

Patient Care 2002; 29 (8): 45-49

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (30): de ziekte van Parkinson

N. M. C. Maas, Arts in opleiding, Universiteit Maastricht

Prof. dr. C. T. R. M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts, Afdeling klinische genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Dr. F. Vreeling, Neuroloog Academisch Ziekenhuis Maastricht

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Redactionele coördinatie:

K. Wils

ziekte van Parkinson/genetica (*Parkinson disease/genetics*)

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening van het centraal zenuwstelsel. De aandoening is niet zeldzaam: in Nederland zijn ruim 40.000 patiënten bekend. Prevalentie en incidentie stijgen met de vergrijzing. Na het CVA is de ziekte van Parkinson de meest voorkomende chronische neurologische aandoening. De ziekte begint sluipend, meestal tussen het 50ste en 60ste levensjaar. De laatste jaren is de kennis over de ziekte van Parkinson in een snel tempo toegenomen. Steeds meer behandelingsstrategieën zijn beschikbaar, niet alleen medicijnen maar ook operatieve ingrepen. In de afgelopen 15 jaar is er veel onderzoek op gang gekomen. Een deel daarvan is gericht op het vinden van een risicogroep die morbus Parkinsonii (MP) zal krijgen. De ontwikkelingen in de genetische research vragen om hernieuwde aandacht voor deze aandoening.

EXPRESINFORMATIE

De kernsymptomen van de ziekte van Parkinson zijn akinesie, rigiditeit en tremor. Ze worden veroorzaakt door een verlies van zenuwcellen in de zona compacta van de substantia nigra. De diagnose wordt gesteld als er van de drie essentiële symptomen twee manifest zijn en als behandeling met levodopa een aanhoudend gunstig effect heeft.

Klinisch beeld

De ziekte van Parkinson kent over het algemeen een sluipend begin. De aandoening treedt op vanaf de middelbare leeftijd of later en de invaliditeit neemt toe met de jaren. De motorische kernsymptomen worden veroorzaakt door verlies van zenuwcellen in de zona compacta van de substantia nigra. Dit is een kern met een cruciale functie in het extrapiramidale motorische systeem. Afbraak van pigmentcellen leidt tot een onvoldoende aanmaak van de neurotransmitter dopamine. Geschat wordt dat klinische symptomen optreden bij een verlies van 70 à 80% van deze neuronen. In de degenererende neuronen worden de voor parkinson kenmerkende insluitlichaampjes van Lewy aangetroffen. In ongeveer de helft van de gevallen beginnen de symptomen eenzijdig.

De eerste symptomen kunnen een subtiele vertraging zijn of een verandering in het handschrift en de coördinatie (zie ook casus). Ook kan zwakte of aspecifieke pijn optreden, zoals een *frozen shoulder*. Als de ziekte zich verder ontwikkelt, ontstaan de typische symptomen: akinesie, rigiditeit en tremor.

Van Galenus en Parkinson tot Lewy

Eeuwenlang was het begrip van de tremor gestoeld op het concept van Galenus van Pergamum, een toonaangevende Griekse medicus uit de Oudheid, die tot in de Renaissance zijn navolging had. Tussen 169 en 180 schreef Galenus *De Tremore*, een essay over de trillingen. Daarin maakte hij een onderscheid tussen willekeurige en vitale tremoren: de eerste worden neurologisch, de andere vasculair gestuurd. De tremor was volgens hem het gevolg van een collaps van hart en slagaders die ontstaat bij een geplande beweging (intentietremor) en in rust.

Het is de verdienste van James Parkinson (1755-1824) dat hij het verband legde tussen de tremor en andere symptomen en een nosologische eenheid creëerde. Parkinson was de zoon van een Londense arts. Na het overlijden van zijn vader in 1784 nam hij de praktijk waar in Hoxton Square. Behalve tot een uitstekend arts – hij kreeg van de *Royal College of Surgeons* in 1822 de gouden medaille als eerste honorair – ontpopte Parkinson zich tot een vruchtbaar publicist. Van zijn hand is onder meer een werk over jicht en de eerste beschrijving van een patiënt met appendicitis in het Engelse taalgebied. Maar zijn interesse reikte verder dan de geneeskunde. Parkinson was lange tijd een belangrijk politiek commentator, tot hij in 1794 in diskrediet raakte door vermeende betrokkenheid bij een moordcomplot tegen koning George III. Hij publiceerde ook over archeologie en geologie.

