

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIENE  
BILTHOVEN

Rapportnummer 442003009

**De ziekte van Parkinson in Nederland**

Ontwikkelingen in de kennis van de epidemiologie, etiologie  
en mogelijkheden voor preventie

P. P. M. Harteloh

oktober 1994

Dit onderzoek werd verricht in het kader van het Focal Point Preventie Chronische Ziekten, in opdracht van het Ministerie van VWS, Hoofddirectie Gezondheidszorg, ten laste van de subsidie van de Nationale Commissie Chronisch Ziekten

## Verantwoording

Dit rapport is één van de produkten van het Focal Point Preventie Chronische Ziekten. Het Focal Point Preventie Chronische Ziekten is sinds oktober 1992 actief en gevestigd bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Het Focal Point wordt gefinancierd door de Nationale Commissie Chronisch Ziekten voor een periode van twee jaar.

Door de snelle toename van wetenschappelijke kennis ontstaat bij het beleid een groeiende behoefte aan overzichten met betrekking tot de nieuwste kennis over de oorzaken van chronische ziekten en de effectiviteit van preventieve maatregelen. Het Focal Point probeert in deze behoefte te voorzien door het schrijven van 'state of the art' rapporten voor tien chronische ziekten, te weten diabetes mellitus, coronaire hartziekten, cerebrovasculaire aandoeningen, CARA, osteoporose, de ziekte van Parkinson, epilepsie, migraine, reumatoïde artritis en artrose. De aandoeningen zijn geselecteerd op basis van drie recente nota's met betrekking tot chronische ziekten, te weten de nota *Chronisch Ziektenbeleid*, de nota *Gezondheid met beleid* en het rapport *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*.

In Nederland is een verschuiving in prevalentie waarneembaar van acute ziekten naar chronische ziekten. De kans op het ontwikkelen van een chronische ziekte neemt toe met de leeftijd. Door de vergrijzing van de bevolking zal het aantal personen met een chronische ziekte de komende jaren waarschijnlijk blijven stijgen. Van veel chronische ziekten is de etiologie nog onbekend waardoor de mogelijkheden voor primaire preventie, dat wil zeggen het voorkómen van het ontstaan van een ziekte, beperkt zijn. Secundaire preventie, het opsporen van een ziekte voordat de 'patiënt' zich ervan bewust is dat hij/zij ziek is gevolgd door adequate behandeling, en tertiaire preventie, het voorkómen dat reeds gediagnostiseerde ziekten verergeren of tot invaliditeit leiden, is soms wel mogelijk en kan ertoe bijdragen de kwaliteit van leven te verbeteren.

In een serie rapporten beoogt het Focal Point Preventie Chronische Ziekten een overzicht te geven van *de stand van zaken met betrekking tot de etiologie, determinanten en mogelijkheden voor zowel primaire, secundaire als tertiaire preventie door middel van interventie op leefstijlfactoren*. De nadruk in de rapporten ligt op de beschrijving van leefstijlfactoren als determinanten van de ziekte en hieruit afgeleide mogelijkheden voor preventie. Leefstijlfactoren betreffen determinanten die sterk samenhangen met gedrag en waartoe doorgaans voeding, roken, alcoholgebruik, seksueel gedrag, lichamelijke activiteit, druggebruik en reizen worden gerekend. Ziekte-gerelateerd gedrag, zoals zelfzorg en compliance, dat zeker bij chronische ziekten in meer of mindere mate ook onderdeel van de leefstijl vormt, wordt hier niet systematisch behandeld al worden deze onderwerpen soms wel aangestipt.

De tien chronische ziekten zullen volgens eenzelfde stramien worden beschreven. Deze rapporten zijn een eerste aanzet voor het vormen van een geïntegreerd beeld hoe meerdere determinanten en meerdere ziekten onderling met elkaar samenhangen. De rapporten zijn onder andere geschreven voor de Nationale Commissie Chronisch Ziekten, het ministerie van WVC en beleidsmedewerkers van GGD'en en andere organisaties die gericht zijn op preventie en voorlichting van chronische ziekten.

Bij het totstandkomen van dit rapport is de opbouwende kritiek van dr. Keppel-Hesselink, de heer Coene, drs. Aalbersberg, drs. Speelman, dr. van Manen en mw.dr. Launer zeer op prijs gesteld.

Het Focal Point team:

Mw.drs. K. M. de Bruin

Ir. J. Jansen

Dr. H. Verkleij

Bilthoven, oktober 1994

# **Inhoudsopgave**

Verantwoording *ii*

Inhoudsopgave *iv*

Summary *v*

Samenvatting *vi*

## **1 Inleiding 1**

## **2 Beschrijving van het ziektebeeld 3**

2.1 Definitie 3

2.2 Diagnose 4

2.3 Symptomatologie 5

2.4 Beloop 5

2.5 Behandeling 6

2.6 Epidemiologische gegevens 8

## **3 Etiologie en determinanten 13**

3.1 Etiologie 13

3.2 Determinanten 14

3.3 Leefstijlfactoren 18

## **4 Mogelijkheden voor preventie en aanbevelingen voor het beleid 23**

4.1 Primaire preventie 25

4.2 Secundaire preventie 25

4.3 Tertiaire preventie 26

4.4 Beleid ten aanzien van de ziekte van Parkinson 27

4.5 Aanbevelingen voor het beleid ten aanzien van de ziekte van Parkinson 27

## **5 Literatuur 31**

Bijlage 1 33

## Summary

Since chronic diseases are becoming more prevalent in our society, there is a growing need for state-of-the-art reviews of developments in the knowledge of etiology, determinants and prevention of chronic diseases. This report is about Parkinson's disease. It is focused on the epidemiology of Parkinson's disease in the Netherlands, the etiology and determinants of the disease and possibilities of primary, secondary or tertiary prevention, especially in relation to life-style.

In the Netherlands it is estimated that there are about 13.500 to 35.000 persons with Parkinson's disease and that every year 1.700 new cases of Parkinson's disease are diagnosed. These estimates are based on registration in general practice. In a population sample of elderly persons (55+) there appeared to be 11 per 1.000 men (95%-confidence interval 7-16) and 15 per 1.000 women (95%-confidence interval 11-19), which means 15.300 men and 26.300 women with Parkinson's disease. It makes Parkinson's disease one of the more common diseases in the elderly.

A variety of factors contribute to the development of Parkinson's disease. These factors include combinations of genetic predisposition, aging and environment, and could vary between persons. To date the results of genetic research are inconclusive. So, many investigators postulate an important role for environmental factors in the development of Parkinson's disease. Proposals for specific putative environmental factors include viruses, metals and toxins. Smoking has often been reported to be less common in Parkinson's disease, and this has also been proposed to relate to its etiology. However, *the* cause of Parkinson's disease is unknown. Also there is not much knowledge of life-style as a cause of Parkinson's disease. Physical exercise and food constituents such as vitamin E might have a protective effect, but more research is still needed.

Primary and secondary preventive measures aimed at life-style factors are hard to formulate. Tertiary prevention might be possible because physical exercise or speech therapy could prevent complications such as falling and swallowing the wrong way. The several possibilities still have to be examined on effectiveness and efficiency. More research on this topic is recommended.

## Samenvatting

Gezien de gestegen prevalentie van chronische ziekten in Nederland is er een toegenomen behoefte aan overzichten over de nieuwste ontwikkelingen in de kennis. Het voor u liggende rapport geeft een overzicht van de huidige kennis over een aantal aspecten van de ziekte van Parkinson. Nadruk ligt daarbij op de epidemiologie van de ziekte van Parkinson in Nederland, de etiologie van het ziektebeeld en de mogelijkheden voor preventie door interventie op leefstijlfactoren.

De ziekte van Parkinson is een chronische ziekte waaraan naar schatting op basis van registratie in de huisartspraktijk tussen de 13.500 en 35.000 personen lijden. De huisarts registreert jaarlijks ongeveer 1.700 nieuwe gevallen van de ziekte van Parkinson. De eerste resultaten van een bevolkingsonderzoek in Nederland onder personen van 55 jaar en ouder tonen een prevalentie van 11 per 1.000 mannen (95%-betrouwbaarheidsinterval 7-16) en 15 per 1.000 vrouwen (95%-betrouwbaarheidsinterval 11-19), hetgeen overeenkomt met 15.300 mannen en 26.300 vrouwen. De ziekte van Parkinson is daarmee een regelmatig voorkomende ziekte onder ouderen.

De ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door een combinatie van factoren zoals genetische aanleg, veroudering, en omgeving. Het huidige onderzoek geeft geen eenduidige aanwijzing over een genetische etiologie. Aan omgevingsfactoren in de vorm van een virus, metalen of andere toxische stoffen wordt in combinatie met veroudering een belangrijke rol toegekend. Over de invloed van leefstijlfactoren op het ontstaan van de ziekte van Parkinson is nog niet veel (met zekerheid) bekend. Associaties met roken, voeding (vitamine E) en lichamelijke activiteit worden onderzocht. Veel onderzoek speelt zich op biologisch niveau af waar ook de belangrijkste aangrijpingspunten voor therapeutisch ingrijpen zijn gelegen.

De oorzaak van de ziekte van Parkinson is vooralsnog onbekend. Screening op grote schaal lijkt, gelet op de criteria van Wilson en Jungner, momenteel niet zinvol. Hoewel ervan wordt uitgegaan dat de ziekte van Parkinson een pré-klinisch stadium heeft en er, zij het nog niet op grote schaal toepasbare, redelijk betrouwbare screeningsinstrumenten voorhanden zijn, is het arsenaal aan therapeutische mogelijkheden momenteel nog te smal om screening aan de bevolking aan te bieden. Het is dan ook moeilijk om algemene maatregelen op het niveau van primaire of secundaire preventie aan te bevelen. Wat betreft tertiaire preventie gericht op leefstijlfactoren lijken fysiotherapie en logopedie zinvol. Complicaties als vallen en slikstoornissen kunnen erdoor worden voorkomen en het welzijn van de patiënt wordt erdoor vergroot. De verschillende vormen van in aanmerking komende fysiotherapie dienen echter nog op doeltreffendheid en doelmatigheid getoetst te worden. Een gerichte onderzoeksinspanning om dit te realiseren kan worden aanbevolen.

# 1 Inleiding

In 1817 beschreef de Engelse arts James Parkinson patiënten met een onwillekeurig beven van de armen of benen, dat alleen optrad in rust maar afwezig was bij bewegen of in de slaap. Tevens was er sprake van een verminderde spierkracht, en een neiging om tijdens het lopen voorover te gaan hangen alsof men op het punt staat te gaan rennen. De zintuigen en het intellect waren bij deze patiënten niet aangedaan. Het ziektebeeld is in latere tijden zijn naam gaan ontleen aan de ontdekker: *ziekte van Parkinson*.<sup>1</sup>

In dit rapport wordt een blik geworpen op de kennis die over dit ziektebeeld inmiddels is verworven in het licht van eventuele mogelijkheden van primaire, secundaire en tertiaire preventie met betrekking tot leefstijlfactoren. Allereerst wordt het ziektebeeld in kwalitatieve en kwantitatieve termen beschreven (hoofdstuk 2). Voor de beschrijving is onder meer gebruik gemaakt van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning.<sup>2</sup> Vervolgens wordt ingegaan op oorzakelijke mechanismen en determinanten (hoofdstuk 3). Tot slot komen mogelijkheden voor preventie en aanbevelingen voor beleid aan de orde (hoofdstuk 4).

