

De ziekte van Parkinson

ziektemechanismen en omgevingsfactoren

Hoe zit dat met pesticiden ?

Rob Rundervoort
Neuroloog

15 september 2022
Parkinson Café

Parkinson in Gooi & Vechtstreek

- Schatting prevalentie Parkinson in Nederland:
2,5-3,6 op 1000 inwoners
- Boven de 65: 1 op de 100
- Gooi & Vechtstreek: 500-900 ?

De Ziekte van Parkinson

- Inhoud van dit praatje:
- 1. Criteria voor het stellen van een diagnose
- 2. Wat weten we over het ziektemechanisme ?
 - Hoe leidt dit tot non-motor symptomen ?
- 3. Hoe wordt dit in gang gezet ?
- 4. Pesticiden

Criteria voor het stellen van de diagnose “Ziekte van Parkinson”

- 100% zekere diagnose: weefselonderzoek van de hersenen na overlijden
- De diagnose wordt dus gesteld door het beoordelen van de verschijnselen
- Dat heet een “klinische diagnose”

Diagnose ziekte van Parkinson

- Criteria van de Movement Disorders Society

Belangrijkst:

- het vaststellen van parkinsonverschijnselen (parkinsonisme) door een neuroloog:
 1. bradykinesie (een vorm van langzaam bewegen)
 2. daarbij óf trillen in rust (rusttremor) óf een bepaalde vorm van stijfheid (rigiditeit)

Daarnaast:

- vaststellen dat er geen neurologische verschijnselen zijn die niet bij Parkinson horen
- vaststellen van extra ondersteunende argumenten (bijvoorbeeld non-motor symptomen)

Regels waar de neuroloog aan moet denken:

TABLE 1. MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD—Executive Summary/Completion Form

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity. Examination of all cardinal manifestations should be carried out as described in the MDS-Unified Parkinson Disease Rating Scale.³⁰ Once parkinsonism has been diagnosed:

Diagnosis of Clinically Established PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of Clinically Probable PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria
 - If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion
 - If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed
 - No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria

(Check box if criteria met)

- 1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
 - a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
- 2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
- 3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
- 4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:

- 1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
- 2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
- 3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria³¹ within the first 5 y of disease
- 4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
- 5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
- 6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
- 7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
- 8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
- 9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is *more likely* than PD

Red flags

- 1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
- 2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
- 3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
- 4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
- 5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
 - a) Orthostatic hypotension³²—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
 - b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
- 6. Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
- 7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 y
- 8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
- 9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathological hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
- 10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

Criteria Application:

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria? Yes No
If no, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If yes:*
2. Are any absolute exclusion criteria present? Yes No
If "yes," neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If no:*
3. Number of red flags present _____
4. Number of supportive criteria present _____
5. Are there at least 2 supportive criteria and no red flags? Yes No
If yes, patient meets criteria for clinically established PD. *If no:*
6. Are there more than 2 red flags? Yes No
If "yes," probable PD cannot be diagnosed. *If no:*
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria? Yes No
If yes, patient meets criteria for probable PD

diagnose stellen kan soms moeilijk zijn

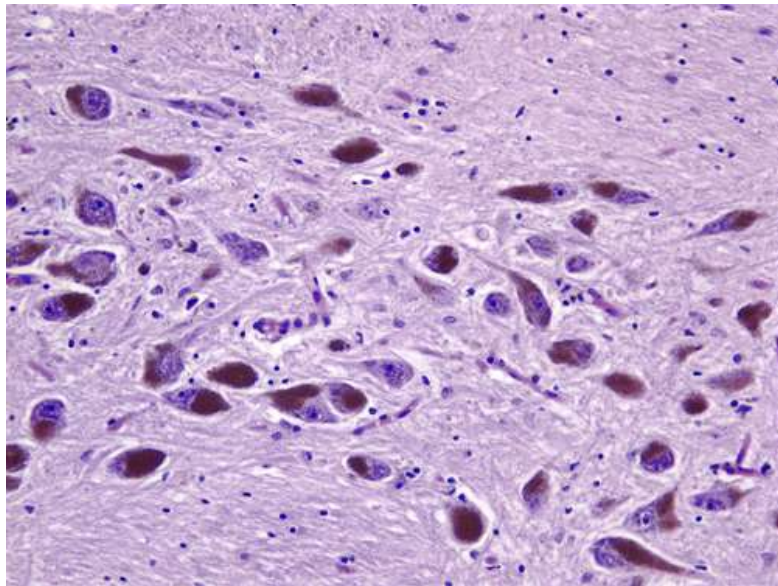
- Soms voldoet een patiënt met parkinsonverschijnselen/parkinsonisme niet helemaal aan deze regels
- Dat leidt soms tot extra onderzoeken of onzekerheid over de exacte diagnose
- De neuroloog moet met name ook rekening houden met andere vormen van parkinsonisme: “atypische parkinsonismen”

