

Risicofactoren voor de ziekte van Parkinson

Mogelijkheden voor preventie en interventie

BRAM L. VAN DER GAAG, DAGMAR H. HEPP, JORRIT I. HOFF, J.J. (BOB) VAN HILTEN, SIRWAN K.L. DARWEESH, BAS R. BLOEM EN WILMA D.J. VAN DE BERG

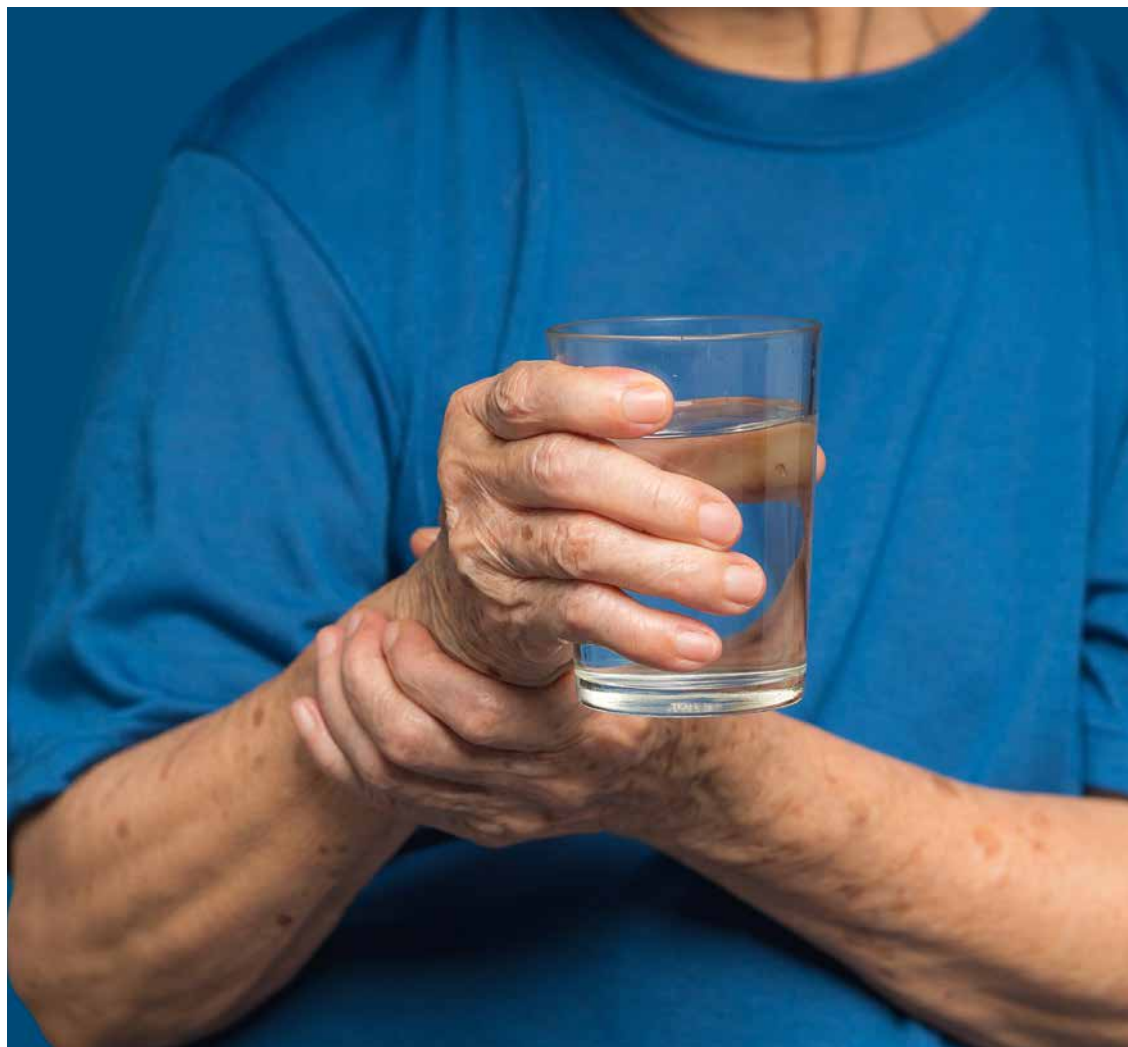


FOTO: MEEBOONSTUDIO/SHUTTERSTOCK

SAMENVATTING

Aangezien ouderdom de primaire risicofactor is voor de ziekte van Parkinson, de Nederlandse bevolking sterk aan het vergrijzen is en genezing van de ziekte nog niet mogelijk is, is het aannemelijk dat het aantal mensen met de ziekte in de loop van tijd zal toenemen. Dit wordt bevestigd door recente epidemiologische gegevens, die laten zien dat de prevalentie van de ziekte in de periode 2010-2021 gestaag is toegenomen in Nederland. Genetische risicofactoren verklaren een beperkt deel van het optreden van de ziekte. Daarnaast gaan bepaalde omgevingsfactoren, zoals bestrijdingsmiddelen en trichloorethyleen, gepaard met een hoger risico op de ziekte. Leefstijlfactoren, zoals lichaamsbeweging, cafeïneconsumptie en het mediterrane dieet, verlagen juist het risico op de ziekte en vertragen mogelijk de ziekteprogressie. Beleidsmakers en zorgverleners dienen zich te richten op strengere regulatie van bestrijdingsmiddelen en het stimuleren van een gezonde levensstijl om de stijgende prevalentie te remmen.

De afgelopen decennia is de prevalentie van de ziekte van de Parkinson sterk toegenomen. Tegelijkertijd zijn er verschillende risicofactoren ontdekt, zoals pesticiden, en risicoverlagende factoren, zoals het mediterrane dieet. Door deze factoren te beïnvloeden kunnen beleidsmakers en zorgverleners het groeiende patiëntenaantal terugdringen.

De ziekte van Parkinson is naast de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening. De bekendste klinische symptomen zijn motorisch van aard: trage bewegingen (bradykinesie), stijfheid van de spieren (rigiditeit), beven van de handen en de benen (tremor), veranderingen in het lopen en een verminderde balans. De aanwezigheid van parkinsonisme – bradykinesie mét rigiditeit of tremor – is een vereiste voor de diagnose. Daarnaast gaat de ziekte gepaard met een breed scala aan niet-motorische symptomen. Dat zijn onder andere slaapstoornissen, cognitieve achteruitgang en dementie, psychiatrische verschijnselen als depressie, angst, apathie, psychose, en autonome en sensibele stoornissen.