Aan dit rapport ligt een literatuurzoekslag ten grondslag die betrekking had op overzichtsartikelen (reviews en meta-analyses) over de ziekte van Parkinson, opgeslagen in het MEDLINE bestand in de periode 1990 tot en met 1993. Als belangrijkste trefwoorden werden de termen etiologie, determinanten en preventie gehanteerd. Deze zoekslag leverde ruim 400 artikelen op die vervolgens werden gescreend op relevante, zo mogelijk kwantificeerbare onderzoeksresultaten voornamelijk op het gebied van leefstijlfactoren. Uiteindelijk werden er 81 geselecteerd, waarop de inhoud van dit rapport is gebaseerd. Referenties zijn alleen opgenomen als zij aanvullende informatie verstrekten.



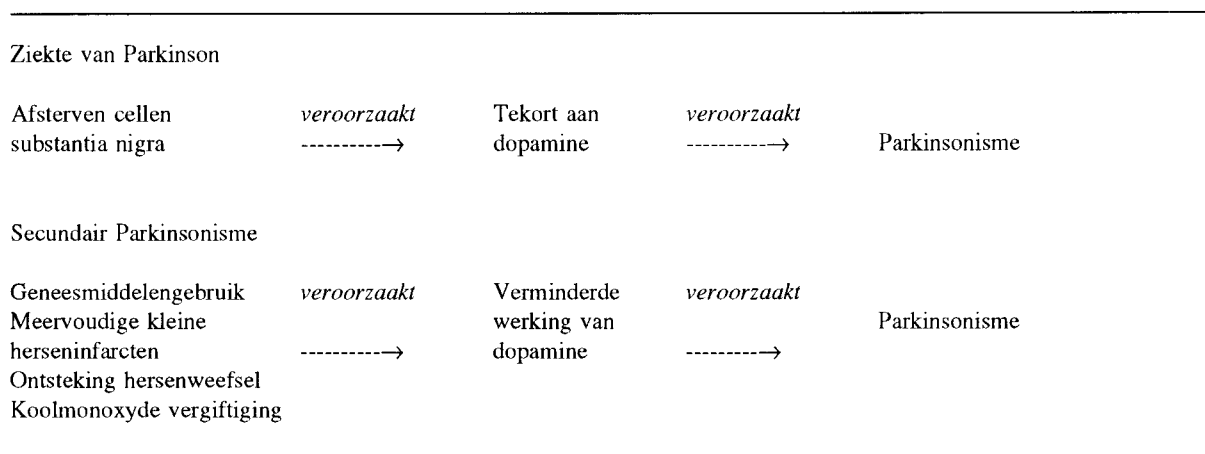


## 2 Beschrijving van het ziektebeeld

### 2.1 Definitie

De ziekte van Parkinson wordt gekenmerkt door het geleidelijk afsterven van zenuwcellen in de hersenstam die de stof dopamine te produceren (substantia nigra). Het tekort aan dopamine blijkt verantwoordelijk voor het optreden van een complex aan symptomen, dat wordt aangeduid als Parkinsonisme. Als de oorzaak van Parkinsonisme onbekend is, wordt van de *ziekte van Parkinson* gesproken. Als er sprake is van een aanwijsbare oorzaak wordt van *secundair Parkinsonisme* gesproken (zie *schema 2.1*). Het merendeel van het secundair Parkinsonisme wordt veroorzaakt door het gebruik van neuroleptica, geneesmiddelen tegen psychotische stoornissen.<sup>3</sup> Bij de nieuwe generatie van neuroleptica lijkt de incidentie van secundair Parkinsonisme overigens verlaagd. Daarnaast is bekend dat aandoeningen als multiple herseninfarcten, ontsteking van hersenweefsel (encefalitis), koolmonoxyde-vergiftiging en het gebruik van enkele andere geneesmiddelen, secundair Parkinsonisme kunnen veroorzaken.

*Schema 2.1: Ziekte van Parkinson en secundair Parkinsonisme*



Schattingen van het aandeel van de ziekte van Parkinson in het klinisch beeld Parkinsonisme lopen uiteen van 60-75%.<sup>4</sup> In een Amerikaans bevolkingsonderzoek bleek 71% van de gevallen van Parkinsonisme te berusten op de ziekte van Parkinson.<sup>5</sup> De ziekte van Parkinson wordt in de ICD-9 onder code 332.0 (Paralysis agitans, primair Parkinsonisme of ziekte van Parkinson) ondergebracht, secundair Parkinsonisme onder de code 332.1.<sup>6</sup> In de ICD-10 wordt in deze indeling geen wijziging aangebracht<sup>7</sup>. Vaak is het moeilijk een scherp onderscheid te maken tussen

de ziekte van Parkinson en secundair Parkinsonisme. Het vergelijken van verschillende registraties of beoordelen van veranderingen in de tijd wordt daardoor bemoeilijkt.

## 2.2 Diagnose

De gouden standaard voor het stellen van de diagnose *ziekte van Parkinson* is feitelijk het pathologisch-anatomisch onderzoek dat na overlijden kan worden verricht. In de hersenen van personen met de ziekte van Parkinson wordt een sterk verminderde hoeveelheid of zelfs een afwezigheid van zenuwcellen waargenomen, die gewoonlijk bij pathologisch-anatomisch onderzoek zwart kleuren (substantia nigra). Daarnaast worden roze kleurende korreltjes aangetroffen (Lewy-lichaampjes). Deze Lewy-lichaampjes zijn waarschijnlijk restanten van de afgestorven cellen. Lewy-lichaampjes komen naar schatting bij 10% van de ouderen voor zonder dat deze verschijnselen van de ziekte van Parkinson vertonen.<sup>8</sup>

De diagnose wordt bij de levende persoon met behulp van neurologisch onderzoek gesteld aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek. Op basis van het klinische beeld wordt in ongeveer 75% van de gevallen de pathologisch-anatomische kenmerken correct voorspeld.<sup>9</sup> Aanvullende diagnostiek in de vorm van laboratorium- of röntgenonderzoek (CT-scan) kan dienen om secundair Parkinsonisme uit te sluiten. Met behulp van de zogenaamde PET-scan (Positron Emmission Tomografie), een afbeeldingstechniek waarbij van radioactief dopamine gebruik wordt gemaakt, kan een aanwijzing over het preklinische stadium van de ziekte worden verkregen.<sup>10</sup> Het gaat hier echter om een zeer kostbare techniek, waarvan de sensitiviteit en specificiteit niet bekend zijn, en die vooralsnog alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek wordt gebruikt.

Voor bevolkingsonderzoek is er een (engelstalige) vragenlijst uitgetest, waarin met behulp van een achttal vragen op de ziekte van Parkinson wordt gescreend (*zie bijlage 1*). De vragenlijst is onderzocht door de antwoorden van klinisch gediagnostiseerde Parkinsonpatiënten te vergelijken met die van personen zonder de ziekte van Parkinson. De mate waarin de vragenlijst Parkinsonpatiënten correct identificeert (sensitiviteit) was 91% en de mate waarin de vragenlijst personen zonder de ziekte van Parkinson correct identificeert (specificiteit) was 92%. De meest typische vragen (met betrekking tot beven en lopen) zijn eveneens onderdeel van een door de WHO aanbevolen vragenlijst voor opsporing van neurologische ziektebeelden.<sup>11</sup>

### 2.3 Symptomatologie

De symptomatologie is bij de ziekte van Parkinson in feite weinig specifiek. De diverse vormen van Parkinsonisme lijken sterk op elkaar, en verraden weinig van hun onderliggende pathologie. De aanvang in één lichaamshelft, het beven dat alleen in rust aanwezig is en een goede reactie van de symptomen op toedienen van de stof Levo-dopamine worden als meest karakteristieke verschijnselen van de ziekte van Parkinson genoemd.<sup>3</sup>

Er worden vier groepen symptomen onderscheiden die tezamen als Parkinsonisme worden aangeduid: beven (*tremor*), stijfheid, traagheid van bewegen (*bradykinesie*), en verlies van het normale onbewuste evenwichtsgevoel. Het ontstaan van de symptomen strekt zich uit over een periode van maanden of jaren. Het beven is meestal één van de eerste symptomen van het ziektebeeld. Het begint doorgaans aan de hand in de vorm van een tremor die alleen in rust optreedt; dat wil zeggen bij bewegen of in de slaap is de tremor afwezig. Het gezicht van de patiënt is vaak opmerkelijk uitdrukkingloos. Er wordt gesproken van een maskergelaat. Er is een sterk verminderde frequentie van het knipperen met de ogen. Soms is er sprake van een emotionele labiliteit en een neiging tot depressie.<sup>1,9</sup> Depressie komt frequent voor, vermoedelijk bij 33% van de Parkinsonpatiënten. Ook dementie komt in een aanzienlijk deel van de Parkinsonpatiënten voor (39%).<sup>5</sup> Er is derhalve sprake van een aanzienlijke comorbiditeit.

### 2.4 Beloop

De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte van Parkinson zich voor het eerste manifesteert, ligt tussen de 55 en 65 jaar. In Amerikaans onderzoek bleek de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose werd gesteld 57,1 jaar (range: 54,9-61,1).<sup>3</sup> Doorgaans ligt deze leeftijd iets hoger. De patiënten hebben dan al enige jaren symptomen. Slechts zelden wordt voor het 45e jaar melding gemaakt van de ziekte van Parkinson. In het beloop wordt er een preklinische en een klinische fase onderscheiden.

In de *preklinische fase* zijn nog geen uiterlijke symptomen van de ziekte waarneembaar. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek worden echter regelmatig de kenmerkende verschijnselen van de ziekte van Parkinson waargenomen (verminderde substantia nigra, Lewy lichaampjes), zonder dat een dergelijke persoon bij leven bekend stond als iemand met de ziekte van Parkinson. Het duidt erop dat het ontstaan van de ziekte van Parkinson een geleidelijk proces is.<sup>12</sup> Er wordt

aangenomen dat pas bij ongeveer 80% vermindering van de substantia nigra symptomen van de ziekte van Parkinson optreden.<sup>13, 14</sup> De duur van de preklinische fase wordt geschat op 15 jaar.<sup>3</sup>

In de *klinische fase* worden de kenmerkende verschijnselen van het Parkinsonisme zichtbaar. De ernst van de aandoening wordt afgemeten aan een vijftal stadia, gedefinieerd door Hoehn en Yahr.<sup>15</sup> In het eerste stadium gaat het om lichte symptomen (tremor) en beperken deze zich tot één lichaamshelft. In het tweede stadium breiden de verschijnselen zich uit naar beide lichaamshelften. In het derde stadium zijn er naast de motorische verschijnselen ook problemen met het evenwicht. In het vierde stadium is de patiënt ernstig in beweging beperkt, maar kan deze nog wel zonder hulp lopen. In het vijfde stadium is de patiënt aan bed of rolstoel gekluisterd.<sup>15</sup>

In bevolkingsonderzoek uit 1977 werd stadium één of twee in de eerste vier jaar na het stellen van de diagnose bij 75% van de patiënten waargenomen, vijf tot negen jaar na het stellen van de diagnose bij 65% van de patiënten, en meer dan tien jaar na het stellen van de diagnose bij 50% van de patiënten. In het stadium vier of vijf bevindt zich ongeveer 10% van de patiënten in de eerste tien jaar na het stellen van de diagnose, en 25% van de patiënten bij een ziekteduur van tien jaar of meer.<sup>16</sup>

De ziekte van Parkinson heeft een chronisch karakter. Herstel of genezing is niet beschreven. Zonder behandeling is de gemiddelde ziekteduur (het natuurlijk beloop) 8-10 jaar.<sup>16</sup> De huidige therapeutische mogelijkheden hebben de prognose van de ziekte echter sterk verbeterd. Bij adequate behandeling is na een ziekteduur van 15 jaar de helft van de patiënten nog in staat de algemene dagelijkse levensverrichtingen geheel zelfstandig uit te voeren.<sup>2</sup>

Helemaal rooskleurig is de prognose echter nog niet. Bij veel patiënten treden complicaties op tengevolge van geneesmiddelengebruik, zoals bewegingsstoornissen in de vorm van het onvoorspelbaar plotseling omslaan van een toestand van normale bewegingsmogelijkheid in een toestand met bewegingsonmogelijkheid (on-off verschijnsel), of psychiatrische bijwerkingen zoals hallucinaties en depressie.<sup>17</sup>

Ongevallen, veroorzaakt door de gestoorde motoriek, alsmede verslikken gevolgd door een longontsteking (in ongeveer 40%), blaasfunctiestoornissen (incontinentie; urosepsis), of gevolgen van de invaliditeit (doorliggen) zijn vaak de directe oorzaak van overlijden.

