

Ziekte van Parkinson: pathogenese, etiologie, symptomen, diagnostiek en beloop

Samenvatting. De ziekte van Parkinson is een langzaam progressieve neurodegeneratieve ziekte met karakteristieke bewegingssymptomen. Deze gaan vergezeld van of worden vaak zelfs voorafgegaan door symptomen die niet aan bewegen zijn gerelateerd. Neuropathologisch kenmerkt de ziekte zich door degeneratie van neuronen in specifieke regio's van de hersenen, waaronder de dopaminerge neuronen in de pars compacta van de substantia nigra. Op moleculair niveau dragen disfunctie van mitochondriën, oxidatieve stress, verstoorde afbraak van proteïnen en reactieve microglia bij aan de neurodegeneratie. Gevorderde leeftijd is een belangrijke risicofactor. Meer mannen dan vrouwen krijgen de ziekte. Tot de potentiële etiologische factoren behoren leefomgeving, leefstijl en genetische factoren. De diagnose wordt in eerste instantie gesteld aan de hand van het klinische beeld. Bij twijfel kunnen MRI en foto-emissie-computertomografie een bijdrage leveren aan het diagnostisch proces. Meestal overlijden de patiënten aan comorbiditeit. De ziekte heeft ook consequenties voor de functie van het orofaciale systeem.

Baat C de, Stiphout MAE van, Lobbezoo F, Dijk KD van, Berendse HW. Ziekte van Parkinson: pathogenese, etiologie, symptomen, diagnostiek en beloop

Ned Tijdschr Tandheelkd 2018; 125: 509-515

doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2018.10.18176>

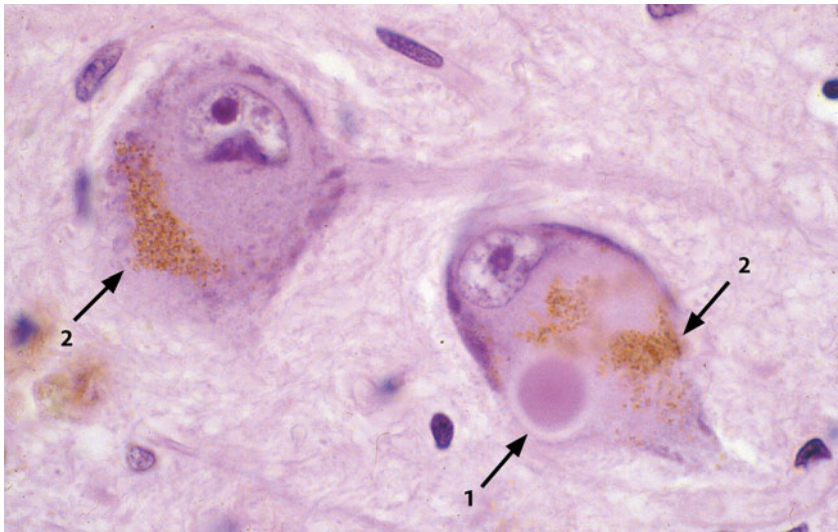
Inleiding

De ziekte van Parkinson werd voor het eerst beschreven door de Engelse arts James Parkinson (1755-1824). Het is een langzaam progressieve neurodegeneratieve ziekte die zich manifesteert met karakteristieke bewegingssymptomen. Deze bewegingssymptomen gaan vergezeld van of worden vaak zelfs voorafgegaan door symptomen die niet aan bewegen zijn gerelateerd (Wolters en Baumann, 2014; Kalia en Lang, 2015). Omdat de ziekte meestal optreedt na het vijftigste levensjaar wordt hij doorgaans gerekend tot de specifieke ouderdomsziekten. Bij iets minder dan 10% van alle patiënten worden echter al symptomen van de ziekte gezien voor de leeftijd van 40 jaar ('early-onset Parkinson's disease') (Schrag en Scott, 2006; Kalia en Lang, 2015). Onder 60-plussers is de prevalentie van de ziekte ongeveer 1% en onder 85-plussers kan dit oplopen tot 5% (De Lau en Breteler, 2006). Nederland telde in 2007 naar schatting tussen 33.000 en 61.000 inwoners met de ziekte (Bloem et al, 2010).