Bij “gewone” Ziekte van Parkinson

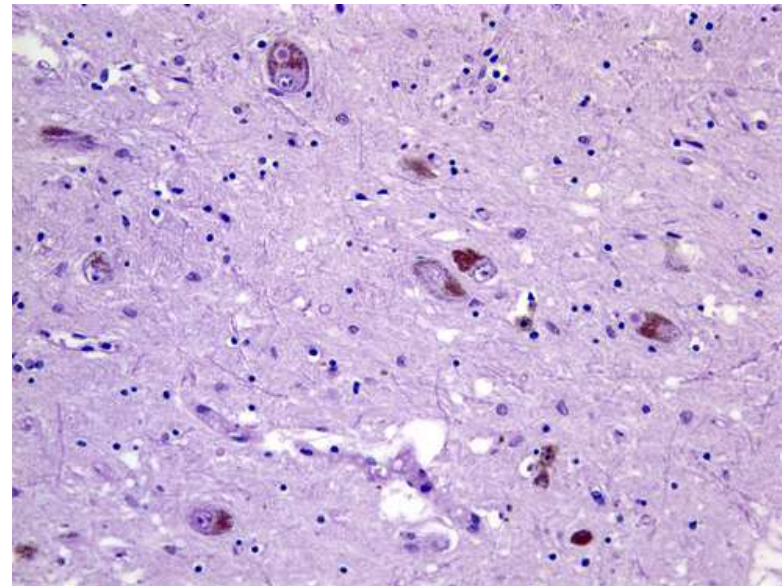
- Het parkinsonisme (motorische parkinsonverschijnselen) reageert op medicatie
- Levodopa → dopamine
- Blijkbaar is een dopamine tekort dus de veroorzaker van de motorische klachten

Zekere diagnose: pathologisch onderzoek van de hersenen

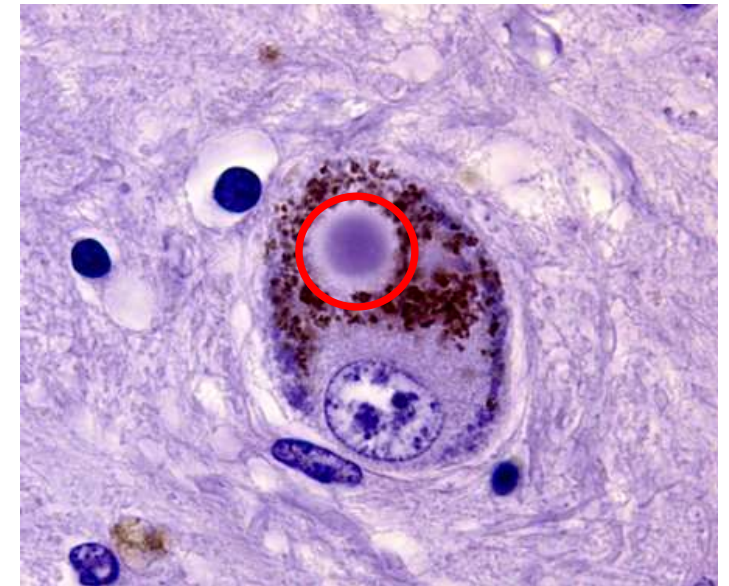
- Niet mogelijk tijdens het leven: onder een microscoop kijken naar dit deel van de hersenen



Normale "zwarte substantie"



Parkinson



Lewy lichaampje

Wat weten we over het ziektemechanisme ?

- Wat zit er in die “Lewy lichaampjes” ?

Niet: pesticiden !