## 2.5 Behandeling

De behandeling van de ziekte van Parkinson kan op twee fundamenteel verschillende punten aangrijpen (zie *schema 2.1*). De oorzaak, het verlies van dopaminerge zenuwcellen, is in principe

niet herstelbaar. Wel is transplantatie van weefsel geprobeerd. Foetaal hersenweefsel of een gedeelte van de bijniere is ook in staat dopamine te produceren en komt derhalve voor transplantatie in aanmerking. Tot 1990 zijn er zo'n 300 experimentele ingrepen met bijniere mergweefsel uitgevoerd. De resultaten zijn niet eenduidig. Allereerst is er een operatierisico. In ongeveer 20% van de gevallen zijn complicaties gemeld. Daarnaast blijven de meeste patiënten toch afhankelijk van een uitwendige toediening van L-dopa, hetgeen duidt op een onvoldoende dopamine productie door het transplantaat. Het blijkt dat het transplantaat dikwijls niet overleeft. Experimenten met transplantatie van foetaal hersenweefsel zijn van recenter datum en de resultaten geven wat meer aanleiding tot optimisme. Ook verbeteren de operatietechnieken waardoor complicaties afnemen.<sup>2</sup>

Naast operatieve behandeling wordt er naarstig gezocht naar middelen die het verlies van zenuwcellen zouden kunnen afremmen, dan wel tot staan zouden kunnen brengen. Dergelijke middelen zouden toegepast kunnen worden in de preklinische fase van de ziekte en de aanvang van de klinische fase kunnen vertragen. De vondst van het middel deprenyl vormt een belangrijke ontwikkeling.<sup>8</sup>

Het tweede aangrijpingspunt is het toedienen van dopamine in medicinale vorm en is gericht op aanvulling van het dopamine tekort dat door de ziekte ontstaat. Sinds 1967 is er een vorm van dopamine beschikbaar, het zogenaamde L-dopa, die het centrale zenuwstelsel kan bereiken, en aldaar de functie van het normaliter zelf aangemaakt dopamine kan overnemen. Het toedienen van deze stof is in ongeveer 80% van de gevallen effectief. In een vroeg stadium van de ziekte wordt soms amantadine gegeven. Amantadine ondersteunt de nog resterende dopamineproductie en kan gemiddeld zo'n acht maanden worden gegeven, alvorens L-dopa nodig is. Een goede reactie op amantadine voorspelt een goede reactie op L-dopa.<sup>18</sup> Een belangrijk probleem wordt gevormd door de bewegingsstoornissen (het on-off verschijnsel) die na een aantal jaren dopaminerge therapie op den duur toch optreden en dan nog maar moeilijk behandelbaar zijn. Vandaar de strategie om de behandeling met L-dopa zo lang mogelijk uit te stellen, dan wel met lage dosering of combinatiepreparaten te werken.<sup>19</sup>

Naast medicamenteuze behandeling is fysiotherapie ter behandeling van motorische stoornissen op zijn plaats. De stijfheid van de spieren hindert het lopen van een Parkinsonpatiënt, waardoor deze het risico loopt op een verwonding door ongevallen. Daarnaast is er sprake van spierzwakte. Fysiotherapie lijkt derhalve geïndiceerd. De effecten zijn echter nog niet systematisch onderzocht.<sup>20</sup> Wel is er een aanwijzing voor een gunstig effect van fysiotherapie op de levensverwachting van Parkinsonpatiënten in een fase drie, vier of vijf van Hoehn en Yahr.<sup>21</sup>

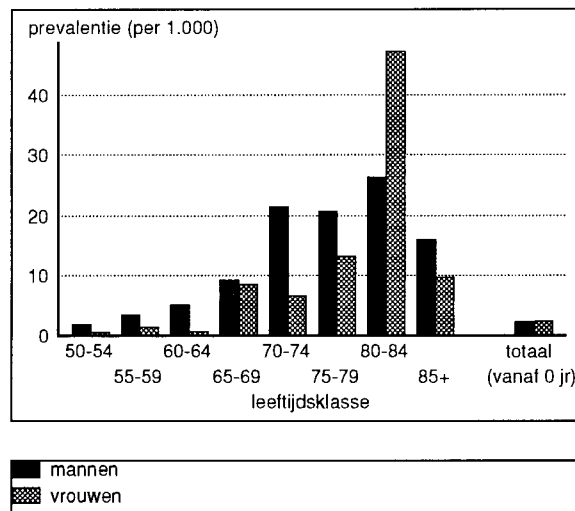
## 2.6 Epidemiologische gegevens

### Prevalentie

Op basis van de diverse huisartsregistraties wordt geschat dat de prevalentie van de ziekte van Parkinson in Nederland in het jaar 1990 tussen de 1,0 en 2,4 per 1.000 personen is gelegen, hetgeen in absolute aantallen neerkomt op 13.500 tot 35.000 personen. Meestal wordt in een huisartsregistratie uitgegaan van Parkinsonisme en geen onderscheid gemaakt tussen de ziekte van Parkinson en secundair Parkinsonisme. De prevalentie loopt op met de leeftijd van ongeveer 2 per 1.000 voor de leeftijdsklasse van 45-64 jarigen tot ruim 21 per 1.000 voor de 75-plussers (zie figuur 2.1). De eerste resultaten van een bevolkingsonderzoek in Nederland onder personen van 55 jaar en ouder tonen een prevalentie van 11 per 1.000 mannen (95%-BI: 7-16) en 15 per 1.000 vrouwen (95%-BI: 11-19), hetgeen neerkomt op 15.300 mannen en 26.300 vrouwen met de ziekte van Parkinson. De prevalentie neemt sterk toe met de leeftijd en deze toename blijkt zich ook in de hoogste leeftijdscategorieën voort te zetten.<sup>22</sup>

Figuur 2.1: Prevalentie van de ziekte van Parkinson; gestandaardiseerd naar de bevolking van 1990.

Bron: CMR-Nijmegen, 1987-1991.



In huisartsregistraties wordt in de relatieve prevalentie geen noemenswaardig verschil tussen mannen en vrouwen geconstateerd. In bevolkingsonderzoek blijkt de ziekte van Parkinson echter meer voor te komen bij mannen dan bij vrouwen. De man/vrouw verhouding varieert van 1,4 tot 3,7.<sup>23</sup> Dit kan wijzen op een verhoogde vatbaarheid, of expositie van mannen. In het beloop van de ziekte werd namelijk geen verschil tussen mannen en vrouwen gevonden. De discrepantie tussen huisartscontactregistraties en bevolkingsonderzoek zou kunnen wijzen op een verminderde toegankelijkheid van de gezondheidszorg voor mannen met de ziekte van Parkinson.

De prevalentie wijkt in Nederland niet noemenswaardig af van de die in andere Europese landen.<sup>24</sup> In de internationale literatuur zijn ongeveer één dozijn bevolkingsonderzoekingen aangetroffen, voornamelijk in Scandinavië, het Verenigd Koninkrijk, en de Verenigde Staten. Er wordt een prevalentie gemeld die tussen 0,69 in 1988 in Vancouver en 2,23 in 1988 in Israël per 1.000 personen per jaar is gelegen.<sup>3</sup> In de Verenigde Staten worden wat hogere prevalentiecijfers gevonden dan in Europa. In China en Afrika worden lagere prevalentiecijfers gevonden dan in Europa. Er lijkt sprake te zijn van een dalende gradient van West naar Oost en van Noord naar Zuid.<sup>3</sup>

#### *Incidentie*

De incidentie van de ziekte van Parkinson wordt geschat op 0,63 per 1.000 mannen en 0,44 per 1.000 vrouwen per jaar. Er is sprake van een toenemende incidentie met het stijgen van de leeftijd.<sup>2</sup> In een Nederlandse studie waarin de diagnoses, zoals die door de huisarts werden gesteld, werden gecontroleerd door de neuroloog, bleek de incidentie veel lager te liggen: 0,11 per 1.000 mannen en 0,12 per 1.000 vrouwen.<sup>25</sup> Op basis van deze laatste studie wordt het aantal nieuwe gevallen van de ziekte van Parkinson geschat op ongeveer 1.700 per jaar.<sup>2</sup>

De incidentie wordt door de huisarts kennelijk overschat. De diagnose wordt gesteld op basis van grove tremor, spierstijfheid en bewegingsarmoede. Het onderscheid tussen de ziekte van Parkinson en een secundair Parkinsonisme is moeilijk en draagt mogelijk aan een overschatting bij (20-40%). Eventueel waargenomen associaties in epidemiologisch onderzoek worden daardoor onderschat. In de literatuur wordt tegenover deze overschatting van de incidentie soms een even zo grote *onderschatting* gemeld. De verschijnselen worden dan vaak als (normale) ouderdomsklachten afgedaan.<sup>26</sup>

### *Tweede lijn*

In 1990 vonden 2.064 *ziekenhuisopnamen* plaats ten gevolge van de ziekte van Parkinson (ICD code 322), ongeveer evenveel mannen als vrouwen, waarvan het merendeel (1.721) 65 jaar en ouder. Wanneer zowel hoofd- als nevendiaagnosen worden samengenomen gaat het om 5.183 opnamen. De gemiddelde verpleegduur bedroeg 28,2 dagen. De ziekenhuissterfte bedroeg 4,9%.<sup>27</sup>

In 1990 werden 841 eerste opnamen met de ziekte van Parkinson in somatische verpleeghuizen en 62 in psychogeriatrische verpleeghuizen geregistreerd, respectievelijk 4,1% en 0,7% van het totaal aantal eerste opnamen in het jaar 1990. Op de zogenaamde peildatum (vergelijkbaar met een puntprevalentie) van 30 September 1990 bevonden zich 1.202 personen met de ziekte van Parkinson in een somatisch, en 157 in een psychogeriatrisch verpleegtehuis, respectievelijk 5,2% en 0,8% van het totaal aantal personen dat op dat moment in een verpleegtehuis verbleef.<sup>28</sup> Gemiddeld verblijven mannen met de ziekte van Parkinson als hoofddiagnose 7 maanden in een somatisch verpleegtehuis(afdeling), vrouwen met de ziekte van Parkinson 11,5 maanden.<sup>29</sup>

### *Sterfte*

De sterfte aan de ziekte van Parkinson wordt in Nederland geschat op 0,5-3,8 per 100.000 personen. Onderrapportage op het doodsoorzakenformulier blijft een probleem. De gestandaardiseerde sterfte aan de ziekte van Parkinson vertoont sinds 1980 een stijging: van ongeveer 2,5 per 100.000 personen naar 7,5 per 100.000 personen. Tussen 1950 en 1980 was de gestandaardiseerde sterfte stabiel. De gestandaardiseerde sterfte van mannen en vrouwen ontloopt elkaar nauwelijks (zie *figuur 2.2*).