In dit artikel wordt informatie verstrekt over de pathogenese, de etiologie, de symptomen, de diagnostiek en het beloop van de ziekte van Parkinson. Een volgend, tweede artikel zal gaan over de behandelmogelijkheden van de diverse symptomen. In een derde en vierde artikel wordt specifiek ingegaan op de mondgezondheid van personen met de ziekte van Parkinson.

Pathogenese

Neuropathologisch kenmerkt de ziekte zich door degeneratie van neuronen in specifieke regio's van de hersenen, waaronder de dopaminerge neuronen in de pars compacta van de substantia nigra. De substantia nigra is een van de basale ganglia, een groep hersenstructuren die subcorticaal, rondom de thalamus zijn gelegen. Deze basale ganglia spelen een rol bij de neurale regulatie van de motoriek en het gedrag. Door degeneratie van de dopaminerge neuronen in de substantia nigra ontstaat een tekort aan



Afb. 1. Histologisch beeld van neuroncellen in de substantia nigra: 1. Lewy-lichaampje in neuroncel; 2. De bruine spikkels zijn neuromelanine.

de neurotransmitter dopamine. Het gevolg hiervan is dat complexe motorische activiteiten worden bemoeilijkt. Naast de degeneratie van neuroncellen in specifieke hersengebieden, worden intraneuronale ophopingen van proteïnen gevonden die Lewy-lichaampjes en Lewy-neuriëten worden genoemd. Een van de belangrijkste proteïnen die hierin wordt gevonden is alfa-synucleïne (afb. 1) (Kalia en Lang, 2015). Gedurende het beloop van de ziekte volgt de uitbreiding van de Lewy-lichaampjes en Lewy-neuriëten een min of meer vast patroon (Braak et al, 2003). Vroeg in de ziekte zijn lagere hersenstamkernen aangedaan, zoals de locus coeruleus, het olfactorische systeem en het perifere autonome zenuwstelsel. In latere stadia is er ook accumulatie van het proteïne alfa-synucleïne in de substantia nigra en uiteindelijk raakt ook de hersenschors aangedaan (Kalia en Lang, 2015).

Op moleculair niveau lijken een aantal mechanismen bij te dragen aan de neurodegeneratie: disfunctie van mitochondriën, oxidatieve stress, verstoorde afbraak van proteïnen en reactieve microglie (Schapira en Jenner, 2011).

Disfunctie van mitochondriën en oxidatieve stress

Een mitochondrion is een boon- of bolvormig celorganel waarin energiesynthese plaatsvindt. Hoe groter de energiebehoefte van een weefsel, des te groter is het aantal mitochondriën per cel. In cellen van de substantia nigra van overleden patiënten met de ziekte van Parkinson is gevonden dat de mitochondriën minder goed functioneerden. Deze disfunctie is gerelateerd aan overmatige oxidatieve stress en abnormale hoeveelheden ijzer in de hersenen. De rol van disfunctie van mitochondriën wordt ondersteund door bestudering van genetische vormen van de ziekte. Disfunctie van mitochondriën is ook aangetoond in cellen van skeletspieren, in trombocyten en in lymfoblasten (Schapira en Jenner, 2011).