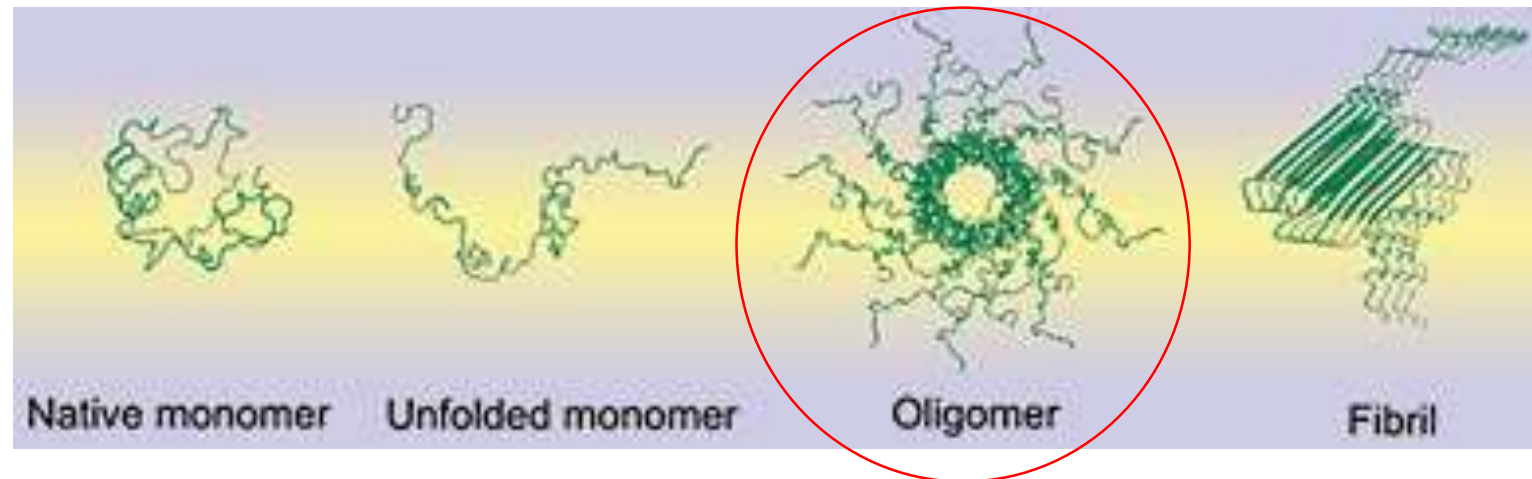
Wel: α -synucleïne

α -synucleïne

- Eiwit
- komt met name in het zenuwstelsel voor
- De functie van normaal α -synucleïne is nog onduidelijk
 - Mogelijk een regulerende functie in de synapsen (gebieden tussen twee zenuwcellen)
 - Mogelijk ook een functie in de binding van vetzuren in de cellen

