

Op de koffie in Groningen



Universitair Medisch Centrum Groningen

# bij het onderzoeksteam van professor Teus van Laar

**Tweemaal per jaar gaat een delegatie van de Parkinson Vereniging op koffiebezoek bij een academisch centrum om informatie uit te wisselen over parkinsononderzoek. Zo waren we onlangs in Groningen. In het Punt voor Parkinson worden we ontvangen voor een intensieve vogelvlucht langs drie onderzoeklijnen: Ziektemechanismen en therapie op maat, innovatieve behandelingen en organisatie van parkinsonzorg.**

Een aantal gerenommeerde onderzoekers, jonge studenten en alles daartussen heeft ons bijgepraat over wat ze doen. Voor ons als bezoekers interessant om aan te horen maar ook om te mogen reageren. Voor de onderzoekers ook interessant omdat wij als 'gebruikers' van de uitkomsten ook een mening en ideeën hebben. Wij hebben nogmaals de toegevoegde waarde van patiëntonderzoekers toegelicht. Hieronder volgt een korte samenvatting van de presentaties die zijn gehouden:

## **Prof. Dr. Harrie Kampinga: Alpha-Synucleïne aanmaak en afbraak bij parkinson**

Eiwitstapeling speelt een belangrijke rol in het ontstaan van parkinson. Hoe werkt dit op cellulair niveau? Parkinson is een eiwitstapelingsziekte met prion-achtige eigenschappen. Er is sprake van klontering van eiwitten in de hersenen; deze klontering verspreidt zich volgens een patroon en dat leidt tot een toename van de verschijnselen. Hoe werkt het? Eiwitten krijgen hun functie door specifieke vouwing. Dit is cruciaal. Bij het ontstaan van parkinson speelt alpha-synucleïne een grote rol. Alpha-

synucleïne heeft geen mooie vouwing en heeft daardoor een sterke neiging tot klontering. Er ontstaan fibrillen, die worden opgeslagen in de zogenaamde Lewy bodies. Op celniveau ontstaat er een klontering die als een lawine toeneemt met uiteindelijk een toxisch effect op de cel. Op hersenniveau zien we net als bij een virus een prion-achtige verspreiding van deze klontering. Normaliter hebben al onze cellen een kwaliteitscontrolesysteem, dat ervoor zorgt dat de eiwitvouwing netjes plaatsvindt. Heat-shock proteïnes hebben een centrale rol hierin en herkennen mislukte vouwing van eiwitten. Naarmate we ouder worden functioneert dit systeem slechter. Als het controlesysteem niet meer functioneert, ontstaat er een lawine aan alfa-synucleïne-klontjes, die uiteindelijk celdood veroorzaken. Het onderzoek richt zich op de vraag: hoe kun je de start van de lawine van alfa-synucleïne-klontjes tegengaan? Ingrijpen tijdens het begin van de ziekte is cruciaal. Zodra de lawine gaat rollen, wordt het lastiger.

In een proef bij de ziekte van Huntington bleek dat twee eiwitten

(heat-shock proteïnes: DNAJB6) de klontering konden tegen gaan en het begin van ziekte kunnen uitstellen. Uit een zelfde soort proef blijkt dat ook alpha-synucleïne minder snel klontert als DNAJB6 aan de cel wordt toegevoegd. Het doel is nu om medicijnen te zoeken die de werking van DNAJB6 versterken. In potentie een prachtig onderzoek dat veel kan gaan betekenen.

## **Prof. Dr. Van IJendoorn: Ontstekingsprocessen in de darm**

Sven van IJendoorn vertelde over ontstekingsprocessen in de darm en de 'leaky gut (lekkende darm)'. Patiënten met ontstekingsziekten van de darm, zoals colitis ulcerosa, hebben een verhoogd risico op het krijgen van parkinson. De vraag is nu hoe die ontstekingsprocessen samenhangen met de samenstelling van darmflora en hoe deze het ontstaan en het transport van alpha-synucleïne beïnvloeden. Al jaren voordat parkinson ontstaat wordt alpha-synucleïne aangetroffen in de darmwand. Momenteel wordt gekeken of de darmen van mensen met parkinson inderdaad lekkage vertonen, en hoe vaak dit voorkomt. Van de patiënten die lekkage vertonen, zullen genetisch identieke minidarmpjes worden gemaakt, om buiten het lichaam te bestuderen.