Verstoorde afbraak van proteïnen

In cellen van de substantia nigra van overleden patiën-

ten met de ziekte van Parkinson is gevonden dat de activiteit van het proteasoom is gereduceerd. Het proteasoom is een systeem van enzymen die tot de proteasen behoren en dus proteïnen afbreken. De reductie van de activiteit van het proteasoom is voornamelijk niet waargenomen in andere hersencellen dan die van de substantia nigra. Onduidelijk is nog of dit verschijnsel een oorzaak of een gevolg is van de ziekte van Parkinson. Ook storingen in het proteasoom zijn gerelateerd aan genetische vormen van de ziekte van Parkinson. Verder is ontdekt dat Lewy-lichaampjes proteïnen bevatten die betrokken zijn bij autofagie. Dat wil zeggen dat ze

in de neuroncellen vacuolen vormen rond proteïnen en aminozuren en deze afbreken (Schapira en Jenner, 2011).

Reactieve microglie

Gliacellen in het zenuwstelsel hebben als taak de neuroncellen te verzorgen en te beschermen. Gemiddeld heeft elk neuron 10 gliacellen ter beschikking. De gliacellen verwijderen onder andere virussen en schimmels door fagocytose. Microglie is het proces van proliferatie en verplaatsing van gliacellen naar de plaats van schade in het zenuwstelsel met ontsteking als gevolg. In cellen van de substantia nigra van overleden patiënten met de ziekte van Parkinson is microglie aangetroffen die echter niet leidde tot bescherming, maar tot aantasting van de neuroncellen en daarom is aangeduid als reactieve microglie (Schapira en Jenner, 2011).

Etiologie

Uit een literatuuroverzicht is geconcludeerd dat eerder genoemde pathogenetische processen zijn gerelateerd aan veroudering op neuronaal niveau. Daarom wordt gevorderde leeftijd beschouwd als een belangrijke risicofactor voor de ziekte van Parkinson. Met die conclusie is echter nog niet de fundamentele vraag beantwoord welke specifieke factoren ervoor zorgen dat sommige ouderen de ziekte krijgen en veel anderen niet (Reeve et al, 2014).

Een ander opvallend demografisch gegeven is dat meer mannen dan vrouwen de ziekte hebben. In relatie tot de etiologische factor van gevorderde leeftijd is dat merkwaardig omdat vrouwen langer leven en dus ouder worden dan mannen. Gesuggereerd is dat het hormoon oestrogeen hier iets mee te maken heeft, maar het potentiële werkingsmechanisme is nog onbekend (Schapira en Jenner, 2011).

Trauma's van het hoofd en de hersenen en ontstekingen in dit gebied zouden predisponerende factoren kunnen zijn voor de ziekte van Parkinson (Goldman, 2014). Inmiddels is duidelijk geworden dat ontsteking geen pri-

maire oorzaak van de ziekte is, maar dat ontsteking wel is betrokken bij het proces van neurodegeneratie (Hirsch et al, 2012).

De overige potentiële etiologische factoren zijn te verdelen in 3 groepen: leefomgeving, leefstijl en genetische factoren (Schapira en Jenner, 2011).

Leefomgeving

Algemene factoren in de leefomgeving die een rol zouden kunnen spelen bij de etiologie van de ziekte van Parkinson zijn: wonen in een industriegebied, luchtverontreiniging, wonen op het platteland, drinken van bronwater en werken in de agrarische industrie. Structureel bewijs voor causale relaties is echter nog niet gevonden (Breckenridge et al, 2016). In een overzichtsartikel zijn alle (groepen van) (potentieel) toxische stoffen geïnventariseerd die in verband zijn gebracht met neurodegeneratie in de substantia nigra (tab. 1). Van de meeste is dit effect aangetoond met dierexperimenteel onderzoek (Goldman, 2014).

Leefstijl

Van sommige leefstijlfactoren is bekend dat ze een remmende invloed op het ontstaan van de ziekte hebben. Hoewel de uitgevoerde epidemiologische onderzoeken diverse beperkingen hebben, lijken roken en het gebruik van cafeïne het risico op het krijgen van de ziekte te verkleinen. Voor beide leefstijlfactoren geldt dat de mate van risicobe-

perking afhankelijk is van de genuttigde kwantiteit (Allam et al, 2004; Costa et al, 2010).