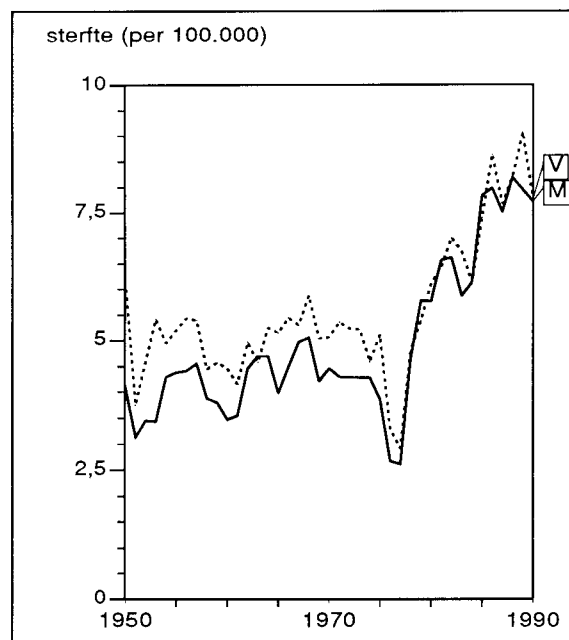
Voor de drievoudige stijging van de gestandaardiseerde sterfte in de jaren tachtig zijn een aantal mogelijke verklaringen. De registratie van de ziekte van Parkinson als primaire doodsoorzaak is niet altijd even nauwkeurig (geweest). Een toegenomen belangstelling voor de ziekte brengt meer kennis met zich mee en vermindert soms de onderregistratie. Ook een verandering van codeerpraktijk is niet uitgesloten (verandering in systematische fout). De toename in sterfte wordt ook in de Verenigde Staten waargenomen en aldaar toegeschreven aan betere behandelmogelijkheden en daardoor uitstel van sterfte, betere detectie, en een daadwerkelijk toenemende incidentie, met name onder ouderen.<sup>30</sup> Voor een daadwerkelijke toename van de incidentie zijn vooralsnog geen aanwijzingen. Wiskundige modellering van de sterfte in de Verenigde Staten in de periode 1955-1988 toont een opmerkelijk constante genetische en omgevingscomponent.<sup>31</sup> Daarnaast kan vervangende mortaliteit een rol spelen. Door preventie van



vroegtijdige sterfte aan een hartaanval of hersenbloeding stijgt de kans om een neurodegeneratieve ziekte te ontwikkelen, waaronder de ziekte van Parkinson.<sup>30</sup> In Italië is gewezen op een cohort-effect, waarbij personen geboren in de eerste twee decennia van deze eeuw verantwoordelijk zouden zijn voor de huidige stijging in sterfte aan de ziekte van Parkinson. Dit zou het gevolg kunnen zijn van blootstelling aan een, sedertdien verdwenen, omgevingsfactor in de vorm van een virusinfectie (zie paragraaf 3.2.).<sup>32 33</sup>

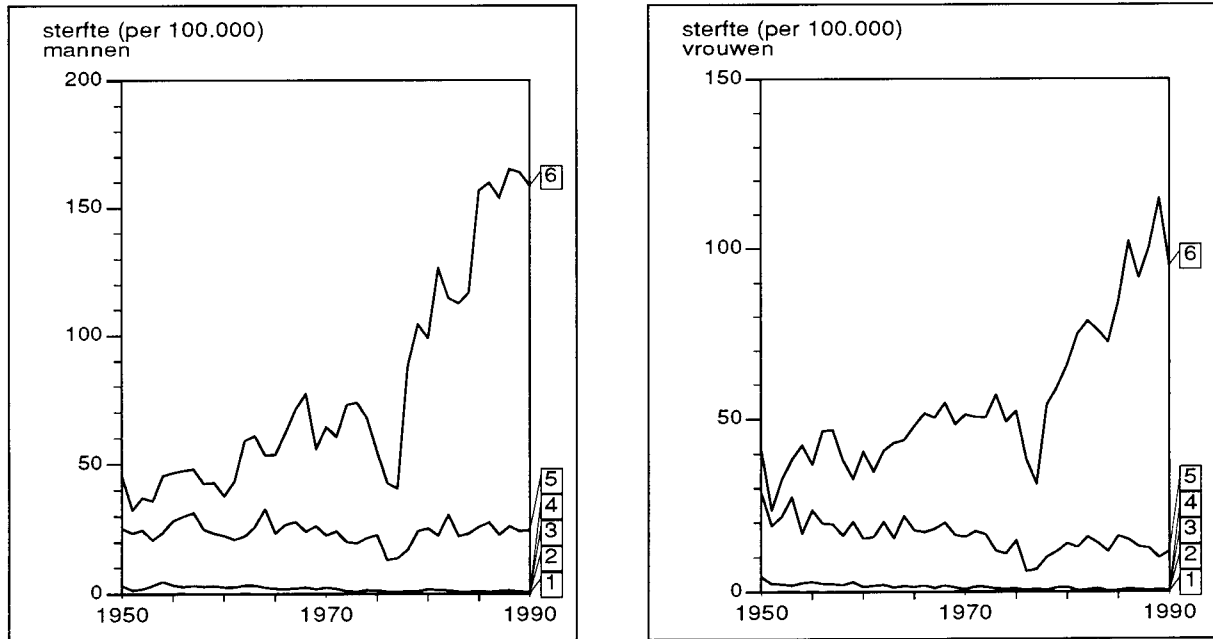
In Nederland is een sterke verschuiving van de sterfte naar de hoogste leeftijdsklasse (75 plus) te constateren in de periode 1975-1990 (zie figuur 2.3). Dit kan onder meer worden toegeschreven aan de introductie van L-dopa op de Nederlandse geneesmiddelenmarkt aan het begin van de jaren zeventig. De overleving van de patiënten met de ziekte van Parkinson is erdoor verbeterd, waardoor sterfte op een latere leeftijd plaatsvindt.<sup>2</sup>

*Figuur 2.2: Sterfte aan de ziekte van Parkinson in de periode 1950-1990.  
Bron: CBS-doodsoorzakenstatistiek.*



*Figuur 2.3: Leeftijds- en geslachtsspecifieke sterfte aan de ziekte van Parkinson in de periode 1950-1990, gestandaardiseerd naar de bevolking van 1990.*

Bron: CBS-doodsoorzakenstatistiek.



1	0-14 jaar	4	45-64 jaar
2	15-24 jaar	5	65-74 jaar
3	25-44 jaar	6	75 jaar en ouder

### 3 Etiologie en determinanten

#### 3.1 Etiologie

De oorzaak van het afsterven van cellen in de substantia nigra is onbekend. Het kan om een combinatie van factoren gaan. Blootstelling aan een omgevingsfactor (toxische stof of micro-organisme) die specifiek de cellen in de substantia nigra aantast, speelt mogelijke een rol. Zo is er in farmacologisch onderzoek een stof gevonden met het vermogen selectief cellen van de substantia nigra te vernietigen: 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). In de omgeving of persoonlijke geschiedenis van Parkinsonpatiënten wordt echter meestal geen verhoogde concentratie van deze stof aangetoond, zodat een verhoogde blootstelling niet aannemelijk is. Wel is er een biochemische gelijkens tussen MPTP en sommige insecticiden of pesticiden. Daarom heeft etiologisch onderzoek zich (onder meer) gericht op medewerkers in de agrarische sector of bewoner van het platteland.<sup>34</sup>

Soms blijkt een hersenweefselontsteking (encephalitis) door een virus te worden gevolgd door de ziekte van Parkinson. Met name de wereldwijde epidemie van encephalitis lethargica in het begin van de twintigste eeuw is hiervan een bekend voorbeeld. Naar schatting ontwikkelde 50-80% van de personen die in de jaren twintig door encephalitis lethargica werden getroffen 10 jaar later de ziekte van Parkinson.<sup>3</sup> Over de verwekker van encephalitis lethargica bestaat onzekerheid. Soms wordt zelfs de virale aard van encephalitis lethargica als zodanig betwijfeld.<sup>35</sup> Er zijn echter tot op heden geen harde bewijzen meer gevonden dat andere virussen een soortgelijk effect konden bewerkstelligen.<sup>3</sup>

Clustering van de ziekte van Parkinson in sommige families wijst op een erfelijke component.<sup>8,36</sup> De erfelijk bepaalde constitutie kan gerelateerd zijn aan verschillende eigenschappen, bijvoorbeeld het onvermogen om een toxische stof op adequate wijze uit het lichaam te verwijderen. Ook kan het gaan om het onvermogen in voldoende mate een hormoon te produceren dat zenuwcellen, met name de cellen die dopamine aanmaken, beschermt waardoor deze ten gronde gaan. Daarnaast is een falend DNA-herstel mechanisme in de dopaminerge cel overwogen als oorzaak voor de teloorgang van dopaminerge cellen.<sup>37</sup>

De hypothese is geopperd dat de oorzaak van de ziekte van Parkinson aangrijpt op het verouderingsproces dat sowieso gepaard gaat met een afname van de substantia nigra.<sup>13,35</sup> Een oorzakelijke factor kan op een bepaald moment in het leven een geleidelijke of plotselinge afname van de substantia nigra bewerkstelligen waardoor op den duur de ziekte aan het licht komt.<sup>38</sup>

Mogelijk is er een etiologische verwantschap met andere degeneratieve ziekten van het centrale zenuwstelsel zoals de ziekte van Alzheimer, en amyotrofische lateraalsclerose (ALS).<sup>9</sup>

Al met al is de kennis over oorzakelijke mechanismen niet eenduidig. Het huidige onderzoek concentreert zich voornamelijk op de biochemische veranderingen in de substantia nigra die mogelijk een rol spelen bij het afsterven van de zenuwcellen.

### 3.2 Determinanten

In de literatuur wordt een aantal factoren genoemd die verband houden met het optreden van de ziekte van Parkinson. *Tabel 3.1* geeft hiervan een overzicht. In dit rapport ligt de nadruk op het effect van leefstijlfactoren op het ontstaan en beloop van de ziekte van Parkinson. De leefstijlfactoren zijn in *paragraaf 3.2.1* beschreven. De endogene factoren en andere exogene factoren zijn in deze paragraaf beschreven.

#### *Erfelijke factoren*

Aanwijzingen voor een genetische etiologie worden doorgaans ontleend aan bestudering van families, tweelingonderzoek, of onderzoek van partners van Parkinsonpatiënten. In sommige families is er een sterke clustering van de ziekte van Parkinson waargenomen. Het gaat om families waarvan meer dan vijf leden zijn aangedaan.<sup>36, 39</sup> De ziekte treedt op relatief jonge leeftijd op (onder de dertig jaar). Het gaat waarschijnlijk om een bijzondere vorm van de ziekte van Parkinson, maar is uiteraard wel een aanwijzing voor een genetische component in de etiologie.