¹ Om inzicht te krijgen in het ziektebeloop van de individuele patiënt en om toe te kunnen werken naar een gepersonaliseerde behandeling voor mensen met de ziekte van Parkinson zijn in Nederland verschillende cohortstudies opgezet, waaronder Parkinson op Maat (PoM; www.parkinsonopmaat.nl), DUTch PARKinson Cohort (DUPARC)² en Profiling Parkinson (ProPark; <https://proparkinson.nl>).

Wereldwijd is de prevalentie van de ziekte van Parkinson sterk toegenomen: van 2,5 miljoen naar 6,1 miljoen mensen in de periode van 1990 tot 2016.³ Ook in Nederland neemt de prevalentie toe van zowel de ziekte van Parkinson als de overige vor-

men van parkinsonisme (figuur 1).⁴ Deze toename is, behalve door de vergrijzing, deels te verklaren door een toegenomen overleving.

Genetische factoren

Onderzoek laat zien dat naast de primaire risicofactor, namelijk leeftijd, ook genetische, leefstijl- en omgevingsfactoren gepaard gaan met een verhoogd of een verlaagd risico op de ziekte van Parkinson. Zo is met grote zekerheid aangetoond dat onder andere mutaties in het SNCA-, GBA-, DJ-1-, PRKN-, LRRK2- of PINK1-gen bijdragen aan het ontstaan van de ziekte.⁵ GBA-genmutaties komen in Nederland vaker voor bij mensen met de ziekte van Parkinson (15,6%) dan bij mensen zonder deze ziekte (6,4%; $p < 0,001$).⁶ Mutaties in veel van de aan Parkinson gerelateerde genen zijn pleomorfish van aard. Dat wil zeggen: ze kunnen leiden tot een monogenetisch overerfbare variant van de ziekte of geven een verhoogd risico op de genetische complexe variant van de ziekte – ook wel sporadische variant genoemd. Een grote meta-

PERSPECTIEF

analyse identificeerde 90 veelvoorkomende risicovarianten die samen 16-36% van de erfelijke gevallen van de ziekte zouden moeten verklaren.⁷