Daarnaast zijn er aanwijzingen voor een beschermend effect van voldoende en energieke lichaamsbeweging op jonge leeftijd en vooral ook van normale lichaamsbeweging op middelbare leeftijd (Ahlskog, 2011).

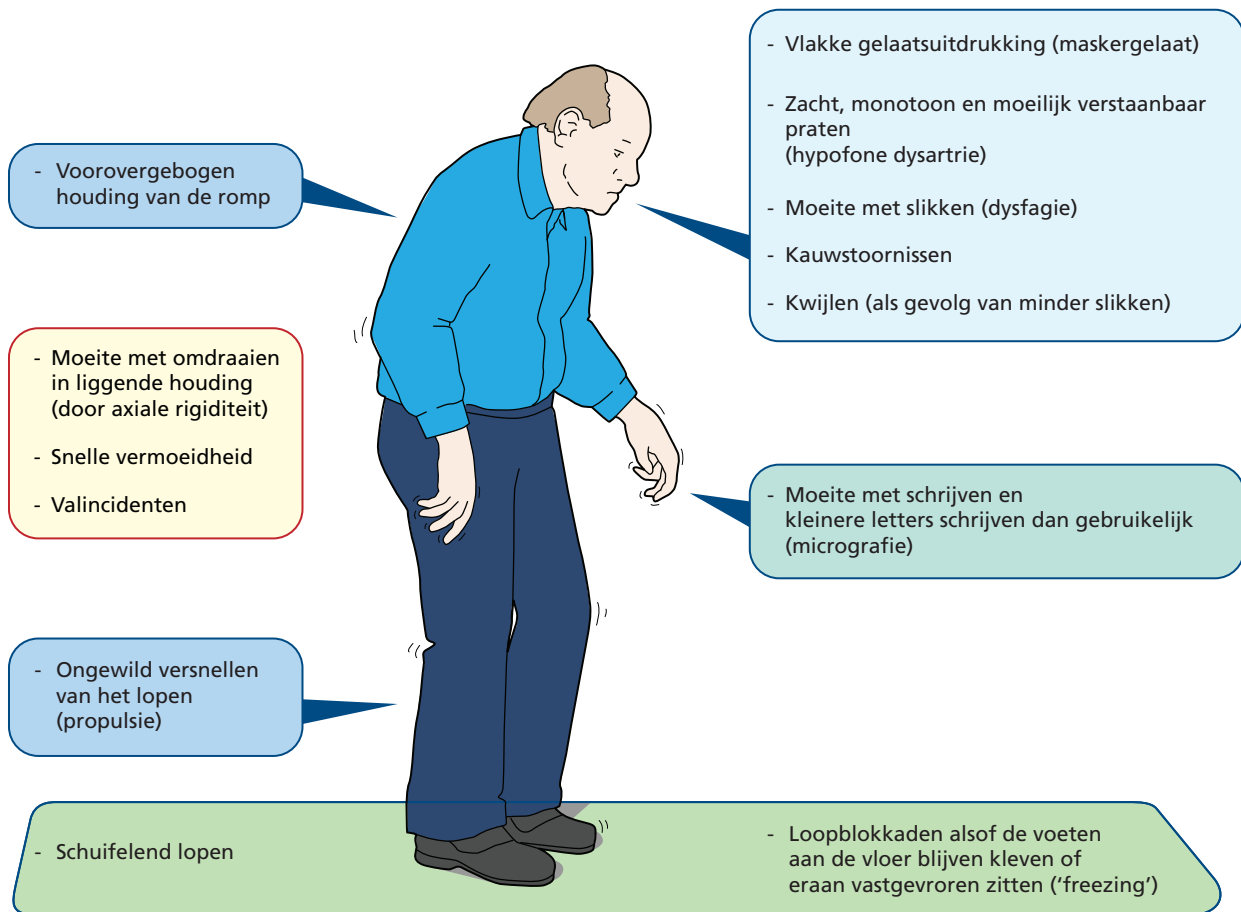
Een meta-analyse toonde aan dat gebruik van een calciumantagonist is geassocieerd met een ongeveer 30% kleinere kans op het ontstaan van de ziekte van Parkinson (Lang et al, 2015). Dit wordt ook beweerd over ontstekingsremmers en lipidensyntheseremmers, maar hierover bestaat minder zekerheid.

