dopamineagonisten / MAO B remmers
 - Bij onvoorspelbare OFF
 - Behandeling obstipatie
 - Verbeteren darmfunctie
 - Levodopa inhalatie
 - Apomorfine

- Levodopa inhalatie
 - Bruikbaar
 - Rescuemedicatie
 - 35 \$ per dosering
 - 84 mg, 50 mg in de diepere luchtwegen
 - Goed verdragen en veilig
 - Snel: na 10-30 minuten

A

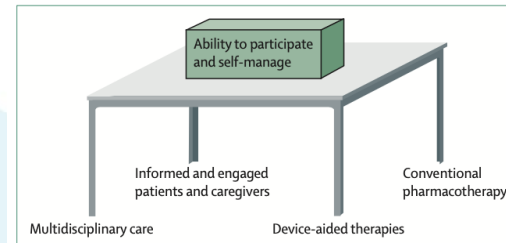


B



- 2. Advanced therapy
 - DBS / letsel chirurgie
 - Subthalamicus / globus pallidus
 - Ultrageluid (FUS)
 - Thalamus (tremor) / subthalamus
 - Levodopapomp duodenum
 - Levodopa-Carbidopa (Duodopa®)
 - Levodopa-Carbidopa-Entacapone (Lecigon®)
 - Apomorfine pomp

- 3. multidisciplinaire zorg
 - Fysiotherapie
 - Training compensatiestrategieën / andere motorische programma's
 - Oefenen in virtual reality omgeving
 - Parkinsonverpleegkundige
 - Patiënt zelf
 - Participeren
 - Lifestyle



- Lichttherapie
 - Depressie en slaapstoornissen komen bij Parkinson vaak voor
 - Medicatie geeft vaak bijwerkingen
 - 7.500 – 10.000 Lux 30 minuten per dag verbetert depressie en slaapproblemen

F. De toekomst



- Lifestyle
 - Identificeren van risicofactoren en beïnvloeden hiervan
 - Aerobe inspanning in game-omgeving
 - Stimuleren bewegen: app
- Dopamine
 - Transplantatie embryonale stamcellen
 - Groeifactoren hersenen



- Invloed op beloop ziekte
 - Alfa-synucleïne: minder productie / minder verspreiding / opruimen
 - Alfa-synucleïne met Tau: meer ziekteactiviteit
 - Tau blokkers remmen parkinsonsymptomen bij muizen
 - ATH 434: voorkomt aggregatie van alfa-synucleïne
 - Verbetering motorfunctie en neurodegeneratie bij muizen

- Gebruik bekende medicatie
 - Ambroxol (verlagen alfa-synucleïne)
 - Nilotinib (vermindert tyrosine kinase)
 - Exenatide (anti-diabetes; GLP1 agonist)
 - Terazosine (bij prostaatklaften)
 - Lovastatine (anti-cholesterol)

- Biomarkers
 - Verhoging van ontstekingswaarden in het bloed
 - Teken van neuroinflammatie
 - Parkinson meer bij ontstekingsziekten darm
 - Vroegere diagnose
- Betere beoordelingsschalen / sensoren en wearables
- Parkinson elders in de wereld