Andere risicofactoren

Daarnaast spelen niet-genetische risicofactoren een aanzienlijke rol bij het ontstaan van de ziekte van Parkinson (figuur 2). Recente meta-analyses laten een verhoogd relatief risico (RR) zien bij mensen met een verhoogde beroepsgerelateerde blootstelling aan pesticiden (RR: 1,41; 95%-BI: 1,20-1,65) en bij mensen met een hoge zuivelinname (hazardratio (HR): 1,27; 95%-BI: 1,04-1,55).^{8,9} Pesticiden verhogen niet alleen het risico op de ziekte van Parkinson; voortdurende blootstelling eraan gaat ook gepaard met een snellere ziekteprogressie na de diagnose.¹⁰

Recentelijk is in een cohortstudie een verband

gevonden tussen blootstelling aan trichloorethyleen (TCE), een veel gebruikt oplosmiddel, en de ziekte van Parkinson.¹¹ Veelvuldige blootstelling aan dit middel leidde tot een verhoogd risico van 70% ten opzichte van mensen die niet met het middel in aanraking waren geweest.

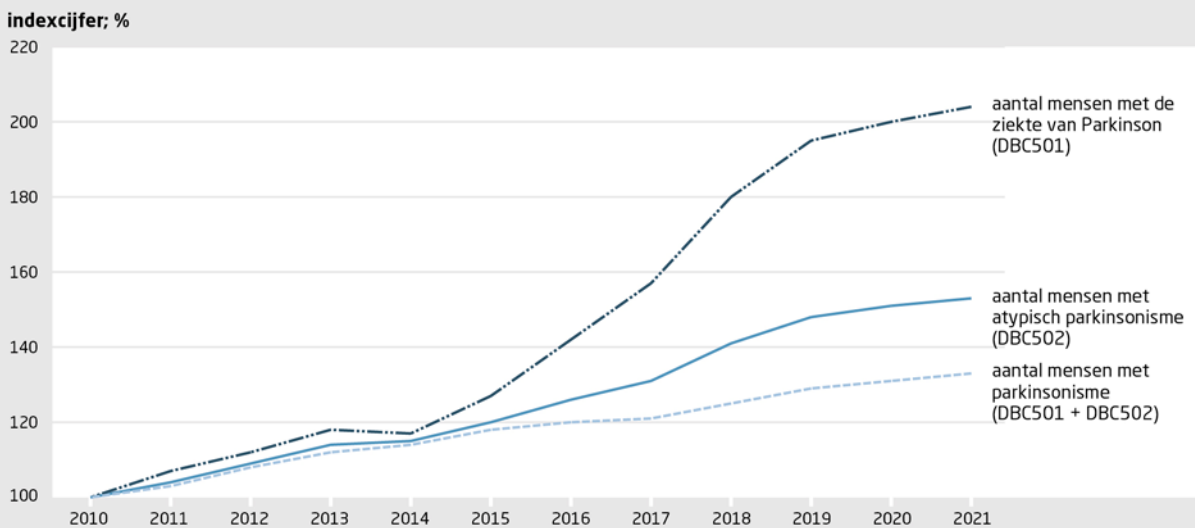
Ook de aanwezigheid van melanomen wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op de ziekte en vice versa (oddsratio (OR): 2,11; 95%-BI: 1,26-3,54), wat kan duiden op overeenkomsten in onderliggende ziektemechanismen.¹² Daarnaast is bekend dat blootstelling aan bepaalde pathogenen, zoals *Helicobacter pylori* (OR: 1,65; 95%-BI: 1,43-1,92), het risico op de ziekte verhogen.¹³ Ook herhaalde traumatische hersenschade is gecorreleerd met een verhoogd risico op de ziekte van Parkinson (RR: 1,48; 95%-BI: 1,22-1,74).¹⁴

Beschermende factoren

Bepaalde omgevingsfactoren en levensstijlfactoren zijn juist beschermend van aard en lijken het risico op de ziekte te verlagen. Zo worden factoren als roken, consumptie van koffie of thee en flavonoiden, het mediterrane dieet (MeDi) of 'mediter-