## Sygrid van der Zee: uParc onderzoek

DUPARC staat voor The Dutch Parkinson Cohort. Er worden bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met parkinson (totaal 150) data verzameld. Op dit moment zijn er 103 deelnemers die alle metingen hebben gedaan, en de 150e deelnemer die alle testen heeft doorlopen wordt verwacht in 2020. Het unieke aan dit cohort is dat de deelnemers nog geen parkinsonmedicatie gebruiken.

Verzameld worden data uit speeksel en ontlastingmonsters, vragenlijsten over dieet en wat werkelijk gegeten is, neuropsychologisch onderzoek in UMCG (na 3 jaar herhaald), oogmetingen waarbij het netvlies worden opgemeten en klinisch onderzoek door een neuroloog. Het DUPARC-onderzoek heeft drie onderdelen: Darmflora, netvlies-onderzoek en cognitie.

**Darmflora:** Alpha-synucleïne-aggregatie lijkt al lang in de darmen aanwezig te zijn, lang voordat mensen klinische klachten krijgen van parkinson. Darmwandbiopsen van mensen met parkinson zullen

vergeleken worden met die van gezonde proefpersonen. Voor het onderzoek worden alleen proefpersonen uitgenodigd die verdacht worden van parkinson en nog geen parkinsonmedicatie gebruiken.

**Oogheelkunde:** Het oog is onderdeel van de hersenen en het enige zichtbare onderdeel. Dopamine speelt een rol in de signaaloverdracht van het netvlies en bevindt zich in één laag van het netvlies. Met OCT (oogscan) kunnen alle lagen van het netvlies nauwkeurig in kaart worden gebracht. De vraag is nu of OCT-metingen voorspellers kunnen zijn voor het ontstaan en beloop van de ziekte van Parkinson. De eerste resultaten laten een duidelijk verschil zien tussen het netvlies van mensen met parkinson en gezonde controles.

**Cognitie:** Proefpersonen worden vanaf het begin van de diagnose gevolgd met een interval van eerst 1 jaar en daarna 3 jaar. De eerste resultaten laten zien dat bij de eerste screening van cognitie veel patiënten al afwijkende bevindingen hebben op een aantal cognitieve testen. Een belangrijke neurotransmitter bij cognitie is acetylcholine. Dit acetylcholine is ook in het begin van de ziekte

al verlaagd, maar in zeer wisselende mate. Dit wordt gemeten met een nieuwe PET-tracer, het zogenaamde benzovesamicol. De vraag is nu hoe deze bevindingen zijn te koppelen aan de uitkomsten van cognitieve testen, en wat dit betekent voor de progressie van de ziekte.

## Kai Yu Ma: Genetica van de ziekte van Parkinson

Zo'n 5 tot 10 procent van de ziekte van Parkinson is erfelijk bepaald, door afwijkingen in 1 gen. Daarnaast spelen diverse genetische varianten een rol bij het ontstaan en de progressie van parkinson. Het bestuderen van deze erfelijke varianten helpt om de mechanismen van het ontstaan van parkinson te begrijpen. Hoe worden deze erfelijke varianten bestudeerd? In cellijnen worden met behulp van de nieuwe techniek CRISPR-Cas mutaties aangebracht in het DNA; mutaties die ook worden gevonden bij mensen met parkinson. Deze gemuteerde cellen worden vergeleken met 'gezonde' cellen; ook wordt gekeken naar overeenkomsten tussen cellen met verschillende mutaties om algemene eigenschap-



pen van parkinson te ontdekken. Naast het hierboven beschreven project, gaat Ma werken aan farmacogenetica. Hij wil kunnen voorspellen, op basis van genetica, hoe iedere persoon zal reageren op bepaalde medicatie. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de reactiepatronen op medicatie binnen het DUPARC-cohort en van de genetische varianten die betrokken zijn bij de effecten en bijwerkingen van medicatie.

### **Hanna Slomp:** **Rijgeschiktheid en parkinson**

In Groningen start een project om een objectieve rijgeschiktheidstest te ontwikkelen voor parkinsonpatiënten. Hierbij wordt een geavanceerde simulator gebruikt waar de patiënt in zit waarna verkeerssituaties worden nagebootst. De situaties zijn identiek aan de situaties die het CBR bevrageet. De aanleiding is helaas dat toch blijkt dat de behandelend arts vaak te positief is met het inschatten van de geschiktheid. Onderzoek laat zien dat 12 - 56% zakt voor het examen (Jacobs, Hart en Roos, 2017). Factoren als tijd van de dag en juiste afstelling van medicatie zijn hierbij heel belangrijk. Doel is om het veilig te houden op de weg en zo lang mogelijk mensen hun mobiliteit te laten behouden.