Parkinsonpatiënten rapporteren in 6-41% van de gevallen de aanwezigheid van een of meerdere familieleden met dezelfde ziekte.<sup>40</sup> Onder eerstegraads verwanten (ouders, broers, zusters) wordt een prevalentie van 2,5-3,3% waargenomen.<sup>3</sup> Een dergelijke prevalentie kan zowel door een genetische component als door gemeenschappelijke omgevingsinvloeden worden bepaald. In recent onderzoek werd voor een positieve familie anamnese (Parkinsonpatiënt onder eerste-, tweede- of derdegraads familieleden) een odds ratio gevonden van 3,6 (95%-BI: 1,6-7,9<sup>a</sup>) indien rekening werd gehouden met voorgaand letsel aan hoofd en contact met herbiciden. De ongecorrigeerde odds ratio bedroeg 5,76 (95%-BI: 2,60-12,77<sup>a</sup>)<sup>41</sup>.

Het meest zuivere onderzoek naar een genetische etiologie is tweelingonderzoek. Uit meta-

---

\* 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

analyse van tweelingonderzoek bleek geen verschil in voorkomen van de ziekte van Parkinson onder één- en twee-eiige tweelingen, hetgeen een aanwijzing is voor een niet-genetische etiologie.<sup>3</sup>  
<sup>40, 42</sup> Deze conclusie is echter niet betrouwbaar, omdat de preklinische periode van de ziekte van Parkinson lange tijd in beslag kan nemen, zodat de observatieperiode die een onderzoek in acht neemt al snel te kort is. Als de leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert sterk uiteen loopt, kan het ene lid van een tweeling al overleden zijn voordat de symptomen zich manifesteren en het gezamenlijk optreden in tweelingparen worden gemaskeerd. Incidenteel is bij levende verwanten van personen met de ziekte van Parkinson met behulp van PET-scan wel een verminderde dopamine activiteit in de hersenen waargenomen.<sup>42</sup> In hoeverre het hier gaat om een normaal verouderingsproces is niet met zekerheid te stellen. Op dit moment lijkt tweelingonderzoek een genetische component niet te kunnen bevestigen, noch uit te sluiten.<sup>39</sup>

#### *Andere ziekten*

De ziekte van Parkinson gaat vaak samen met depressieve symptomen. Afhankelijk van de gehanteerde methode wordt in epidemiologisch onderzoek bij 20-90% van de Parkinsonpatiënten tevens een depressie aangetroffen. De associatie is zo sterk dat een depressie als gevolg van het krijgen van de ziekte van Parkinson niet meer aannemelijk is. Een depressie is een integraal onderdeel van de ziekte van Parkinson of er is sprake van een naast elkaar voorkomen van twee ziektebeelden in eenzelfde risicogroep (concurrence). Daarnaast blijkt de ziekte van Parkinson vaker voor te komen bij personen die een depressie hebben doorgemaakt.<sup>43</sup>

Ook het hebben van een neurologische aandoening in de familie bleek geassocieerd met het voorkomen van de ziekte van Parkinson. Mogelijk is deze bevinding vertekend door de herinnering. Aan de andere kant kan deze duiden op een erfelijke basis van de ziekte.<sup>43</sup>

Het hebben van dementie wordt eveneens veelvuldig geassocieerd met de ziekte van Parkinson. Afhankelijk van de gehanteerde definitie van dementie en de leeftijd van de onderzoekspopulatie wordt in epidemiologisch onderzoek bij 6-80% van de Parkinsonpatiënten tevens dementie aangetroffen.<sup>44</sup> Het samengaan van dementie en de ziekte van Parkinson is sterk gerelateerd aan de leeftijd, zodat het moeilijk is om uit te maken of er hier sprake is van twee afzonderlijke ziektebeelden die tegelijkertijd in dezelfde populatie voorkomen (concurrence), of van een daadwerkelijk causaal verband tussen beide ziektebeelden (co-morbiditeit). In een Amerikaans bevolkingsonderzoek waarin met goed gevalideerde diagnoses werd gewerkt, bleek bij 39% van de Parkinsonpatiënten eveneens dementie aanwezig te zijn.<sup>5</sup> Op basis van Nederlandse gegevens over opnamen in ziekenhuizen, verpleeghuizen, en psychiatrische instellingen wordt een relatief risico

van 3,0 berekend voor dementie bij opname voor de ziekte van Parkinson ten opzichte van de referentie groep bestaande uit opnamen voor een geselecteerd aantal andere aandoeningen. Voor mannen is dit relatief risico iets hoger dan voor vrouwen (3,4 versus 2,5).<sup>45</sup>

#### *Etniciteit*

De hoogste frequentie van de ziekte van Parkinson wordt waargenomen onder blanken in Europa en Noord-Amerika, terwijl in Japan, China en Afrika aanmerkelijk lagere frequenties worden gevonden.<sup>46</sup> Onder blanken in de Verenigde Staten komt de ziekte van Parkinson ongeveer twee maal zo veel voor als onder negers, en ongeveer drie maal zoveel dan onder oriëntaalse bevolkingsgroepen<sup>47</sup>. Eén en ander wordt toegeschreven aan een verschil in genetische constitutie.

#### *Arbeid*

Het uitoefenen van een agrarisch beroep wordt wel geassocieerd met een verhoogd risico op de ziekte van Parkinson door blootstelling aan toxische stoffen die op MPTP lijken.<sup>48 49</sup> Ook het beroep van lasser wordt genoemd. Blootstelling aan metalen zoals mangaan, ijzer of aluminium wordt hiervoor verantwoordelijk gehouden.<sup>50</sup>

#### *Wonen op het platteland*

In het midden van de jaren tachtig is het opgevallen dat het voorkomen van de ziekte van Parkinson is geassocieerd met het wonen op het platteland of het uitoefenen van een agrarisch beroep. De associatie is vele malen onderzocht. De meeste studies bevestigen de associatie, maar er zijn ook een aantal studies waarin de associatie niet wordt aantreffen. Blootstelling aan pesticiden of herbiciden wordt als mogelijke verklaring geopperd. Bij het uitoefenen van een agrarisch beroep vindt een dergelijke blootstelling direct plaats, en bij wonen op het platteland via het drinkwater. Dit laatste zou dan tevens de bevinding verklaren dat in de buurt van sommige drinkwaterbronnen een verhoogde frequentie van de ziekte van Parkinson wordt waargenomen.<sup>50</sup>

#### *Infectie*

Een wereldwijde virusepidemie uit de jaren twintig (encephalitis lethargica) is in verband gebracht met het optreden van de ziekte van Parkinson, hetgeen heeft geresulteerd in onderzoek naar virale verwekkers.<sup>46</sup> Dit onderzoek heeft tot op heden nog niet veel opgeleverd. Onder andere het mazelenvirus is overwogen, onderzocht en als mogelijke verwekker van de ziekte van Parkinson verworpen. Een virus blijkt soms een acuut Parkinsonisme van voorbijgaande aard veroorzaken

(Mazelvirus, Coxackie virus, Influenza). Een virusinfectie wordt echter door sommige onderzoekers nog wel de rol van uitlokkend moment toegedacht, waardoor gedurende het (normale) verouderingsproces dat een persoon ondergaat sneller het moment wordt bereikt waarop de substantia nigra zodanig in omvang is afgenomen dat er symptomen van de ziekte van Parkinson optreden.<sup>3</sup>

#### *Trauma*

Er wordt wel aangegeven dat verwondingen van het hoofd een risicofactor vormen voor het optreden van de ziekte van Parkinson.<sup>46</sup> De validiteit van het waargenomen verband wordt echter betwijfeld. Het blijkt dat personen met een neurologische aandoening sneller geneigd zijn de oorzaak ervan te zoeken in een voorafgaande gebeurtenis aangaande het hoofd. Met andere woorden, een vertekening van de herinnering is mogelijk een oorzaak voor een verder op biologische gronden moeilijk verklaarbaar verband.<sup>46</sup> In een recente studie wordt voor de factor 'letsel aan het hoofd waarvoor medische hulp werd ingeroepen' in de voorgeschiedenis van een Parkinsonpatiënt een odds ratio van 2,2 (95%-BI: 1,1-4,6<sup>b</sup>) gevonden als rekening wordt gehouden met de familiegeschiedenis en contact met herbiciden.<sup>41</sup>

#### *Toxische stof(fen)*

In 1983 werd door Langston ontdekt dat de stof 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) de substantia nigra van proefdieren (muis, aap) selectief kan vernietigen. MPTP is een synthetische stof die als zodanig niet in het milieu voorkomt en waaraan maar heel weinig personen direct zijn blootgesteld (laboratoriumpersoneel e.d.). Er zijn echter stoffen die op MPTP gelijken en derhalve mogelijk een rol spelen in het veroorzaken van de ziekte van Parkinson. De hoogte van de lokale concentratie en de duur van blootstelling zouden dan het voorkomen van de ziekte van Parkinson moeten beïnvloeden.<sup>41</sup>

Met name herbiciden en insecticiden bevatten op MPTP gelijkende bestanddelen. Bij werknemers in de agrarische sector wordt een verhoogd risico op de ziekte van Parkinson waargenomen (OR: 1,94; 95%-BI: 1,12-3,34<sup>b</sup>). Voor herbiciden wordt een odds ratio van 3,06 (95%-BI: 1,34-7,00<sup>b</sup>) gevonden, voor insecticiden van 2,05 (95%-BI: 1,03-4,07<sup>b</sup>).<sup>41</sup> Een dosis-respons relatie wordt echter in de meeste studies niet waargenomen. In agrarische gebieden wordt soms een relatie tussen het drinken van water uit één en dezelfde bron en de ziekte van Parkinson

---

<sup>b</sup> OR = Odds Ratio; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

waargenomen. Dit wordt in verband gebracht met ophoping van insecticiden of pesticiden in het bronwater<sup>49</sup>, echter de onderzoeksresultaten zijn niet eenduidig.<sup>51</sup>

Ook bij lassers wordt een verhoogd risico op de ziekte van Parkinson waargenomen. Het contact met aluminium en hoge dosis kwik wordt hiervoor verantwoordelijk gehouden. Al langer is bekend dat de stoffen Mangaan en Carbonsulfide verschijnselen van Parkinsonisme kunnen veroorzaken.<sup>50</sup> Dit werd recentelijk nog eens bevestigd. Het gaat hier alle om ecologische studies (associaties) waarbij het moeilijk is om definitieve oorzakelijke verbanden vast te stellen. De diverse genoemde verbanden zijn inmiddels herhaaldelijk bevestigd, soms ook weer tegengesproken, en geven aanleiding tot nader onderzoek op biologisch niveau.

### **3.3 Leefstijlfactoren**

Gezien het doel van dit rapport wordt extra aandacht aan leefstijlfactoren geschonken. Voor de leefstijlfactoren roken, voeding en lichamelijke activiteit worden in de literatuur associaties met de ziekte van Parkinson aangegeven.