FIGUUR 1

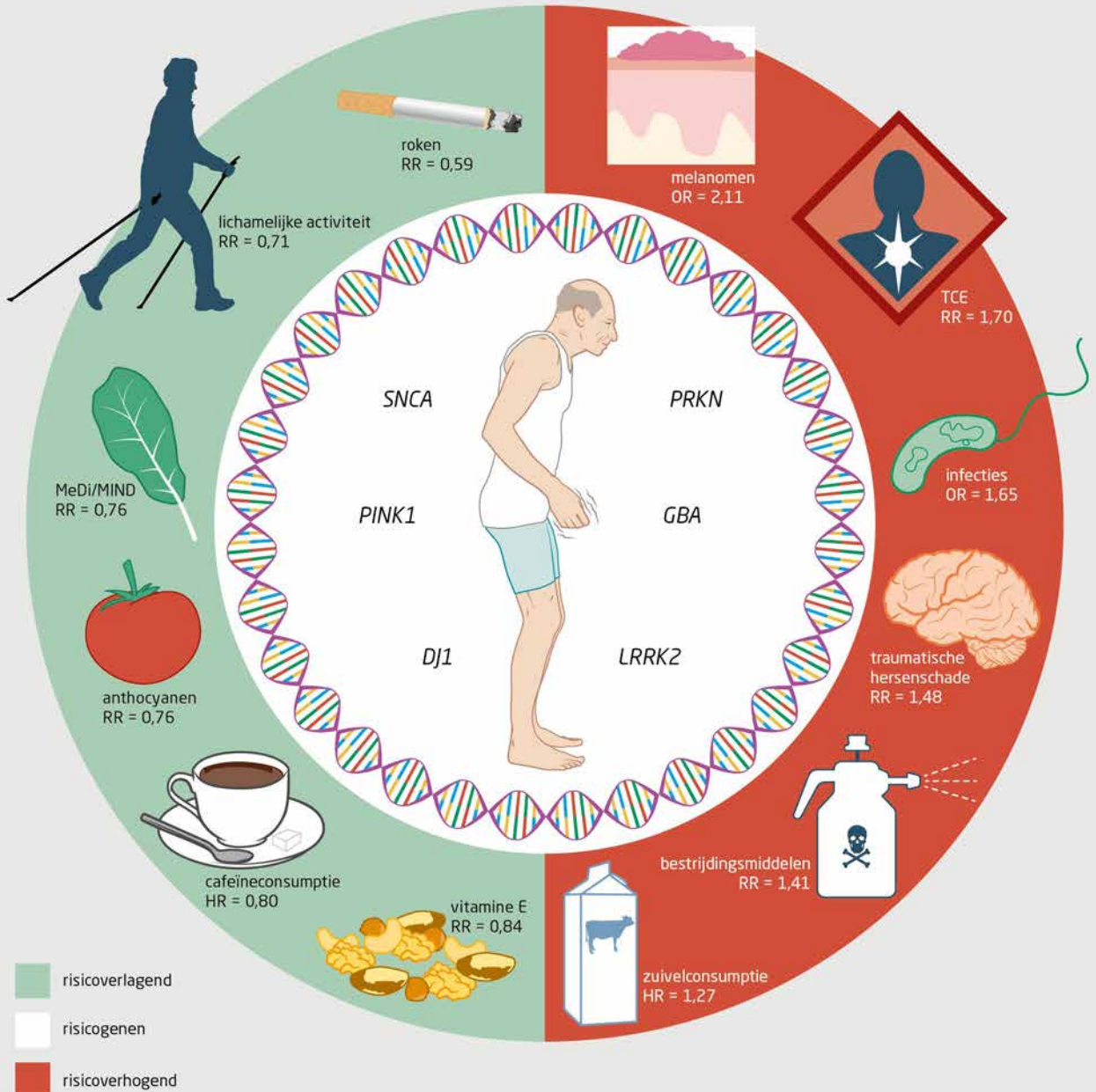
Prevalentie van de ziekte van Parkinson in Nederland⁴



Weergave van de prevalentie van de ziekte van Parkinson in Nederland in de periode 2010-2021, uitgesplitst naar de ziekte van Parkinson (DBC501) en atypisch parkinsonisme (DBC502). De grafiek geeft de procentuele verandering weer ten opzichte van de prevalentie in het indexjaar 2010 (indexcijfer = 100%).