α -synucleïne

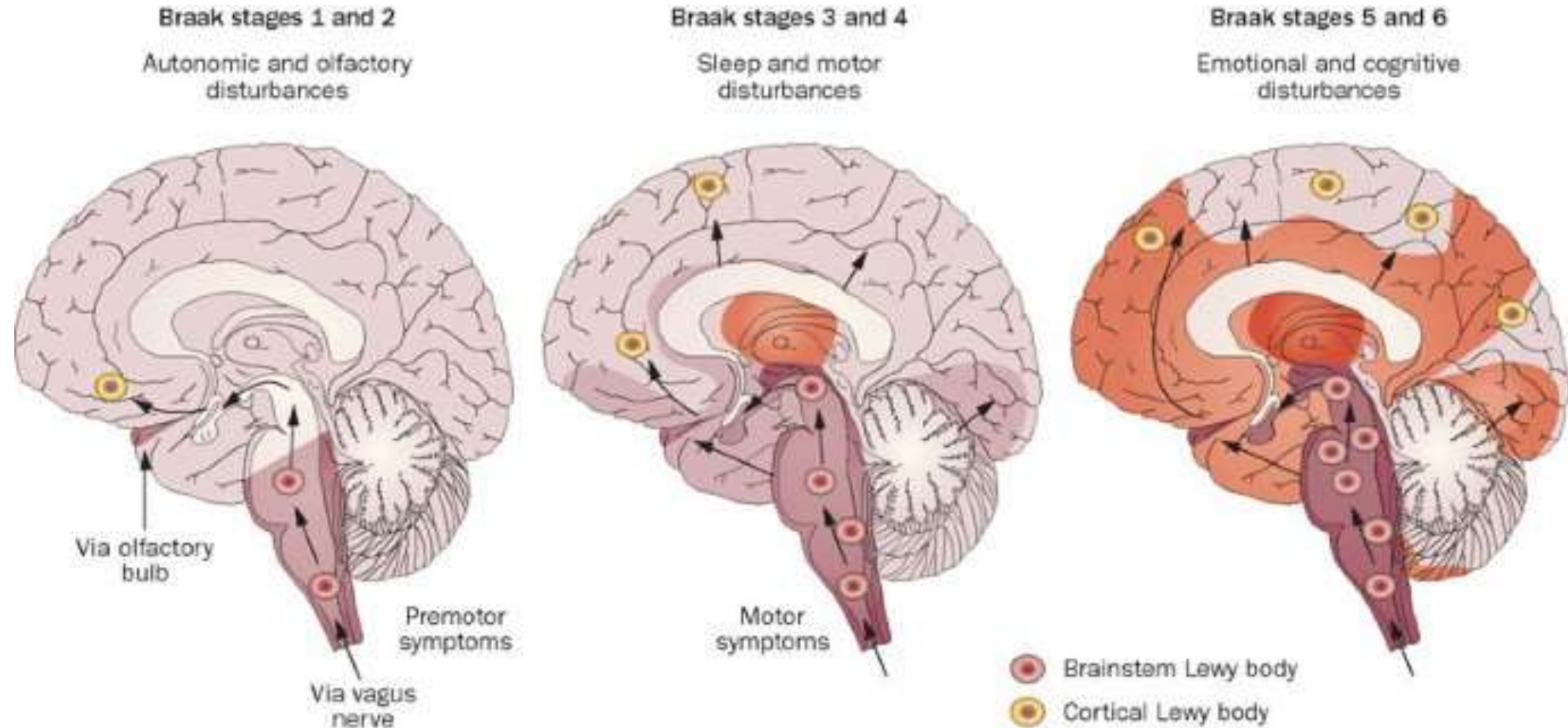
- verschillende 3D configuraties



normale vorm

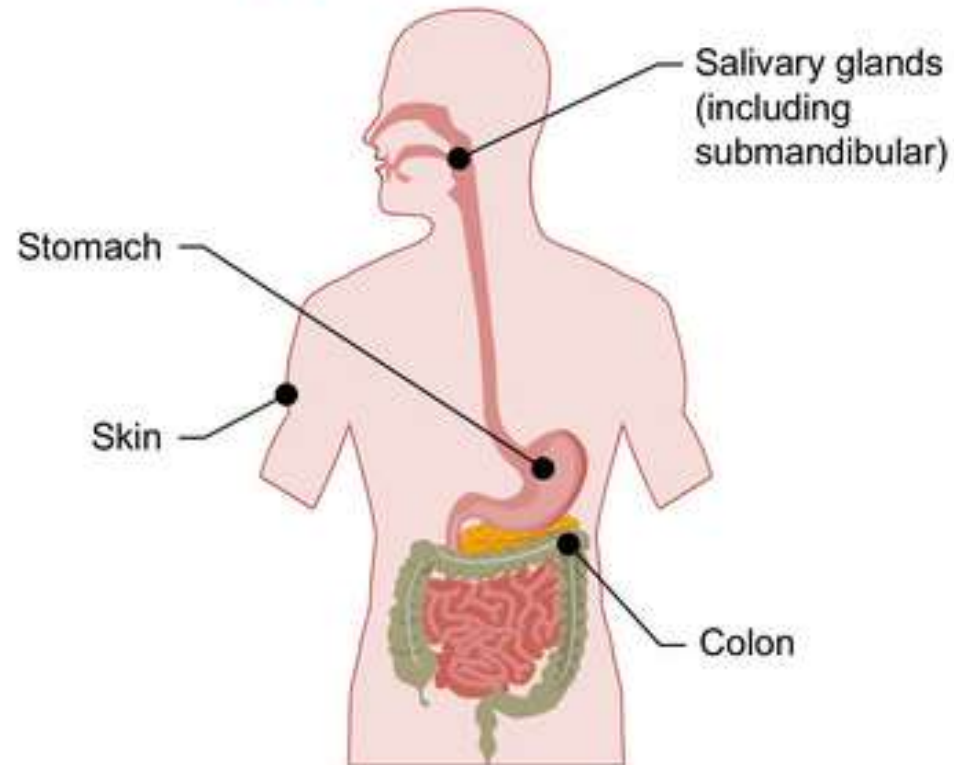
in Lewy body

2003: inzichten in de verspreiding van Lewy lichaampjes tijdens de ziekte van Parkinson