#### *Lichamelijke activiteit*

Aangezien stoornissen van de motoriek tot de meest kenmerkende verschijnselen van de ziekte van Parkinson behoren, ligt aandacht voor lichamelijke activiteit voor de hand. In een case-controle onderzoek onder mannen die tussen 1916 en 1950 Harvard College (Cambridge, Mass) of de University of Pennsylvania (Philadelphia) bezochten, is er een aanwijzing gevonden dat personen die de ziekte van Parkinson ontwikkelen in de voorgeschiedenis minder fysieke activiteiten aangeven dan anderen. Vooral lichte sportbeoefening was geassocieerd met een verlaagd risico op de ziekte van Parkinson. Het verband tussen het optreden van de ziekte van Parkinson en lichamelijke activiteit was echter niet significant.<sup>52</sup>

Ook op het beloop van de ziekte van Parkinson is een effect van lichamelijke activiteit waargenomen. Uit Japans onderzoek bleek dat Parkinsonpatiënten met een ziektestadium drie of hoger volgens de indeling van Hoehn en Yahr die fysiotherapie kregen, een significant betere levensverwachting hadden. Vooral de subgroep die intensieve fysiotherapie kreeg in de vorm van voortdurende begeleiding ter verbetering van de conditie, oefeningen in de thuissituatie, regelmatig wandelen en trainen om in beweging te komen en te blijven, had een lager risico op overlijden dan de inactieve groep (geobserveerd/verwachte mortaliteitsratio 1,68 versus 2,75). Gezien het feit dat



ongelukken tengevolge van stoornissen in de motoriek vaak de directe aanleiding voor overlijden van een Parkinsonpatiënt vormen, is deze bevinding plausibel.<sup>21</sup>

### *Roken*

Herhaaldelijk is er een associatie tussen de ziekte van Parkinson en roken gevonden.<sup>4</sup> De ziekte van Parkinson zou minder vaak optreden bij rokers in vergelijking met niet-rokers. In een Nederlandse studie uit het begin van de jaren tachtig werd een OR<sup>c</sup> van 0,6 gevonden (95%-BI: 0,3-1,0<sup>c</sup>).<sup>25</sup> Ook in internationaal onderzoek is herhaaldelijk een odds ratio kleiner dan 1,0 waargenomen.<sup>41</sup>

Dit verband kan op verschillende manieren worden verklaard. Het kan gaan om een verhoogde sterfte onder personen die roken en aan andere ziekten overlijden voordat zij de kans krijgen om de ziekte van Parkinson te ontwikkelen.<sup>53</sup> Er is in dat geval sprake van selectie. Ook wordt gepostuleerd dat personen met de ziekte van Parkinson mogelijk door hun ziekte een aversie tegen roken ontwikkelen.<sup>3,53</sup>

De statistische associatie die in verschillende case-controle onderzoeken is waargenomen (zes studies tot 1990 in Verenigde Staten en Europa), is niet gevonden in bevolkingsonderzoek. De statistische significantie in het case-controle onderzoek was steeds marginaal (1,0 binnen of op de grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval). Er is geen biologisch mechanisme aangetoond, of een dosis-respons effect waargenomen (meer roken, minder Parkinson).<sup>4</sup> Indien er sprake zou zijn van een beschermend effect van het roken zou worden verwacht dat de ziekte van Parkinson bij rokers juist later optreedt (dus een hogere leeftijd). Dit is niet het geval. Rokers en niet-rokers verschilden niet significant in leeftijd waarop zij de ziekte van Parkinson kregen, ziekteduur of stadium van Hoehn en Yahr.<sup>53</sup>

De selectiehypothese lijkt derhalve plausibel. Door de lange preklinische fase krijgt een persoon die mogelijk de ziekte van Parkinson zou ontwikkelen de kans om aan andere aandoeningen te overlijden. Het niet-roken lijkt derhalve eerder een gevolg van de (aanleg voor) de ziekte van Parkinson, dan een oorzaak.<sup>41</sup>

### *Voeding*

Het aangrijpingspunt van voeding in het veroorzaken van de ziekte van Parkinson wordt vooral gezocht in het beïnvloeden van oxidatieve reacties in zenuwcellen. Bij chemische reacties in de cel

---

<sup>c</sup> OR = Odds Ratio; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

ontstaan zogenaamde vrije radicalen. Vrije radicalen zijn negatief geladen zuurstof moleculen ( $O_2^-$ ) die het genetisch materiaal in de cel kunnen beschadigen. Vitaminen zijn in staat de vrije radicalen te binden voordat zij schade aan het genetisch materiaal hebben kunnen veroorzaken.<sup>54</sup>

Het gebruik van vitamine E preparaten wordt geassocieerd met een verlaagd risico op de ziekte van Parkinson. Ondanks het schaarse bewijs, lijkt voeding rijk aan vitamine E (tocopherol) enige bescherming tegen het optreden van de ziekte te bieden.<sup>46 55</sup>

Daarnaast is het mogelijk dat via bronwater toxische stoffen uit bestrijdingsmiddelen bij de mens terecht komen zoals al eerder vermeld. Uit buitenlands onderzoek blijkt dat personen woonachtig op het platteland en een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson. Er wordt een relatief risico van 1,9 gemeld ( $p = 0,01$ ). Als personen gebruik maken van eenzelfde drinkwaterbron bedraagt het relatief risico 1,7 ( $p = 0,03$ ) ten opzichte van vergelijkbare personen, niet blootgesteld aan de genoemde risicofactor.<sup>49</sup>

Tabel 3.1: Determinanten van de ziekte van Parkinson

	Effect (+/-) <sup>1</sup>	Invloed op etiologie/ beloop	Bewijslast <sup>2</sup>	Relatief risico (95%-BI)	Referentie voor RR
<b>Endogene factoren</b>					
Erfelijke factoren	+	etiologie	a	5,76 (2,60-12,77)	41
Andere ziekten					
<i>neurologische aandoening</i>	+	etiologie	+	3,18 (1,22-7,05) <sup>3</sup>	43
<i>depressie</i>	+	etiologie	+	2,74 (1,07-7,57) <sup>4</sup>	43
<i>dementie</i>	+	beloop	a	3,0 (2,9-3,1) <sup>5</sup>	45
<b>Exogene factoren</b>					
Sociale factoren					
<i>Etniciteit</i>	+	etiologie	a	n.a. <sup>6</sup>	
<i>Arbeid</i>					
<i>Landbouw</i>	+	etiologie	+	1,94 (1,12-3,34)	48
<i>Beroep: boer</i>	+	etiologie	a	1,3 (p=0,19)	49
<i>lassers</i>	+	etiologie	a	n.a. <sup>6</sup>	
<i>Wonen op platteland</i>	+	etiologie	+	1,9 (p=0,01)	49
Fysieke factoren					
<i>Biotisch:</i>					
<i>Virusinfectie</i>	+	etiologie	a		
<i>Fysisch:</i>					
<i>Letsel aan hoofd</i>	+	etiologie	a	3,10 (1,67-5,57)	41
<i>Chemisch:</i>					
<i>Pesticide</i>	+	etiologie	+	2,25 (1,27-3,99)	48
<i>Insecticide</i>	+	etiologie	+	3,06 (1,34-7,00)	48
<i>Herbicide</i>	+	etiologie	+	2,05 (1,03-4,07)	48
				3,06 (1,34-7,00)	41
<i>MPTP<sup>7</sup></i>	+	etiologie	++	n.a. <sup>6</sup>	
Leefstijlfactoren					
<i>Lichamelijke inactiviteit</i>	+	etiologie	a	n.g. <sup>8</sup>	
<i>Roken</i>	+	beloop	a	1,83 (1,02-3,26) <sup>9</sup>	21
	-	etiologie		0,6 (0,3-1,0)	25
				0,58 (0,33-1,02)	41
<i>Voeding</i>					
<i>Vitamine E</i>	-	etiologie	a	0,24-0,39	55

<sup>1</sup> + is risicoverhogend; - is risicoverlagend.

<sup>2</sup> ++ = bewijslast is overtuigend; + = nog geen consensus bereikt maar sterke aanwijzingen.

a = aanwijzingen, nader onderzoek zal meer duidelijkheid moeten geven.

<sup>3</sup> Risico op ziekte van Parkinson indien familielid een neurologische ziekte heeft.

<sup>4</sup> Risico op ziekte van Parkinson indien men een depressie heeft gehad.

<sup>5</sup> Op basis van ziekenhuisopnamen.

<sup>6</sup> n.a. = niet aanwezig.

<sup>7</sup> 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

<sup>8</sup> n.g. = niet gegeven.

<sup>9</sup> Risico op overlijden bij personen met de ziekte van Parkinson indien lichamelijk inactief.



## 4 Mogelijkheden voor preventie en aanbevelingen voor het beleid

Met behulp van de in hoofdstuk 3 beschreven stand van zaken ten aanzien van de determinanten voor de ziekte van Parkinson zal in dit hoofdstuk worden ingaan op de mogelijkheden die daaruit voortvloeien voor primaire, secundaire en tertiaire preventie. In *figuur 4.1* zijn de verschillende typen preventie schematisch weergegeven. De volgende definities zijn hier gebruikt.

*Primaire preventie* is het voorkómen van nieuwe gevallen van de ziekte door het wegnemen van oorzakelijke factoren. De ziekte treedt dus niet op. Hieronder vallen collectieve preventie en het opsporen (en behandelen) van risicofactoren voor het ontstaan van de ziekte.

*Collectieve preventie* is in principe gericht op de hele bevolking en omvat een pakket van preventieve maatregelen dat qua omvang uiteen kan lopen.<sup>56</sup> Voorbeelden hiervan zijn de 'stoppen met roken' campagnes, de 'Let op Vet' campagne en het Rijksvaccinatieprogramma voor het vaccineren van jonge kinderen tegen een aantal besmettelijke ziekten.

*Opsporing van risicofactoren* die van belang zijn voor het ontstaan van de ziekte wordt hier ook bij primaire preventie ingedeeld.<sup>57, 58, 59</sup> Een voorbeeld hiervan is het opsporen van hypercholesterolemie en hypertensie bij *gezonde* personen in het kader van de preventie van hart- en vaatziekten. Dit wordt ook wel gezien als een vorm van *secundaire preventie* (en screening of 'case-finding' genoemd<sup>60</sup>), maar bij de hier gekozen definitie valt het onder *primaire preventie*. In principe is er nog geen sprake van een aandoening en wordt getracht de oorzaken van de ziekte weg te nemen.

*Secundaire preventie* richt zich op het vroegtijdig ontdekken van de ziekte (vroeg diagnostiek). Het zo vroeg mogelijk stellen van de diagnose kan op twee manieren bewerkstelligd worden. Allereerst door het screenen van a-symptomatische individuen (screening; case-finding). Ten tweede door herkenning van de ziekte zodra er symptomen zijn (het voorkómen van vertraging van de diagnose door de patiënt of arts (alerte symptoomherkenning)).

*Screening* (bevolkingsonderzoek) is een vorm van vroeg diagnostiek waarbij op het *oog gezonde personen* uit (delen van) de bevolking worden onderzocht op bepaalde afwijkende kenmerken, teneinde de ziekte op te sporen.<sup>61</sup> In Nederland zijn er verschillende voorbeelden van dit type screening zoals het screeningsonderzoek op aangeboren stofwisselingsziekten door middel van de hielprik, screening op borstkanker en screening op baarmoederhalskanker.

*Case-finding* ter opsporing van de ziekte heeft een meer individueel gericht karakter.<sup>62</sup> Case-finding betekent dat bij een patiënt die zich bij de arts met bepaalde klachten heeft gepresenteerd, ook door de arts actief gezocht wordt naar andere belangrijke aandoeningen waarvoor de patiënt op dat moment niet komt of waarover hij geen klachten heeft, maar waarvoor

de patiënt een verhoogd risico heeft. Daarnaast wordt ook van case-finding gesproken als de ziekte min of meer bij toeval wordt ontdekt doordat de patiënt bij consultatie van een arts als routine een scala van onderzoeken ondergaat, ongeacht het al of niet aanwezig zijn van klachten of risicofactoren.<sup>63</sup>

*Alerte symptoomherkenning* is een vorm van vroege diagnostiek waarbij de hulpverlener gericht is op het herkennen van symptomen die direct aan de ziekte zouden kunnen zijn gerelateerd. Een voorbeeld hiervan is het herkennen van herhaalde luchtwegklachten als CARA.

*Tertiaire preventie* is gericht op personen waarbij de aandoening al gediagnostiseerd is en heeft als doel het voorkómen van verergering van de ziekte en het voorkómen van complicaties.<sup>64</sup> Hieronder valt *adequate behandeling* en beïnvloeding van *risicofactoren voor verergering en/of complicaties*.