FIGUUR 2

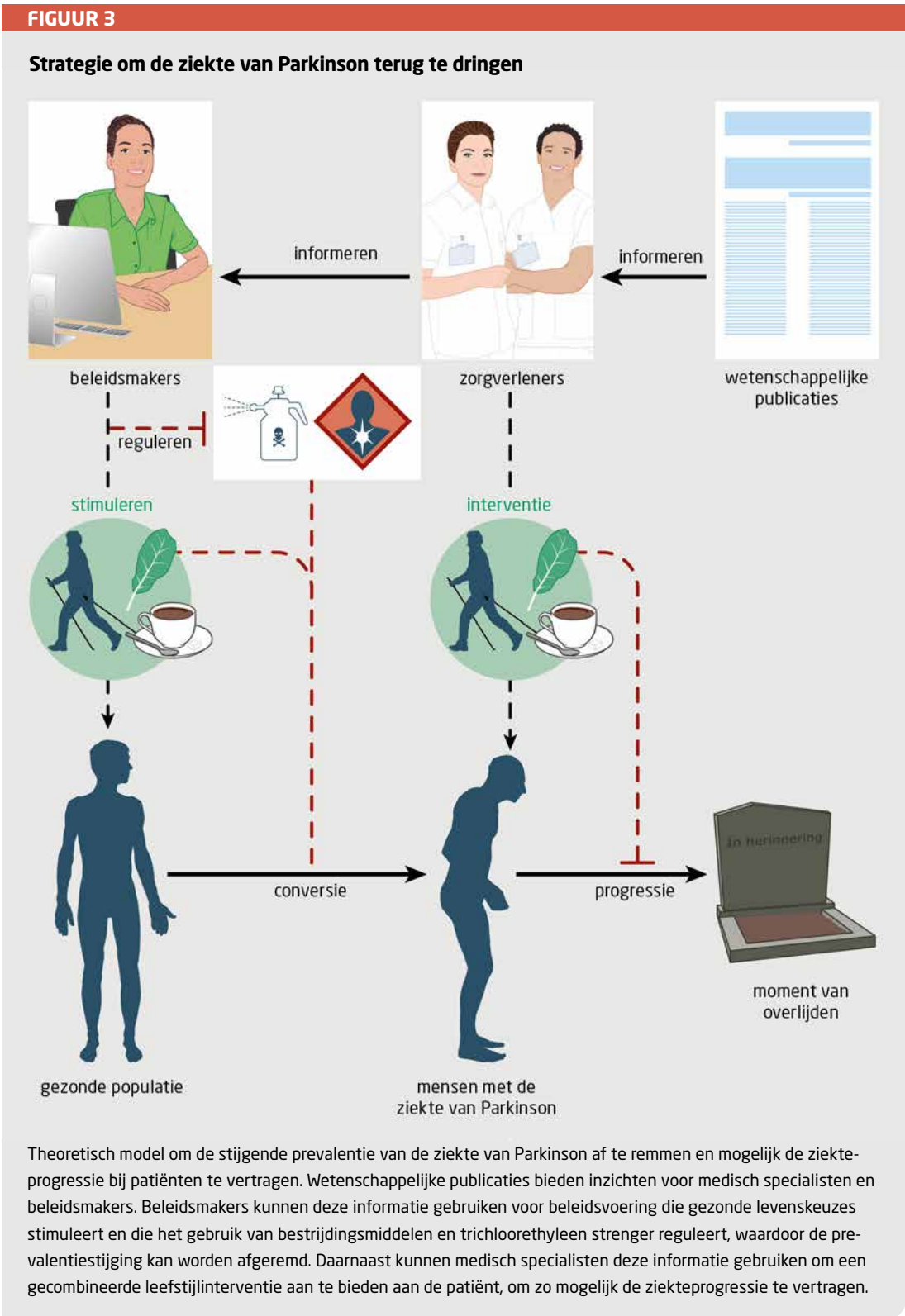
Risicofactoren en beschermende factoren



Overzicht van de verschillende risicofactoren en beschermende factoren die mogelijk een rol spelen bij de pathogenese van de ziekte van Parkinson. Hoe hoger de factor staat afgebeeld, des te groter het effect.

RR = relatief risico; OR = oddsratio; HR = hazardratio; TCA = trichloorethyleen; MeDi = mediterrane dieet; MIND = 'mediterrane-DASH-interventie voor neurodegeneratieve vertraging'-dieet.