Genetische factoren

Sinds het einde van de vorige eeuw is bekend dat de ziekte van Parkinson een genetische etiologie kan hebben. Deze vormen van de ziekte ontstaan voornamelijk op een leeftijd jonger dan 40 jaar. Het onderzoek hiernaar kwam in een stroomversnelling en het aantal bekende etiologische mutaties neemt nog steeds toe. Daarnaast worden steeds meer genetische risicofactoren ontdekt die zijn geassocieerd met een iets grotere kans op het ontstaan van de ziekte van Parkinson, ook bij de vormen van de ziekte die op latere leeftijd ontstaan. Tot nu toe zijn diverse mutaties van de volgende genen in verband gebracht met de ziekte van Parkinson: ATP13A2, DJ-1, DNAJC6, EJP4G1, FBXO7, GBA, LRRK2, PARK2, PARK7, Parkin, PINK1, PLA2G6,

Groep	Subgroep	Stof
		1-Methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)
Polychloorbifenylen		
Insecticiden	Isoflavonderivaten	Rotenon
	Organische fosforverbindingen	Malathion
		Diazinon
	Organothiofosfaten	Methylparathion
	Pyrethroiden	Chloorpyrifos
Herbiciden	Quaternaire ammoniumverbindingen	Permethrin
		Paraquat
	Organische chloorverbindingen	Diquat
		Dieldrin
		Hexachloorhexaan
		2,4-Dichloorfenoxiazijnzuur
Fungiciden	Dithiocarbamaten	Mangaanethyleenbidithiocarbamaat (Maneb)
		Zinkethyleenbidithiocarbamaat (Zineb)
		Zinkdimethylbidithiocarbamaat (Ziram)
Oplosmiddelen		Trichlooretheen
		Tetrachlooretheen
		Tetrachloormethaan
		1-Trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline (TaClo)
Metalen		IJzer
		Lood
		Mangaan
		Kwik

Tabel 1. (Potentieel) toxische stoffen, verdeeld in groepen en subgroepen, die in verband zijn gebracht met neurodegeneratie in de substantia nigra (Goldman, 2014).



Afb. 2. Gevolgen van de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson.

RAB39B, SMPD1, SNCA, SYNJ1, VPS35. Alleen mutaties van de genen GBA, LRRK2, SNCA en VPS35 zijn geassocieerd met een autosomaal dominante vorm van de ziekte, terwijl de mutaties van de overige genen zijn betrokken bij een autosomaal recessieve vorm (Singleton et al, 2013; Bonifati, 2014; Spatola en Wider, 2014; Wilson et al, 2014).

Symptomen

De ziekte van Parkinson manifesteert zich met karakteristieke bewegings- of motorische symptomen die vergezeld gaan van of soms al worden voorafgegaan door een breed scala aan symptomen die niet aan het bewegen zijn gerelateerd, de niet-motorische stoornissen.

Motorische symptomen

Tot de motorische symptomen behoren hypokinesie (verminderde beweeglijkheid), bradykinesie (vertraagde bewegingen), rigiditeit (stijfheid) en tremor (beven) in rust. Daarnaast is er sprake van een gestoorde balans, vooral in de late fase van de ziekte. Voornamelijk jonge patiënten kunnen hinder ondervinden van (soms pijnlijke) verkramptingen van de spieren (dystonie), vooral in de onderbenen. Afbeelding 2 geeft een overzicht van de gevolgen van de motorische symptomen.