*Figuur 4.1: Schematische weergave van de definities van primaire, secundaire en tertiaire preventie.*

---

*Ziekte  
niet aanwezig*

*Ziekte aanwezig,  
niet gediagnostiseerd*

*Ziekte aanwezig en  
gediagnostiseerd*

↑

**Primaire preventie**

- \* collectieve preventie
- \* opsporing van risicofactoren om het ontstaan van de ziekte te voorkómen

↑

**Secundaire preventie**

- \* screening op (risico)factoren van de ziekte om de *ziekte* op te sporen
- \* case-finding om ziekte op te sporen
- \* alerte symptoomherkenning

↑

**Tertiaire preventie**

- Ter voorkoming van verergering en complicaties:
- \* adequate behandeling
  - \* beïnvloeding van risicofactoren
- 

In dit rapport is ervoor gekozen in te gaan op mogelijkheden voor preventie van de ziekte van Parkinson door middel van interventie op leefstijlfactoren zoals roken, voeding en lichamelijke activiteit. Ziekte-gerelateerd gedrag zoals zelfzorg en compliance, dat zeker bij chronische ziekten ook onderdeel van de leefstijl vormt, wordt net als andere determinanten in de paragrafen over mogelijkheden voor preventie soms aangestipt, maar niet uitgebreid behandeld. De aanbevelingen voor het beleid zijn alleen gericht op de geselecteerde leefstijlfactoren.

#### 4.1 Primaire preventie

Primaire preventie zou bij de ziekte van Parkinson neerkomen op het voorkómen van het verlies van zenuwcellen in de substantia nigra. De oorzaak van het verlies van deze zenuwcellen is voornamelijk onbekend en mogelijkheden voor primaire preventie ontbreken derhalve. Uit epidemiologisch onderzoek is een aanwijzing verkregen dat lichamelijke activiteit mogelijk van invloed is op het ontstaan van de ziekte van Parkinson. Lichamelijke activiteit verlaagt mogelijk het risico op de ziekte van Parkinson. Het gegeven dat roken bescherming zou bieden tegen het optreden van de ziekte van Parkinson is omstreden. Een relatie tussen de ziekte van Parkinson en bepaalde chemische componenten in herbiciden en insecticiden die via het voedsel of drinkwater de mens bereiken, wordt bij sommige selecte subpopulaties (landbouwers) waargenomen maar onderzoeksresultaten zijn tegenstrijdig. Hetzelfde geldt voor metalen als mangaan, aluminium of ijzer en de daarmee geassocieerde beroepen. In alle gevallen is nader onderzoek, met name gericht op de geldigheid van deze bevindingen in de Nederlandse situatie, nodig om tot gedegen aanbevelingen te kunnen komen.

#### 4.2 Secundaire preventie

Mogelijkheden voor secundaire preventie zijn gelieerd met de mogelijkheid een betrouwbare diagnose te stellen in een fase dat effectieve interventiemogelijkheden voorhanden zijn en de ziekte zich nog niet klinisch heeft gemanifesteerd. Ook een alerte symptoomherkenning door hulpverleners speelt hierbij een rol (*zie figuur 4.1*).

Bij de ziekte van Parkinson zijn er aanwijzingen voor het bestaan van een langdurige preklinische fase.<sup>12, 13</sup> Het onderscheid met het normale verouderingsproces is echter moeilijk. Opsporing van de ziekte voordat er zich symptomen voordoen is in principe mogelijk met behulp van de PET-scan. Deze techniek is echter, mede door de hoge kosten die eraan zijn verbonden, niet op grote schaal inzetbaar en zal waarschijnlijk voorbehouden blijven aan het wetenschappelijk onderzoek. Over de sensitiviteit en specificiteit van de PET-scan is nog onvoldoende bekend. Voor opsporing van personen in de bevolking met verschijnselen die op de ziekte van Parkinson kunnen wijzen, is een (engelstalige) vragenlijst beschikbaar. Bij een hoge score op deze vragenlijst dient de persoon door een neuroloog te worden onderzocht op de eventuele aanwezigheid van de ziekte van Parkinson. Op deze wijze kunnen Parkinsonpatiënten in een vroeg stadium worden opgespoord.

Momenteel is er geen effectieve interventiemogelijkheid voorhanden waardoor kan worden voorkomen dat de preklinische fase overgaat in een klinische fase. Er wordt gezocht naar geneesmiddelen die het beloop van de ziekte in de preklinische fase beïnvloeden, en er zijn aanwijzingen dat het geneesmiddel *deprenyl* de noodzaak van behandeling met dopamine met één jaar zou uitstellen.<sup>8</sup> Of opsporing noodzakelijk is, zou verder moeten worden bepaald aan de hand van de omvang van de groep ongediagnostiseerde Parkinson-patiënten, de ernst van het ziektestadium, en de mogelijkheden van interventie (criteria van Wilson en Jungner). Gebrek aan informatie heerst op alle drie de genoemde gebieden, zodat screening momenteel nog niet kan worden aanbevolen.

### 4.3 Tertiaire preventie

Tertiaire preventie is gelieerd aan kennis over het beloop en complicaties van behandeling van de ziekte (zie *figuur 4.1*). Als de ziekte van Parkinson eenmaal manifest aanwezig is, kunnen maatregelen worden genomen die de motoriek (bewegen, houding) en de mobiliteit van Parkinsonpatiënten verbeteren en hun psychisch welbevinden verhogen. Lichaamsbeweging blijkt volgens een Japans onderzoek een gunstig effect te hebben op de levensverwachting van Parkinson-patiënten.<sup>21</sup>

Fysiotherapie kan als een vorm van tertiaire preventie bij de ziekte van Parkinson worden aangemerkt. Doelen van fysiotherapie zijn immobilisatie voorkómen, bewegingssnelheid en coördinatie bevorderen, en daardoor de kwaliteit van leven, alsmede de deelname aan sociale activiteiten verbeteren. Hiertoe wordt oefentherapie, ritmisch bewegen op muziek, tot soms zelfs karate-training aangewend.<sup>65</sup> Naast fysiotherapie komen ook ergotherapie, logopedie, revalidatie of Mensendieck/Cesar in aanmerking. Laatstgenoemde methoden/therapieën zijn gericht op verbetering van houding, spraak en eet-techniek, alsmede psychisch welbevinden om respectievelijk stijfheid, verslikken (soms gevolgd door een longontsteking), of depressieve gevoelens te voorkómen. Een systematisch en gecoördineerd aanbod van de diverse ondersteunende therapieën lijkt derhalve geïndiceerd. De diverse mogelijkheden dienen echter wel op doelmatigheid en doeltreffendheid te worden onderzocht.

Het belangrijkste onderdeel van de behandeling vormt de medicatie. In de praktijk worden verschillende medicatie-strategieën gevolgd, die nog onvoldoende zijn vergeleken en waarover nog geen consensus is bereikt. Naast de positieve effecten kan langdurige behandeling van de ziekte van Parkinson met L-dopa ook negatieve effecten teweegbrengen, namelijk stoornissen van de



motoriek. Andere bijwerkingen van L-dopa zijn blaasfunctiestoornissen, darmstoornissen, impotentie, slaapproblemen, bloeddrukdaling bij het gaan staan en beenkrampen. Een en ander lijkt voornamelijk samen te hangen met de hoge dosering van L-dopa.<sup>66</sup> Om motorische stoornissen te voorkomen wordt onderzoek gedaan naar geneesmiddelencombinaties waardoor de dosering van L-dopa laag kan blijven, en het succes van de L-dopa therapie langer voortduurt. Deze bijwerkingen zijn met de nieuwe generatie medicijnen weliswaar afgenomen, maar vergen een adequate behandeling. Vaak gaat de ziekte van Parkinson samen met een depressie die goed reageert op antidepressiva en aldus adequate behandeling mogelijk maakt.<sup>66</sup>

#### 4.4 Beleid ten aanzien van de ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson wordt genoemd in de notitie 'chronisch-ziekenbeleid' van het Ministerie van WVC.<sup>67</sup> Dit betekent dat de ziekte van Parkinson de aandacht van de rijksoverheid heeft. Er worden echter geen specifieke beleidsmaatregelen ten aanzien van primaire, secundaire of tertiaire preventie geformuleerd.

Op onderzoeksgebied behoort de ziekte van Parkinson tot een van de onderzoeksprioriteiten als het gaat om chronische ziekten. Er wordt onderzoek aanbevolen naar de etiologie, de relatieve rol van omgevingsfactoren zoals toxinen en voeding, specifieke revalidatiemogelijkheden, alsmede de zorg en begeleiding van Parkinsonpatiënten.<sup>68, 69</sup> In Nederland is momenteel onderzoek gaande naar Parkinsonpatiënten in verpleeghuizen, het handelen van de huisarts met betrekking tot de ziekte van Parkinson, en wordt een verkenning uitgevoerd naar mogelijkheden voor onderzoek op het gebied van revalidatie, fysiotherapie en logopedie. De uitkomsten van deze onderzoeken kunnen uiteraard worden gebruikt om maatregelen ten aanzien van secundaire en tertiaire preventie te formuleren.

De Parkinson Patiënten Vereniging (PPV) heeft in samenwerking met het Landelijk Overleg ziekte van Parkinson (LOP) op de notitie chronisch ziekenbeleid gereageerd met het uitbrengen van een knelpuntennota.<sup>70</sup> De nota gaat in op problemen die zich voordoen bij voorlichting, de zorg en de maatschappelijke positie van Parkinsonpatiënten.

#### 4.5 Aanbevelingen voor het beleid ten aanzien van de ziekte van Parkinson

Voor concrete aanbevelingen op het gebied van preventie ontbreekt nog veel kennis over het ontstaan en beloop van de ziekte van Parkinson. Voor *primaire preventie* is kennis over het

voórkomen van de ziekte van Parkinson in de bevolking, alsmede de daarmee gerelateerde risicofactoren nodig. Over de epidemiologische kengetallen (incidentie, prevalentie, ernst, mortaliteit) van de ziekte moet meer valide en betrouwbare informatie beschikbaar komen om de rationaliteit van het beleid te kunnen onderbouwen.

Het onderzoek naar mogelijke oorzaken van de ziekte van Parkinson richt zich momenteel vooral op het biochemisch niveau en vindt voornamelijk in het buitenland plaats. Uit dergelijk onderzoek blijkt onder meer dat landbouwers of andere werknemers in de agrarische sector mogelijk een verhoogd risico op de ziekte van Parkinson lopen door het contact met pesticiden en herbiciden. Nader onderzoek naar dit verband lijkt ook voor Nederland van belang mede gezien de omvang van de agrarische sector. Daarnaast is er uit epidemiologisch onderzoek aanwijzingen dat voeding (vitamine E) en lichamelijke activiteit een rol kunnen spelen bij het voorkómen van de ziekte van Parkinson. Meer onderzoek is nodig om het verband van deze leefstijlfactoren met het ontstaan van de ziekte van Parkinson te bewijzen. Ook in deze richting kan derhalve onderzoek worden gestimuleerd.

*Secundaire preventie* zou zich kunnen richten op het opsporen van de ziekte van Parkinson in de préklinische fase (screening) of het herkennen van de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium van de ziekte. Onderzoek naar instrumenten voor screening op de ziekte van Parkinson, bijvoorbeeld in combinatie met screening op andere neurologische ziekten, kan worden ondersteund. Met name een vertaling van het engelstalige onderzoeksinstrument en validering in de Nederlandse situatie ligt voor de hand (*zie bijlage 1*). Een kosten-baten analyse en de criteria van Wilson en Jungner dienen in de afweging te worden betrokken.