PERSPECTIEF



rane-DASH-interventie voor neurodegeneratieve vertraging' dieet (MIND) en lichamelijke activiteit in verband gebracht met een verlaagd risico op de ziekte van Parkinson.^{15,16} Meta-analyses laten zien dat cafeïnedrinkers een verlaagd risico hebben op de ziekte (HR: 0,80; 95%-BI: 0,75-0,85), net als rokers (RR: 0,59; 95%-BI: 0,56-0,62), mensen met een hoge inname van vitamine E (RR: 0,84; 95%-BI: 0,71-0,99) of anthocyanen (plantpigmenten; RR: 0,76; 95%-BI: 0,61-0,96) en mensen die zich strikt houden aan het MeDi (RR: 0,76; 95%-BI: 0,59-0,98).¹⁷⁻²⁰ Ook werd een inverse relatie gevonden tussen matige tot intensieve lichaamsbeweging en het risico op de ziekte van Parkinson (RR: 0,71; 95%-BI: 0,58-0,87).²¹

Causaal verband?

De gerapporteerde effecten van de bovenstaande risicofactoren hangen mogelijk met elkaar samen, met andere woorden: het is dus niet duidelijk of er een oorzakelijk verband bestaat tussen de afzonderlijke factoren en de ziekte van Parkinson. Wanneer dit in de toekomst bekend wordt, kan voor factoren met een bekende prevalentie worden berekend bij welk deel van de patiënten de ziekte is veroorzaakt door deze factoren, de zogenoemde 'populatie attributieve factor' (PAF).

Een cohortstudie die al 65 jaar loopt lijkt aan te tonen dat er sprake is van causaliteit bij het eerder genoemde risicoverlappende effect van roken, aangezien een vermindering van het beschermde effect werd gezien bij mensen die eerder waren gestopt met roken.²² Hoewel roken het risico op de ziekte van Parkinson waarschijnlijk verlaagt, is het uiteraard onverstandig om hierop in te zetten bij de preventie, gezien de veelvuldig beschreven nadelige effecten van roken op de algehele gezondheid.²³

Risico verlagen

In de recentelijk gepubliceerde 'Onderzoek en Innovatie Agenda' van de Parkinsonalliantie Nederland wordt de ambitie gesteld dat in het jaar 2040 therapieën beschikbaar zijn – farmacotherapie of leefstijlinterventies – die het ziekteproces weten te vertragen. Het is dus van groot belang om in te zetten op strategieën die de toenemende prevalentie weten af te remmen. Niet alleen beleidsmakers, maar ook zorgverleners moeten hierin een actieve rol spelen, bijvoorbeeld door consequent een actieve levensstijl te promoten. Hoewel het lastig is om de werkelijke PAF's te bepalen voor de genoemde risicofactoren, is het gezien het verband tussen bestrijdingsmiddelen en de ziekte van Parkinson verstandig om strenger toe te zien op de introductie van nieuwe bestrijdings-

middelen in de landbouwsector en het gebruik ervan te verminderen. Om de stijgende prevalentie een halt toe te roepen is het ook gerechtvaardigd om het gebruik van TCE strenger te reguleren en hierop te controleren.

Het is essentieel dat de procedures die worden gebruikt bij de beoordeling van de mogelijke neurotoxiciteit worden verbeterd, zowel bij de reeds toegelaten pesticiden als bij nieuwe middelen, aangezien de huidige methoden onvoldoende inzicht in het risico op de ziekte van Parkinson. Deze mening wordt inmiddels ook gedeeld door de Europese Voedsel en Waren Autoriteit (EFSA).²⁴ Daarbij is het cruciaal dat niet alleen wordt gekeken naar de toxiciteit van opzichzelfstaande bestrijdingsmiddelen, maar ook naar het cumulatieve risico van zogenoemde cocktails, een mengsel van verschillende bestrijdingsmiddelen in een vaste samenstelling.

Er is genoeg literatuur die aantoont dat een gezond voedingspatroon (MeDi of MIND), cafeïneconsumptie en fysieke activiteit niet alleen beschermend werken tegen de ziekte van Parkinson, maar ook de algehele gezondheid verbeteren. Beleidsmakers kunnen dit meer onder de aandacht brengen bij de algehele populatie en middelen inzetten om positieve gedragsveranderingen te stimuleren, zoals door de belasting op groente en fruit te verlagen.