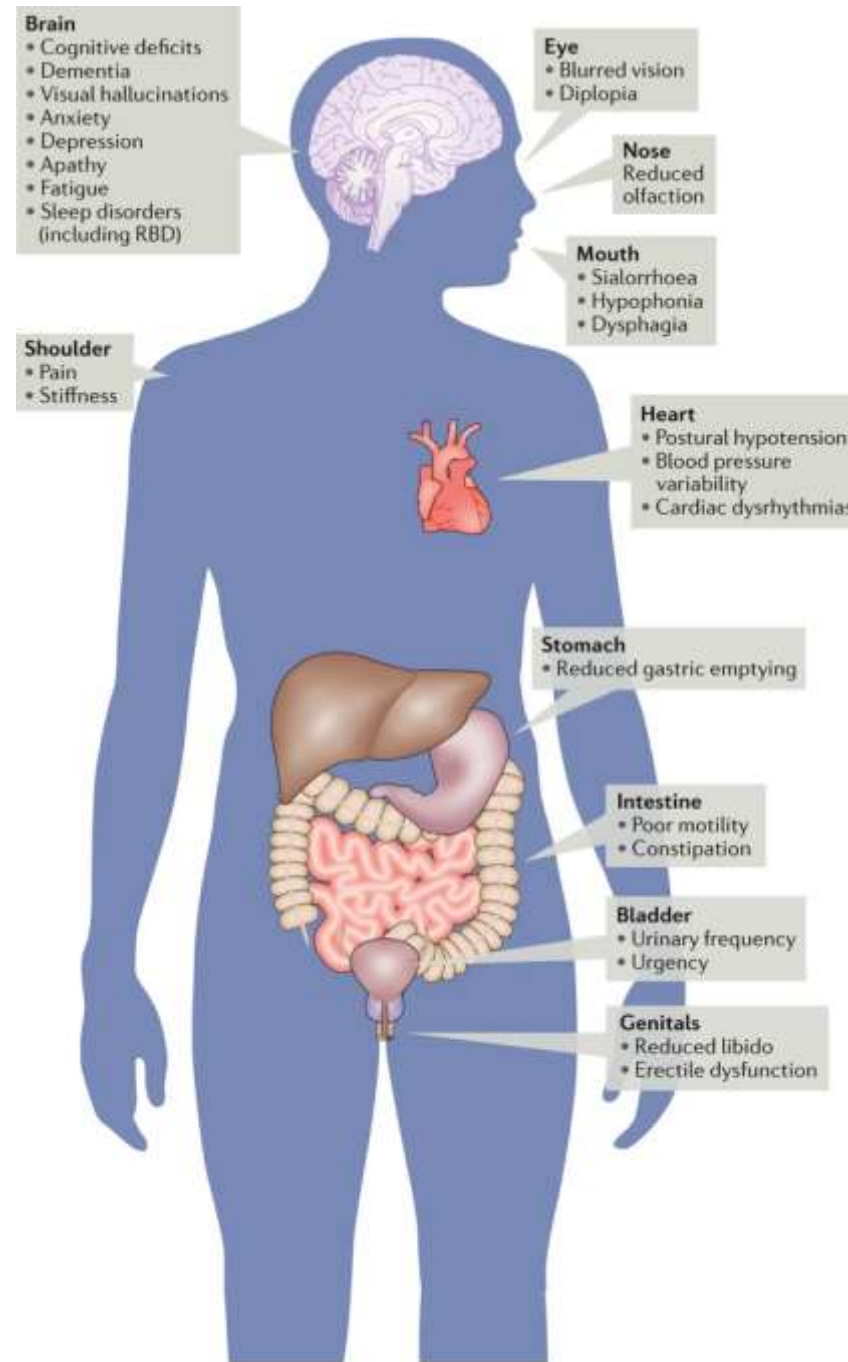
α -synucleïne stapeling ook buiten de hersenen gevonden

Multi-organ α -synuclein deposits in PD¹



- Brain 2015

Non-motor symptoms



Non-motor symptomen

- Zeer gebruikelijk bij z.v. Parkinson
- Deze hebben een belangrijke impact op de kwaliteit van leven
- Denk aan:
 - verminderde reuk
 - stemming / depressie
 - concentratie en geheugenklachten
 - obstipatie
 - lage bloeddruk bij staan
 - problemen met continentie

vaak moeilijker te behandelen dan de motorische klachten !