Ook het bevorderen van een betere herkenning van de ziekte (bijvoorbeeld in bejaarden- en verpleegtehuizen) verdient aanbeveling. Het kan leiden tot een effectievere behandeling en verzorging. Mogelijk dat het Verpleeghuisproject aan de Rijksuniversiteit Limburg hierover binnenkort nadere aanwijzingen geeft.<sup>71</sup> Aanknopingspunten voor beleid zijn verder gelegen in ondersteuning van bij- en nascholing, en het initiëren van consensusvorming over diagnostiek bij huisarts en specialist. Ook hier wordt verwacht dat op basis van lopend onderzoek (Parkinson in de huisartspraktijk) bij het NIVEL initiatieven kunnen worden geformuleerd.<sup>71</sup>

Het belangrijkste aangrijpingspunt voor beleid ligt vooralsnog op het terrein van de *tertiaire preventie*. Het bevorderen van adequate behandeling en een goede verzorging ter voorkoming van complicaties zijn de belangrijkste doelstellingen. Het stimuleren van de vorming en verspreiding van kennis over de ziekte van Parkinson zijn hiertoe de belangrijkste middelen. Daarnaast lijkt aandacht voor leefstijl op zijn plaats. Fysiotherapie lijkt motorische stoornissen

gunstig te beïnvloeden. Nader onderzoek naar het effect van fysiotherapie in de behandeling kan worden gestimuleerd.



## 5 Literatuur

1. Keppel Hesselink JM. Een veranderlijk ziektebeeld? De ziekte van Parkinson vanaf 1817. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 998-1003.
2. Aalbersberg RO, Speelman JD, Manen J van. Ziekte van Parkinson. In: Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Den Haag: Sdu Uitgeverij, 1993.
3. Seidman-Ripley J. Monograph Series on Aging-related diseases: II Parkinson's Disease. *Chronic Diseases in Canada* 1993; 14: 34-47.
4. Shahi GS, Moochhala SM. Smoking and Parkinson's disease--a new perspective. *Rev on Environmental Health* 1991; 9:123-136.
5. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N *et al*. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-497.
6. SIG. *Classificatie van Ziekten 1980*. Vertaling van de International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification, tweede druk. Utrecht: Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg, 1986.
7. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*. Geneva: World Health Organization, 1992.
8. Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet* 1990; 335: 948-952.
9. Uitti RJ, Calne DB. Pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *Eur J Neurol* 1993; 33 (Suppl 1): 6-23.
10. Sawle GV. The detection of preclinical Parkinson's disease: what is the role of positron emission tomography? *Movement disorders* 1993; 8: 271-277.
11. Mutch WJ, Smith WC, Scott RF. A screening and alerting questionnaire for Parkinsonism. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 150-156.
12. Koller WC, Langston JW, Hubble JP *et al*. Does a long preclinical period occur in Parkinson's disease? *Neurology* 1991; 41: 8-13.
13. Ellenberg JH. Preclinical detection in studies of the etiology, natural history, and treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 14-20.
14. Ellenberg JH. Preclinical markers in studies of Parkinson's disease. *Geriatrics* 1991; 46 (Suppl 1): 16-24.
15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
16. Marttila RJ, Rinne UK. Progression and survival in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand (suppl)* 1991; 136: 24-28.
17. Schelosky L, Poewe W. Current strategies in the drug treatment of advanced Parkinson's disease. *New modes of dopamine substitution*. *Acta Neurol Scand (suppl)* 1993; 146: 46-49.
18. Staal-Schreinemachers AL, Lakke JWPF. Parkinsonmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 228-230.
19. Rinne UK. Strategies in the treatment of early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: Suppl 146: 50-53.
20. Dobbs RJ, Dobbs SM, Bowes SG, O'Neill JA. Parkinsonism: myths, dogma and the hope of prophylaxis (commentary). *Age Ageing* 1992; 21: 389-392.
21. Kuroda K, Tataru K, Takatorige T, Shinsho F. Effect of physical exercise on mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 55-59.
22. Rijk de MC, Breteler MMB, Graveland GA, Ott A, Meché van der FGA, Hofman A. De prevalentie van de ziekte van Parkinson. Resultaten uit het ERGO onderzoek. *Tijdschr Soc Gezondhdsz* 1994; 72: nr4: 47 (middenkatern).
23. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD. An examination of male-female differences in progression and mortality of Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 763-766.
24. Pedro-Cuesta J de. Parkinson's disease occurrence in Europe. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 357-365.
25. Hofman A, Collette HJA, Bartelds AIM. Incidence and risk factors of Parkinson's Disease in The Netherlands. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 296-299.
26. Larsen JP. Parkinson's disease as community health problem: study in Norwegian nursing homes. The Norwegian Study Group of Parkinson's Disease in the Elderly. *Br Med J* 1991; 303: 741-743.
27. SIG | Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg. *Jaarboek ziekenhuizen 1990*. Utrecht: SIG, 1991.
28. SIG | Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg. *Jaarboek verpleeghuizen 1990*. Utrecht: SIG, 1991.
29. Dorrestein RAM, Frijters DHM. *Parkinsonpatiënten in Verpleeghuizen*. Utrecht: SIG 1993.
30. Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J *et al*. Two decades of increasing mortality from Parkinson's disease among the US elderly. *Arch Neurol* 1990; 47:731-734.
31. Riggs JE. The nonenvironmental basis for rising mortality from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 653-656.
32. Chio A, Magnani C, Tolardo G, Schiffer D. Trends in Parkinson's disease mortality in Italy. *Arch Neurol* 1991; 48: 1010-1011.
33. Chio A, Magnani C, Tolardo G, Schiffer D. Parkinson's disease mortality in Italy, 1951 through 1987. Analysis of an increasing trend. *Arch Neurol* 1993; 50: 149-153.
34. Williams A, Waring R. The MPTP tale: pathway to prevention of Parkinson's disease. *Br J Hosp Med* 1993; 49: 716-720.
35. Eldridge R, Rocca WA. Parkinson's disease. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG (eds.). *The genetic basis of common diseases*. Oxford: Oxford University Press 1992.
36. Dwork AJ, Balmaceda C, Fazzini EA, MacCollin M, Cote L, Fahn S. Dominantly inherited, early-onset parkinsonism: neuropathology of a new form. *Neurology* 1993; 43: 69-74.
37. Poirier J, Kogan S, Gauthier S. Environment, genetics and idiopathic Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 70-76.
38. Calne DB. Is idiopathic parkinsonism the consequence of an event or a process? *Neurology* 1994; 44: 5-10.
39. Johnson WG. Genetic susceptibility to Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 82-87.

40. Rajput AH. Environmental causation of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 651-652.
41. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43: 1173-1180.
42. Duvoisin RC. The genetics of Parkinson's disease. A review. *Adv in Neurol* 1993; 60: 306-315.
43. Hubble JP, Cao T, Hassanein RE, Neuberger JS, Koller WC. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:1693-1697.
44. Marder K, Mayeux R. The epidemiology of dementia in patients with Parkinson's disease. In: Napier TC, *et al* (eds.). *The Basal Forebrain*. New York: Plenum Press 1991.
45. Breteler MMB. Cognitive decline in the elderly (diss.). Rotterdam Erasmusuniversiteit 1993.
46. Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clinics* 1992; 10: 317-329.
47. Kondo K, Wantaba K. Lifestyles, risk factors, and inherited predispositions in Parkinson's disease. Preliminary report of a case control study. *Adv in Neurol* 1993; 60: 346-351.
48. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992; 42: 1328-1335.
49. Koller W, Vetere Overfield B, Gray C *et al*. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1218-1221.
50. Wechsler LS, Checkoway H, Franklin GM, Costa LG. A pilot study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1991; 12: 387-392.
51. Zayed J. Facteurs environnementaux dans l'etiologie de la maladie de Parkinson. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 286-291.
52. Sasco AJ, Paffenbarger RS Jr, Gendre I, Wing AL. The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 360-365.
53. Riggs JE. Cigarette smoking and Parkinson disease: the illusion of a neuroprotective effect. *Clin Neuropharmacology* 1992; 15: 88-99.
54. Calne DB. The free radical hypothesis in idiopathic parkinsonism: evidence against it. *Ann Neurol* 1992; 32:799-803.
55. Tanner CM, Langston JW. Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. *Neurology* 1990; 40 (Suppl 3): 17-31.
56. Water, HPA van de. Bouwen aan basisgezondheidszorg. Over wetenschappelijke en organisatorische grondslagen van collectieve preventie. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1989.
57. Farmer R, Miller D. Lecture notes on epidemiology and public health medicine. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1991; pp 110.
58. Downie RS, Fyfe C, Tannahill A. Health promotion. Models and values. Oxford: Oxford University Press, 1990: pp 50.
59. Last JM. A dictionary of epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1990: pp 105.
60. Vandenbroucke JP, Hofman A. Grondslagen der epidemiologie. Utrecht: Bunge, 1988.
61. Sturmans F. Epidemiologie. Theorie, methoden en toepassing. Nijmegen: Dekker en van de Vegt, 1982.
62. Bouter LM, Dongen MCJM van. Epidemiologisch onderzoek. Opzet en interpretatie. Utrecht: Bohn, Scheltema en Holkema, 1988.
63. Collette HJA, Verbeek ALM. Secundaire preventie, in het bijzonder het bevolkingsonderzoek. In: Maas PJ van der, Hofman A, Dekker E (red.). *Epidemiologie en gezondheidsbeleid*. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1989, pp 254-262.
64. Schaapveld K, Bergsma EW, Ginneken JKS van, Water HPA van de. Setting priorities in prevention. Leiden: TNO Institute for Preventive Health Care, 1990.
65. Hömberg V. Motor training in the therapy of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 6): S45-S46.
66. Stoessl AJ. Prevention and management of late stage complications in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 113-116.
67. WVC. Notitie Chronisch-ziekenbeleid. Tweede Kamer, vergaderjaar 1990-1991, 22025, nr. 1. Rijswijk: Ministerie van WVC, 1991.
68. Raad voor Gezondheidszorgonderzoek (RGO). Advies chronische aandoeningen: prioriteiten voor onderzoek. 's-Gravenhage: RGO, 1991.
69. NWO. Deelprogramma Strategisch Onderzoek. Onderdeel van het Programma Chronisch Zieken. Concept programmavoorstel. 's Gravenhage, NWO, juni 1994.
70. Landelijk Overleg ziekte van Parkinson (LOP). Toen het beven begon. Knelpuntennota met betrekking tot de ziekte van Parkinson. 's-Gravenhage: Prinses Beatrix Fonds, 1991.
71. Landelijk Overleg Ziekte van Parkinson (LOP). Jaarverslag 1993. LOP: Bunnik, 1994.

*Bijlage 1      Vragenlijst voor screening op de ziekte van Parkinson<sup>8</sup>*

- 1      Do your arms or legs ever shake?
- 2      During the day do your muscles ever feel stiff and aching apart from after exercise?
- 3      Do you find it difficult to get up out of your chair?
- 4      Do you shuffle when you walk?
- 5      Have you difficulty turning in bed?
- 6      Has your writing become smaller?
- 7      Do you find it difficult to open jars (other than new) or use a screwdriver or fasten the small buttons on your shirt or blouse?
- 8      Do you lose your balance when turning?

Een positief antwoord op twee of meer vragen duidt met een kans van ongeveer 90% op aanwezigheid van de ziekte van Parkinson.