Belangrijk voor Parkinsons begrip van de naar hem genoemde ziekte, was John Hunter, destijds een beroemd docent in de anatomie. Hunter hield lezingen over ‘spierbewegingen’, waarbij hij een beschrijving gaf van Lord L., wiens handen voortdurend in beweging waren. Hunter inspireerde Parkinson om het naderhand bekend geworden *An Essay on the Shaking Palsy* te publiceren. Het werk werd in 1817 uitgegeven, aan het eind van zijn carrière. Parkinsons publicatie opende nieuwe perspectieven en werd steeds geciteerd. Origineel was de gedachte dat de ziekte een nauwe relatie had met afwijkingen in het bovenste cervicale ruggenmerg tot aan de medulla oblongata. Het begrip *paralysis agitans* stamde uit de tijd dat de zogenaamde verlamming ook verband hield met ‘sensore’ uitval. Rigiditeit en akinesie waren onvoldoende gedefinieerd.

De Parijse neuroloog Armand Trousseau (1801-1867) vulde de bevindingen van Parkinson op enkele punten aan. Hij merkte dat de propulsie bij de start van het lopen het gevolg is van de verplaatsing van het zwaartepunt naar voren, waardoor de Parkinsonpatiënt als het ware achter zichzelf aanrent. Voorts stelde de Fransman vast dat de intelligentie van een patiënt met *paralysis agitans* wel degelijk achteruit kan gaan; hij stelde voor om de term *paralysis* niet te gebruiken, omdat er in het begin van de ziekte geenszins sprake is van een verlamming. Ten slotte constateerde Trousseau bradykinesie bij parkinsonpatiënten: bij het ballen van de vuist bleek een toenemende vertraging op te treden van het openen van de hand.

Het was Trousseaus stads- en tijdgenoot Jean Martin Charcot (1825-1893) die het begrip *shaking palsy* wegens de afwezigheid van verlammingen wijzigde in ‘de ziekte van Parkinson’. Charcot geldt als de grondlegger van de moderne neurologie. Zijn demonstratiecolleges waren steeds beeldend en educatief. Zo liet hij zijn patiënten ter illustratie van de tremor van het hoofd, hoeden met lange sierveren opzetten, waardoor de trillingen van verre goed zichtbaar waren. Edouard Brissaud, een leerling van Charcot, toonde de *locus niger* aan als plaats des onheils bij de ziekte van Parkinson. In 1912 toonde Frederik H. Lewy de later naar hem genoemde insluitlichaampjes in de substantia nigra aan.

● Akinesie (hypo- en bradykinesie)

Er wordt minder en minder snel bewogen en geïnitieerd. Ook de bijkomende automatische bewegingen vertragen, zoals het laten zwaaien van de armen tijdens het lopen. De mimiek wordt minder en de patiënt komt met moeite uit de stoel. Omdraaien in bed wordt moeilijk. Er treedt tevens een verslechtering op van de fijne motoriek en er ontstaan problemen met het schrijven: het schrift wordt kleiner en onleesbaar (micrografie).

● Rigiditeit

Bij het lopen maakt de patiënt stijve, kleine pasjes. Het neurologisch onderzoek toont rigiditeit en er is een voelbare toename van de weerstand tegen passieve beweging over het hele traject (dit in tegenstelling tot spasticiteit). Deze weerstand kan diffuus zijn (alsof een loden pijp wordt gebogen) of met schokken gaan (tandradfenomeen).

● Tremor

Driekwart van de patiënten vertoont een tremor met een frequentie van 4-8 Hertz. Het opvallendst is dat deze tremor in rust optreedt en bij emotionele stress verergert, waardoor hij soms een intentietremor lijkt. Het trillen begint meestal met ritmische bewegingen van de vingers en hand, met een proximale uitbreiding. Ook de kin, de tong en het hoofd kunnen erbij betrokken zijn. Tijdens het slapen is de tremor afwezig. Overigens krijgt 20% van de patiënten nooit een tremor.

• **Gestoorde houding, loopstoornis en houdingsreflexen**

Uiteindelijk ontstaat een karakteristieke flexiehouding van de benen, romp, armen, en het hoofd, en bewegingsarmoede. De ‘armswing’ wordt steeds minder duidelijk, totdat de armen volledig bewegingsloos langs zij worden gehouden. Er ontstaat een neiging om naar voren (propulsie) of naar achteren (retropulsie) te vallen. Voorts heeft de patiënt, na de moeizame start, soms een onbedwingbare neiging om steeds sneller te lopen en kan hij maar moeilijk stoppen.