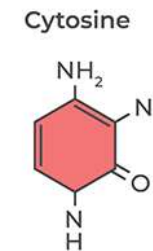
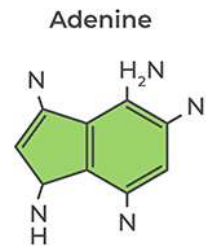
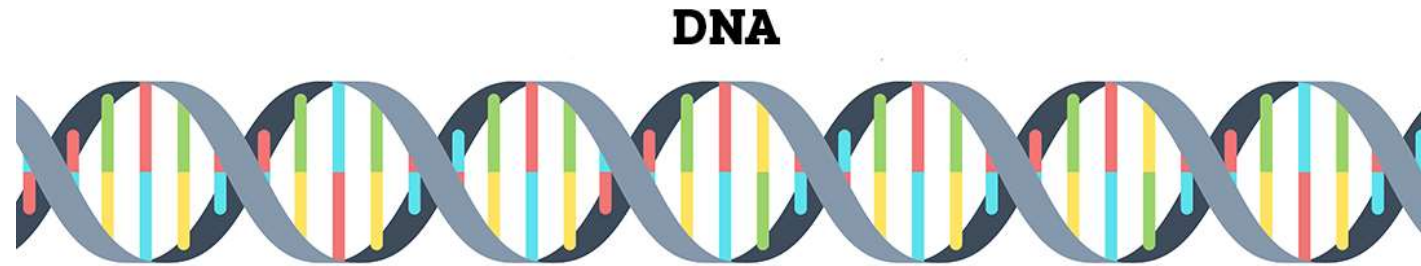
Hoe wordt het ziekteproces in gang gezet ?

- bij Parkinson:
α-synucleïne stapeling in vele delen van het zenuwstelsel
- Lewy bodies zelf schadelijk of juist gunstig mechanisme?
- waardoor stapelt het?
- exogene toxische invloeden?

Multifactorieel: meerdere oorzaken

- Leeftijd
- Aanleg
- Toxische stoffen
- Ontsteking / “oxydatieve stress”

Genen



- De volgorde van de aminozuren in ons DNA bepaalt wat voor eiwitten er gevormd worden
- Een stukje DNA dat de code voor één eiwit bevat heet een gen

Parkinson gerelateerde genen

- Een fout in het gen voor α -synucleïne (SCNA) kan ervoor zorgen dat dit makkelijker verkeerd vouwt
- Ook fouten in andere genen kunnen ervoor zorgen dat
 - het opruimen van verkeerd gevouwen α -synucleïne niet goed gaat
 - hersencellen gevoeliger zijn voor schade door stoffen van buitenaf
- Dergelijke genafwijkingen en worden in onderzoeken wel eens gevonden in families waarin veel parkinson voorkomt.

Maar:

- het is niet zo dat je met zo'n genafwijking per se Parkinson krijgt
- de behandeling wordt niet anders
- als patiënt of familie heb je dus niets aan zoeken naar een genafwijking

Toxische stoffen

- Jaren '70 en '80:
- MPTP: bijproduct van synthetisch opiaat (MPPP) leidde tot ernstige ziekte van Parkinson
- MPTP werd alleen door dopamineproducerende cellen opgenomen, welke afstierven
- Per ongeluk “ontdekt” door scheikundestudent Barry Kidston (23) in 1976
- MPTP nu gebruikt bij proefdieren/apen als model voor de ziekte van Parkinson