### **Robert Borgemeester:** **Geavanceerde behandeling: selectie en follow up**

Onderzoekers onderzochten diverse aspecten van continue apomorfine-toediening bij mensen met parkinson in een verpleeghuis in Groningen (Maartenshof). De leeftijd van deze patiënten was relatief hoog. Een kwart van de patiënten had daarbij cognitieve dysfunctie met PD dementie en tweederde had visuele hallucinaties. Apomorfine-infusie geeft geen toename van hallucinaties en gaf wel een duidelijk verbeterd motorisch functioneren. Apomorfine

bij patiënten met visuele hallucinaties laat zien dat over het algemeen geen verergering gevonden wordt en zelfs mogelijk vermindering van hallucinaties kan optreden. Het effect van apomorfine op visuele hallucinaties zal verder worden onderzocht in een placebo-gecontroleerde studie. Huidreacties komen veel voor, maar zijn bijna nooit een reden tot stoppen van de behandeling.

### **Remco Renken:** **Beeldvorming van visuele hallucinaties**

Deze onderzoeker liet zien hoe de hersenen van gezonde en mensen met de ziekte van Parkinson (met of zonder visuele hallucinaties) verschillend werken tijdens het herkennen van onduidelijke plaatjes. Niet alleen werkt de herkenning langzamer bij parkinson, maar ook zijn er minder gebieden actief. En bij patiënten met parkinson en visuele hallucinaties zijn er aanwijzingen dat door alpha-synucleïne-stapeling de normale beeldopbouw niet goed verloopt, waardoor mensen moeite krijgen de beelden goed te interpreteren. Tenslotte werden de eerste positieve resultaten getoond van een behandeling met rTMS (repetitieve magnetische stimulatie) bij ernstige hallucinaties in het kader van parkinson.

### **Elien Steendam:** **Ketenzorg**

Elien Steendam liet de resultaten zien van opname in een parkinsonrevalidatie-afdeling in Groningen, waarbij gevorderde patiënten met parkinson die niet meer zelfstandig thuis konden wonen, geïndiceerd werden voor deze opname. Eerst gedurende 6 weken, daarna waar mogelijk gerichte therapie thuis, op nog te verbeteren punten. Met deze aanpak blijkt een groot deel (83%!) van de onderzochte patiënten uiteindelijk niet naar het verpleeghuis te hoeven. Na 2 jaar bleek nog 65% van deze groep thuis te wonen.

De kwaliteit van leven in deze groep was aanzienlijk gunstiger dan in de wél in het verpleeghuis opgenomen groep. Daarnaast kon hiermee een forse kostenbesparing worden gerealiseerd. Kortom, voor Punt voor Parkinson geldt dat bij focus op kwaliteit de kosten omlaag gaan.

### **Clementine Stuijt:** **Medicatiereviews**

Bij Punt voor Parkinson wordt bij intake standaard een medicatiereview afgenomen. Er wordt beoordeeld op de volgende onderdelen: onder-/overbehandeling, effectiviteit, dosering, bijwerkingen, moeite met slikken en klinisch relevante geneesmiddelen. Bij 45 analyses werden 152 wijzigingen in de medicatie doorgevoerd. Dat is 3 wijzigingen per patiënt. Bij 2/3 van de gevallen was er ruimte voor verbetering. Het idee is dat periodiek kijken naar gebruikte medicatie zinnig is en resulteert in een betere levenskwaliteit. Inmiddels is er voor dit type reviews ook een vergoeding vanuit de zorgverzekeraar beschikbaar, mits de betreffende apothekers bij een Punt voor Parkinson zijn aangesloten.



## Conclusie

Conclusie van dit inspirerende bezoek is dat ook in Groningen uitgebreid onderzoek wordt gedaan ten bate van mensen met de ziekte van Parkinson. Dit alles onder leiding van de enthousiaste Prof. Teus van Laar. Hij voegde bij bijna elk onderzoek nog een paar zinnen toe met redenen waarom de verschillende onderzoeken zo belangrijk zijn.