Naast dit symptomencomplex komen andere verschijnselen relatief vaak voor bij parkinson. Autonome instabiliteit uit zich onder meer in excessief transpireren, orthostatische hypotensie en seborroïsche dermatitis (‘zalfgelaat’). Vaak is er een blaasdisfunctie en een afname van de motiliteit van het colon met obstipatie.

Dementie wordt bij de ziekte van Parkinson ongeveer 10 keer vaker gezien dan normaal is voor de leeftijd. Depressie – al dan niet met vitale kenmerken – komt vaker voor bij parkinsonpatiënten.

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld als er van de drie essentiële symptomen (akinesie, rigiditeit en tremor) twee manifest zijn en als behandeling met levodopa een aanhoudend gunstig effect heeft. De idiopathische ziekte van Parkinson is dus een klinische diagnose, die bij uitsluiting van andere oorzaken van het parkinsonsyndroom wordt gesteld. De neuroloog doet aanvullend onderzoek op basis van het klinisch beeld. Een CT-scan kan bijvoorbeeld andere oorzaken van het parkinsonsyndroom uitsluiten. Met een SPECT-scan kan via verschillende liganden specifiek naar de basale kernen worden gekeken. Mede hierdoor wordt de diagnostiek van de verschillende vormen van parkinsonisme bepaald.

Parkinsonisme

Parkinsonisme (of Parkinsonsyndroom) is een algemene benaming voor de beschreven klinische kenmerken. In 80% is sprake van m. Parkinsonii; secundaire oorzaken moeten worden uitgesloten. Tabel 1 geeft een overzicht van de classificatie van parkinsonisme.

Casus

Een 59-jarige griffier kwam op het spreekuur omdat hij sedert enkele maanden onwillekeurige trillingen van zijn rechterhand vertoonde. Daar kwam bij dat hij al een paar keer gevallen was en dat hij snel progressief slechter ging schrijven; de letters werden steeds kleiner. De patiënt gebruikte geen medicijnen, dronk sociaal en rookte af en toe kleine sigaartjes. De enige bijzonderheid in de familieanamnese was dat zijn moeder op bejaarde leeftijd start- en loopmoeilijkheden had en aan Alzheimer leed.

Bij het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek werden een paar zaken gevonden: hij stond moeizaam op uit de stoel en had een fijnslagige tremor in rust rechts met een hoge frequentie (vroeger beschreef men deze tremor als ‘centen tellen’ of ‘pillendraaien’). Er was seborroe in het gelaat en een starre mimiek. Zijn spraaktoon was monotoon, in tegenstelling tot de inhoud van zijn verhaal. Bij het lopen had hij geen pendelbeweging (‘armslag’) rechts. Er was een dubieus tandradfenomeen. Volgens de echtgenote had haar man al voor het optreden van de tremor stemmings- en persoonlijkheidsveranderingen. Hij was wat terneergeslagen en sneller vermoeid.

De mogelijkheid van een idiopathische parkinson werd geopperd en de patiënt werd naar de neuroloog verwezen. Deze bevestigde het vermoeden en startte behandeling met een dopamineagonist. De patiënt had hier baat bij, wat de vermoedelijke diagnose ondersteunde. Een SPECT-scan liet bovendien afwijkingen zien die passen bij de ziekte van Parkinson.

EXPRESINFORMATIE

Genetische aanleg en omgevingsfactoren spelen een rol in het ontstaan van de ziekte. Bij een ontstaan op jonge leeftijd is een genetische component waarschijnlijk. Er zijn genmutaties ontdekt bij de autosomaal-dominante en autosomaal-recessieve vorm van parkinson.