Pesticiden in het nieuws

home > nieuws > omgeving

Pesticiden mogelijk oorzaak van ziekte van Parkinson



Delen



Tweet



Mail

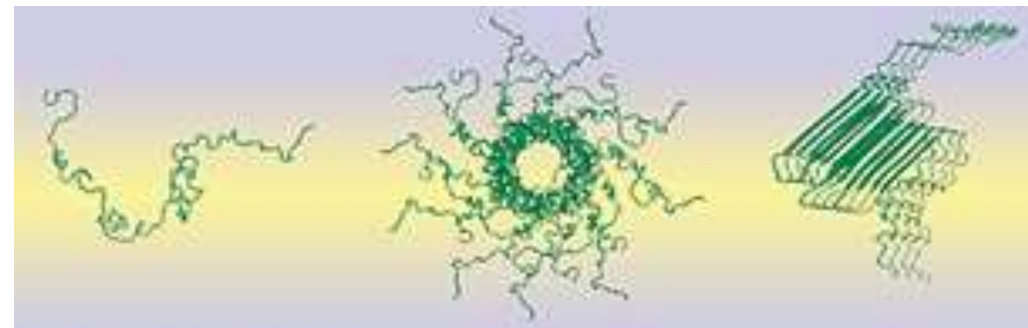
LAATST BIJGEWERKT: AUGUSTUS 2019

NIEUWS Permethrin, een insecticide dat onder meer tegen mieren en muggen wordt gebruikt, zou mogelijk kunnen leiden tot de ziekte van Parkinson, zeggen Amerikaanse onderzoekers. Reeds bij zeer lage dosissen van het product zou er onder meer een verminderde vrijstelling van dopamine in de hersenen optreden. Dopamine is een neurotransmitter die zenuwimpuls tussen hersencellen overbrengt. Ook bij de ziekte van Parkinson wordt een afwijking van dopamine vastgesteld. Een ontwerp van Europese richtlijn verbiedt het gebruik van permethrin.

• filmpje

Toxische stoffen

- Van enkele pesticiden is al lang bekend dat deze de vorm van α -synucleïne kunnen wijzigen, waardoor deze makkelijker fibrillen kunnen vormen



Paraquat



- Onkruidverdelger
- Sinds 1961 op grote schaal gebruikt
- ook door de VS tegen drugsplantages in Midden-Amerika

Erg giftig

- korte termijn: schade luchtwegen en slijmvliezen
- lange termijn: verhoogt de kans op z.v. Parkinson met factor 1,6
- verboden in de EU sinds 2007
- In de VS nog steeds met vergunning te gebruiken
- Sinds 2017 in VS schadeclaims tegen de fabrikant Syngenta, maar door multifactorieel ziektemechanisme niet gehonoreerd



Rotenon

- Rotenon: pesticide, insecticide en piscicide
- vooral ingezet ter bestrijding van de poelsslak
- Zorgt dat mitochondriën in de neuronen slechter werken
- Blootstelling is geassocieerd met een verhoogd risico van ongeveer 2x
- handelsnamen: *Barbasco, Canex, Derrin, Dri-Kil, Fish-Tox, Noxfire, Rotacide, Rotocide, Synpren* en *Tubatoxin*.
- van nature voorkomende stof
- in Nederland sinds 2009 verboden



Maneb

- fungicide = tegen schimmels
- In proefdieren kankerverwekkend
- Bij blootstelling ongeveer 2x verhoogd risico op z.v. Parkinson
- Sinds bekende associatie met ziekte van Parkinson in 2017 in NL verboden
- Zusje: Mancozeb – nog wel toegelaten



Patiënt – controle onderzoek

- voorbeeld: onderzoek in Californië, 2009 (Caroline Tanner, Archives of Neurology)
- 500 mensen met en 500 mensen zonder Parkinson, met verder dezelfde kenmerken
- inventarisatie van beroepsleven / werkzaamheden

Uitkomst:

- vaker beroepsmatige blootstelling aan pesticiden in Parkinson-groep
- dit omgerekend naar relatieve kans om Parkinson te krijgen

Uitkomst onderzoek Tanner 2009

Category	Odds Ratio	95% CI
Any pesticide use	1.90	1.12 – 3.21
Use of 1 of 8 pesticides linked to experimental parkinsonism	2.20	1.02 – 4.75
Use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid	2.59	1.03 – 6.48

- 2,4 difenoxyazijnzuur

Voor permethrine: mogelijk OR meer dan 3, maar niet statistisch significant



Nederland

- Patiënt – controle onderzoek (Brouwer, 2017)
- Enige associatie ziekte van Parkinson met een groep van 21 pesticiden – maar niet onafhankelijk van elkaar aantoonbaar
- Enige associatie met werken in de bollenindustrie
- In Frankrijk vooral associatie met werken in landbouw gespecialiseerd in fruit en permanente gewassen