Bij lichamelijk onderzoek kan men bij passieve bewegingen van een gewricht schoksgewijze weerstand vaststellen (tandradfenomeen). Dit verschijnsel berust op een combinatie van tremor en rigiditeit.

Met uitzondering van de gestoorde balans, zijn alle motorische symptomen terug te voeren op het verlies van dopaminerge neuronen in de substantia nigra, waardoor adequate neurale aansturing van de spieren niet meer mogelijk is (Wolters en Baumann, 2014).

Er is een grote variatie in de aard en ernst van de symptomen binnen de patiëntenpopulatie. Bij sommigen staan bijvoorbeeld bradykinesie en rigiditeit op de voorgrond en bij anderen tremor in rust. In de eerste groep is doorgaans de progressie van de ziekte sneller dan in de tweede groep. Op individueel niveau worden met de progressie van de ziekte de motorische symptomen heftiger en steeds meer invaliderend (Xia en Mao, 2012).

De ernst van de motorische symptomen kan worden vastgesteld met behulp van deel III van de Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS).

Niet-motorische stoornissen

Behalve met karakteristieke motorische symptomen manifesteert de ziekte van Parkinson zich in het verloop van de ziekte, of zelfs al voorafgaand aan de diagnose, met symptomen die niet aan bewegen zijn gerelateerd (Chaudhuri et al, 2006; Rana et al, 2015). Deze niet-motorische stoornissen omvatten een breed scala dat is weergegeven in tabel 2. Ook van de niet-motorische stoornissen neemt de intensiteit doorgaans toe met het vorderen van de ziekte. Gelukkig krijgt niet iedere patiënt alle in tabel 2 vermelde

stoornissen. Ook in dit opzicht is er een grote heterogeniteit in de presentatie en het beloop van de ziekte.

Niet-motorische stoornissen komen erg veel voor. In een Italiaans onderzoek rapporteerde bijvoorbeeld bijna 100% van een groep van 1.072 mensen met de ziekte van Parkinson niet-motorische stoornissen. Het aantal niet-motorische stoornissen varieerde van 0 tot 32 met een gemiddelde van bijna 8. De frequentie van het aantal stoornissen per patiënt was groter bij langere duur en bij toegenomen ernst van de ziekte (Barone et al, 2009).

Diagnostiek

De diagnose wordt in eerste instantie gesteld aan de hand van het klinische beeld. Bij twijfel kan de uitkomst van een MRI van de hersenen een bijdrage aan het diagnostisch proces leveren (Mahlknecht et al, 2010). Ook kan computertomografie na injectie van een radioactief gelabelde stof die zich bindt aan het transportproteïne van dopamine behulpzaam zijn. Deze methode staat bekend als 'dopamine transporter single-photon emission computed tomography' (DAT-SPECT) en daarmee is het mogelijk het presynaptisch tekort aan dopamine in de basale ganglia aan te tonen (Ba en Martin, 2015). Zekerheid kan alleen post mortem worden verkregen door neuropathologisch onderzoek, waarbij de degeneratie van de dopaminerge neuronen en de aanwezigheid van Lewy-lichaampjes kan worden aangetoond. Een goede reactie op de ingestelde farmacologische behandeling is een belangrijke aanwijzing voor de juistheid van de klinische diagnose.

Voor klinische diagnostiek zijn recent nieuwe criteria gelanceerd die worden aangeduid als de International Parkinson and Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease (MDS-PD-criteria) (Postuma et al, 2015).

Beloop

Het beloop en de progressie van de ziekte kunnen worden gevolgd met de Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) en met de criteria volgens Hoehn en Yahr (Hoehn en Yahr, 1967; Goetz et al, 2008).