Tabel 1
Classificatie van parkinsonisme

Primair

ziekte van Parkinson

Secundair

metoclopramide of antivertiginosa
antipsychotica en antidepressiva
traumata

infecties zoals encefalitis lethargica
(door virus)

intoxicaties bijvoorbeeld met mangaan
en koolmonoxide

normal pressure hydrocephalus

metabole of neurodegeneratieve
aandoening

- ziekte van Wilson (Cu-stofwisselingsstoornis)
- progressieve supranucleaire paralyse (PSP, de ziekte van Steele-Richardson-Olzewski)
- multipole systeematrofie (bijvoorbeeld Shy-Dragersyndroom)
- olivo-ponto-cerebellaire degeneratie (OPCA)

Tabel 2
Mogelijke predispositiefactoren bij parkinson

mitochondriële en oxidatieve stress
MAO-B-polymorfismen op chromosoom
Xp15.21-4

polymorfismen van dopamine en
receptor (DAT1 op chromosoom 5p15.3)

polymorfismen van catechol-O-
methyltransferase (COMT)

dysbalans Mn-SOD (superoxidase-
dismutase)

APOE (apoproteïne E)

Oorzaken

De ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door een samenspel van verschillende factoren. Het kan gaan om omgevingsfactoren en genetische factoren. Bij een ontstaansleeftijd boven de 50 jaar lijken genetische factoren vrijwel geen rol te spelen.

Meestal is er geen oorzaak aanwijsbaar.

Factoren die het risico van parkinson verhogen, zijn onder andere contact met pesticiden, insecticiden en herbiciden. Zoals tabel 1 aangeeft kunnen intoxicaties met koolmonoxide of metalen, zoals mangaan (Mn), gepaard gaan met parkinsonisme. Opvallend is dat het roken van sigaretten het risico van parkinson vermindert.

Meestal is iemand met de ziekte van Parkinson de enige patiënt in de familie; in 10-15% van de gevallen komt de aandoening familiair voor. Soms echter zijn erfelijke factoren wel aannemelijk en kan een bepaald gen onderzocht worden. De kans op een genetische oorzaak stijgt als de patiënt duidelijk jonger is dan gebruikelijk. In een beperkt aantal families bestaat een monogene vorm van de ziekte.

● **Autosomaal-dominante vorm**

Wereldwijd zijn ongeveer 20 families bekend met een autosomaal-dominant overervingspatroon en een penetrantie van bijna 100%, wat betekent dat vrijwel iedereen met de mutatie ziek zal zijn of worden. Het vermoeden van de autosomaal-dominante vorm bestaat als ten minste drie familieleden in twee generaties aangedaan zijn. Behalve klinische verschillen, zoals een vroeger begin en een agressiever karakter, is het klinisch beeld identiek aan dat van de idiopathische vorm.

De autosomaal-dominante ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door een mutatie in het synucleïnegen op chromosoom 4q, waardoor een opeenhoping ontstaat van α -synucleïne in de hersenen. Alfa-synucleïne is het belangrijkste bestanddeel van de *Lewy bodies* die aanwezig zijn bij de ziekte van Parkinson. De biologische betekenis van de structurele verandering van α -synucleïne is nog onzeker. Het is ook niet duidelijk of de intracellulaire en aan de zenuwuiteinden gedeponeerde eiwitaggregaten de oorzaak of het gevolg zijn van de degeneratie van de zenuw- of gliacellen bij de synucleïnopathieën.

● **Autosomaal-recessieve vorm**

Deze vorm van de aandoening treedt op relatief jonge leeftijd op. De belangrijkste mutatie is die in het parkin-gen 6q25.2-

q27, met *early onset* autosomaal-recessieve familiale MP en geïsoleerde *juvenile onset* MP, die begint rond de leeftijd van twintig à dertig jaar. Het fenotype van patiënten met de parkin-genmutatie is variabel, waardoor het onderscheid met sporadische MP soms erg moeilijk te maken is. In ongeveer de helft van de families met een autosomaal-recessieve juveniele ziekte van Parkinson is geen parkin-genmutatie gevonden. Het juveniele parkinsonisme is overigens niet altijd primair, maar kan een onderdeel zijn van neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Wilson.

● **Andere genen met een mogelijke betrokkenheid**

Veel onderzoek wordt verricht naar mutaties in genen die wellicht de gevoeligheid om MP te krijgen verhogen: de susceptibiliteitsgenen. Onderzoek naar genen die met het dopaminemetabolisme te maken hebben, ligt voor de hand. Ook wordt onderzoek gedaan naar genen met een rol in het oxidatief en antioxidatief metabolisme en in het xenobiotisch metabolisme. Tabel 2 vat een aantal mogelijk betrokken factoren samen. Praktisch is dit onderzoek nog niet toepasbaar voor een individuele patiënt.

EXPRESINFORMATIE

De therapeutische mogelijkheden omvatten medicatie en neurochirurgie. In het algemeen is de familieanamnese in 15% van de gevallen positief. Doorgaans zijn er geen aanwijzingen van een familiair voorkomende ziekte. Het herhalingsrisico is dan afhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

Therapie

Voor de ziekte van Parkinson bestaan medicamenteuze en chirurgische strategieën.