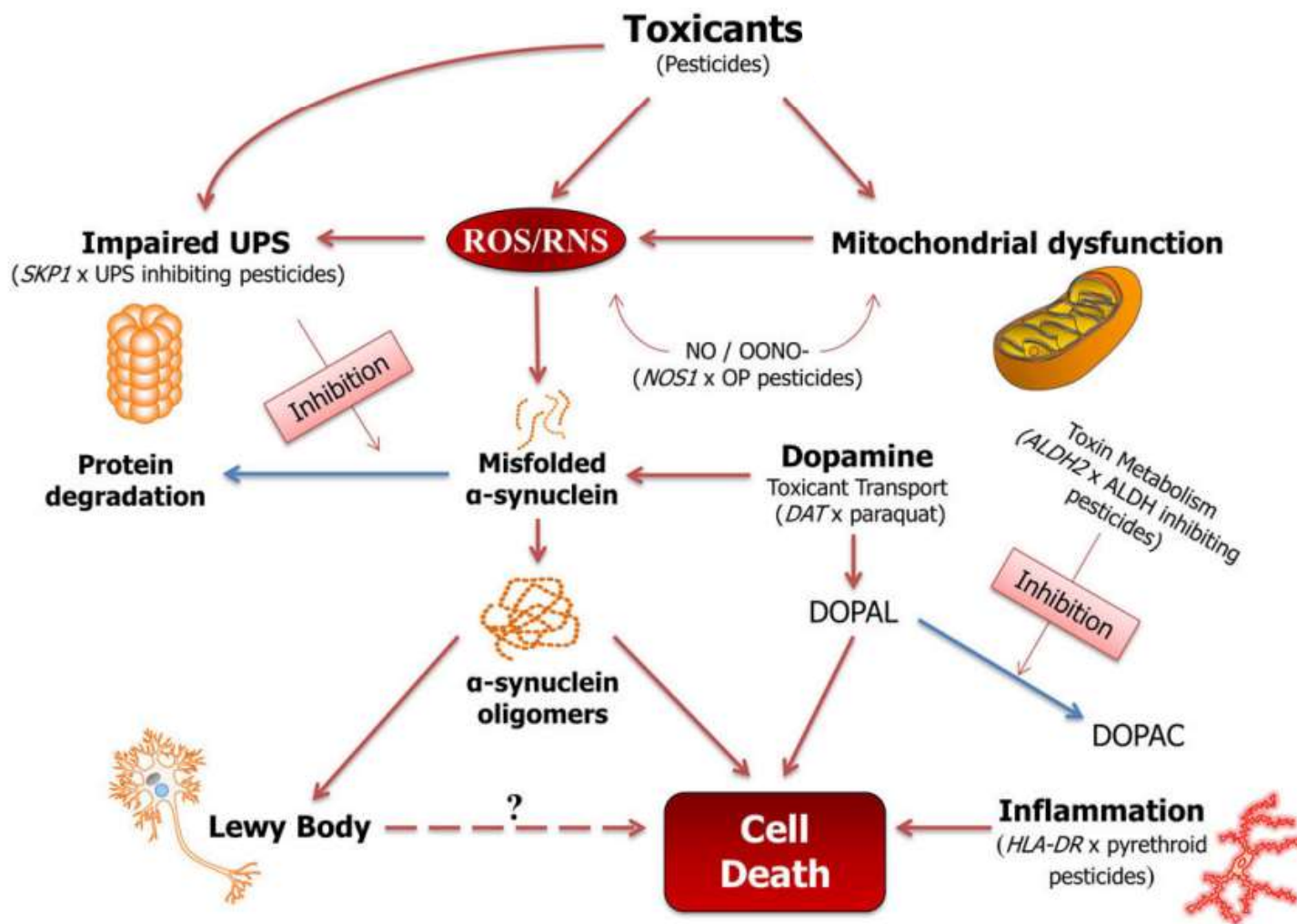
Tijdschrift “Environmental Research” 2020

Ever-use of pesticide reported at enrollment and Parkinson’s disease (PD) risk in all participants (n=66,110)

Pesticide	No PD, n (%) ^a	PD, n (%) ^b	HR (95% CI) ^c
Permethrin insecticide			
Permethrin (Crops)	5263 (8.8)	36 (8.8)	0.99 (0.70, 1.40)
Permethrin (Animals)	5696 (9.4)	41 (9.8)	1.07 (0.77, 1.48)
Glyphosate	35406 (58.6)	291 (67.4)	1.10 (0.87, 1.39)
2,4-D	28871 (49.8)	262 (66.7)	1.06 (0.79, 1.43)

- Permethrine:
mogelijk bij zeer intensieve blootstelling iets verhoogd risico,
maar niet statistisch significant

ingewikkeld mechanisme



conclusie

- de ziekte van Parkinson omvat veel meer dan “parkinsonisme”
- vele factoren spelen een rol in het ziektemechanisme
 - leeftijd
 - aanleg
 - omgevingsfactoren
- langdurig en intensief gebruik van sommige pesticiden geeft een relatief verhoogd risico