Ziekteproces vertragen

Bovendien worden de laatstgenoemde leefstijlfactoren niet alleen in verband gebracht met een verlaagd risico op de ziekte van Parkinson, ook lijken ze de ziekteprogressie te vertragen. Zo liet een recente observationele studie zien dat mensen die het MIND volgden – en in mindere mate mensen die zich aan het MeDi hielden – niet alleen een lager risico hadden op de ziekte, ook openbaarde de ziekte zich bij hen op latere leeftijd en was de progressie van de motorische symptomen trager.^{16,25} Dit komt mogelijk doordat beide diëten rijk zijn aan voedingsmiddelen met anti-oxidatieve en anti-inflammatoire eigenschappen en die mogelijk

een gunstige werking hebben op het microbioom.²⁶

Uit een recente meta-analyse bleek ook dat cafeïneconsumptie de ziekteprogressie vertraagt, wat zou kunnen komen door het agonistische effect van cafeïne op de adenosine-2A-receptor.¹⁷ Ook blijken interventies gericht op lichamelijke activiteit een mogelijk vertragend effect te hebben op de ziekteprogressie.²⁷ Dat zou komen door een verbeterde dopaminerge neurotransmissie en een toegenomen cerebrale plasticiteit.

Voor cafeïneconsumptie en MeDi of MIND werd ook een dosis-responsrelatie beschreven. Dat wil zeggen dat naarmate de cafeïnehoeveelheid toenam of het dieet strenger werd gevolgd, er een sterker vertragend effect te zien was op het ziekteprogressie. Zolang medicamenteuze behandelingen nog niet in staat zijn om de ziekteprogressie te vertragen, is het van belang om zorgverleners op deze ziekteprogressievertragende leefstijlfactoren te attenderen (figuur 3).

Interventies gericht op meerdere van de bovengenoemde factoren kunnen wellicht een nog sterker effect hebben dan interventies die één ziekteprogressievertragende factor behandelen, al is verder onderzoek nodig om dit te bevestigen. Behalve onderzoeken naar leefstijl-interventies lopen er momenteel 55 klinische trials naar medicamenteuze therapieën die de ziekteprogressie mogelijk vertragen (55 fase 1-2-studies en 3 fase 3-studies).²⁸

CONCLUSIE

De prevalentie van de ziekte van Parkinson in Nederland nam de afgelopen decennia gestaag toe, mede door de vergrijzing. Recente epidemiologische studies leveren inzichten in de factoren die bijdragen aan het ontstaan van de ziekte. Zo is er inmiddels genoeg bewijs om aan te nemen dat bestrijdingsmiddelen en trichloorethyleen (TCE) het risico op de ziekte verhogen en dat lichamelijke activiteit het risico kan verlagen. Lichamelijke activiteit, cafeïneconsumptie en het mediterrane dieet of het 'mediterrane-DASH-interventie voor neu-

rodegeneratieve vertraging'-dieet (MIND) vertragen mogelijk de ziekteprogressie. Beleidsmakers en zorgverleners moeten aansturen op een beter toelatingsbeleid voor nieuwe pesticiden en toezien op strengere regulatie van het gebruik van bestrijdingsmiddelen en TCE in de landbouwsector en industrie. Daarnaast moet worden aangestuurd op het bevorderen van een gezonde levensstijl om de groeiende prevalentie te remmen en mogelijk de ziekteprogressie te vertragen bij mensen met de ziekte van Parkinson. Toekomstige medicamenteuze therapieën kunnen de ziekteprogressie mogelijk nog verder vertragen of wellicht helemaal stoppen.

-
- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6655
 - Amsterdam UMC, afd. Anatomie en Neurowetenschappen, Amsterdam: drs. B.L. van der Gaag, promovendus; dr. D.H. Hepp, neuroloog; dr. W.D.J. van de Berg, neurowetenschapper. St. Antonius Ziekenhuis, afd. Neurologie, Nieuwegein: dr. J.I. Hoff, neuroloog. LUMC, afd. Neurologie, Leiden: prof.dr. J.J. van Hilten, neuroloog. Radboudumc, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, afd. Neurologie, Nijmegen: dr. Sirwan Darweesh, epidemioloog en aios; dr. B.R. Bloem, neuroloog.
 - Contact: B.L. van der Gaag (b.l.vandergaag@amsterdamumc.nl)
 - Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
 - Aanvaard op 12 juli 2023
 - Citeer als: *Ned Tijdschr Geneesk.* 2023;167:D6655

LITERATUUR OP [NTVG.NL/D6655](https://ntvg.nl/D6655)