- **Medicamenteus:** de medicatie berust op dopaminesuppletie en is dus louter symptomatisch.
- **Neurochirurgische ingrepen**
 - Coagulatietherapie: thalamotomie en pallidotomie
 - Stimulatie van de basale kernen met diepte-elektroden
 - Transplantatie van embryonale foetale nigrale cellen
 - Wellicht in de toekomst: gemodificeerde stamcelimplantatie

Erfelijkheidsadvisering

Bij vragen over de erfelijkheid en het herhalingsrisico voor familieleden wordt eerst kritisch nagegaan of degene over wie het gaat daadwerkelijk de ziekte van Parkinson heeft of wellicht een parkinsonsyndroom op grond van een andere aandoening of een intoxicatie. Bij parkinsonisme is het herhalingsrisico afhankelijk van de onderliggende oorzaak.

Altijd wordt een stamboom opgetekend. In het algemeen is de familieanamnese positief in ongeveer 15% van de gevallen. In de zeldzame families met een mendeliaans overervende vorm van de ziekte (autosomaal-dominant en autosomaal-recessief) gelden de daarbij behorende herhalingsrisico's.

De bijdrage van genetische factoren is gering als de ziekte ontstaat boven de leeftijd van 50 jaar en bij de meeste patiënten is de ziekte niet familiair. Dat wordt bevestigd door tweelingonderzoek: er bestaat een lage concordantie bij zowel mono- als dizygote tweelingen, al is de concordantie bij monozygote tweelingen iets hoger dan bij dizygote tweelingen. Hoe jonger de patiënt, hoe meer aan de bijdrage van een genetische factor gedacht moet worden.

Zoals ook bij andere multifactoriële aandoeningen gebruikelijk is, zijn empirische herhalingsrisico's voor parkinson opgesteld op grond van populatiestudies. Het herhalingsrisico is afhankelijk van de leeftijd van de probandus: ligt die leeftijd onder de 50 jaar, dan wordt de kans op MP voor broers of zusters grofweg op 8% geschat. Ligt de beginleeftijd tussen de 45 en 55 jaar, dan is het herhalingsrisico 5%; bij een beginleeftijd op 65 jaar is de schatting voor broers en zussen maximaal 2%. Voor kinderen van een patiënt (ook eerstegraadsverwanten) worden dezelfde richtlijnen aangehouden.

Epiloog

Door de toenemende vergrijzing en de hogere incidentie zal de huisarts zich vaker geconfronteerd zien met de ziekte van Parkinson en andere vormen van parkinsonisme. Ook de huisarts zal steeds meer vragen krijgen over oorzaak, aanpak en eventueel erfelijkheid. Er wordt veel research verricht om het ontstaan van de aandoening beter te begrijpen, om een zo vroeg mogelijke diagnose te kunnen stellen en om de therapie te verbeteren. Genetische factoren hebben slechts een geringe rol in het ontstaan van de klassieke ziekte van Parkinson.

Aanbevolen lectuur:

- Checkoway H, Nelson LM. Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease pathology. *Epidemiology* 1999;10:327-336.
- Fratiglioni L, Wang HX. Smoking and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behav Aug* 2000;113:117-120.
- Harper P. *Practical Genetic Counseling*. 5th ed. 2000. Oxford: Butterworth and Heinemann; 2000. p. 168.
- Hijdra A, Koudstaal PJ, Roos RAC (red). *Neurologie*. Tweede herziene druk. Maarssen: Elsevier/Bunge; 1998.
- Nisipeanu P, Inzelberg R, Abo Mouch S, et al. Parkin gene causing benign autosomal recessive juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2001;56:1573-1575.
- Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1560-1567.
- Weiner WJ, Goetz GG (eds). *Neurology for the Non-Neurologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 129-141.
- Zarepari S, Camicioli R, Sexton R, et al. Age of onset of Parkinson Disease and Apolipoproteine E genotypes. *Am J Med Genet* 2002;107:156-161.

Parkinson Patiënten Vereniging

Postbus 46, 3980 CA Bunnik
tel 030-6561369
info@parkinson-vereniging.nl
<http://www.parkinson-vereniging.nl>

Adres voor correspondentie

Prof. dr. C. Schrandt-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht, e-mail:
connie.schrander@gen.unimaas.nl