De volledige MDS-UPDRS bestaat uit 4 delen, wordt voornamelijk gebruikt voor onderzoeksdoeleinden en is vertaald in het Nederlands (International Parkinson and Movement Disorder Society, 2017). De 4 delen zijn:

- I. niet-motorische ervaringen in het dagelijks leven;
- II. motorische ervaringen in het dagelijks leven;
- III. motorisch onderzoek;
- IV. motorische complicaties.

Oorspronkelijk onderscheidt de Hoehn en Yahr-schaal 5 opeenvolgende stadia van de ziekte (tab. 3). Later is door een team van deskundigen een modificatie voorgesteld (tab. 3) (Goetz et al, 2004). Nu, 14 jaar later, is echter nog amper onderzocht of de modificatie een verbetering betekent en wat de precieze waarde van de Hoehn en Yahr-schaal is (Martinez-Martin et al, 2018).

De ziekte van Parkinson op zich is geen doodsoor-

Stoornissen autonome functies
Orthostatische hypotensie
Gastro-intestinale stoornissen (onder andere obstipatie)
Mictiestoornissen
Seksuele disfunctie (onder andere erectiestoornis)
Overmatig transpireren
Slaapstoornissen
Slapeloosheid
Gefragmenteerde slaap
REM-slaapgedragsstoornis
Non-REM parasomnieën
Rusteloze benensyndroom/periodieke bewegingen tijdens de slaap
Overmatige slaperigheid overdag
Sensorische stoornissen
Pijn/paresthesieën
Stoornissen reukvermogen
Visusstoornissen
Neuropsychiatrische stoornissen
Depressie
Angst/paniekaanvallen
Impulsbeheersingsstoornissen
Apathie
Hallucinaties, wanen
Cognitieve stoornissen
Geringe cognitieve stoornis ('mild cognitive impairment'; MCI)
Dementie
Overige stoornissen
Moeheid
Gewichtsverlies
Diplopie (dubbelzien)
Seborroïsch eczeem

Tabel 2. Overzicht van de niet-motorische stoornissen bij de ziekte van Parkinson (naar: Berendse, 2015).

zaak. Meestal overlijden de patiënten aan comorbiditeit. Een systematisch literatuuronderzoek en een meta-analyse in 2014 hebben laten zien dat de overlevingskans met de ziekte elk jaar afnam met ongeveer 5%. Hogere leeftijd op het moment van de diagnose en dementie waren ongunstig beïnvloedende factoren (Macleod et al, 2014). Gedurende 38 jaar werd in Oostenrijk een groep patiënten met de ziekte van Parkinson gevolgd. Hun sterfteratio ten opzichte van leeftijdgenoten in de doorsneebevolking ('standardised mortality ratio') was 2. Pneumonie, cerebrovasculair accident en cardiovasculaire ziekte waren de belangrijkste doodsoorzaken. Na correctie voor leeftijd op het moment van de diagnose bleken mannelijk geslacht, loopproblemen, afwezigheid van rusttremor en bilaterale symptomen, ook allemaal op het moment van de diagnose, de belangrijkste relatieve risicofactoren (Pinter et al, 2015). In Nederland werd een groep patiënten met de ziekte van Parkinson gemiddeld ruim 4 jaar gevolgd. Bijna 12% was na deze periode overleden. Onafhankelijke voor-

Stadium	Oorspronkelijk	Gemodificeerd
1	Unilaterale motorische symptomen met minimale of geen functiebeperkingen	Alleen unilaterale motorische symptomen
1.5		Unilaterale en axiale motorische symptomen
2	Bilaterale of axiale motorische symptomen zonder lichaamsinstabiliteit/onbalans	Bilaterale motorische symptomen zonder lichaamsinstabiliteit/onbalans
2.5		Geringe bilaterale motorische symptomen met intacte reflexen op onverwachte wijziging van de lichaamshouding
3	Bilaterale motorische symptomen: geringe tot matige functiebeperkingen met lichaamsinstabiliteit/onbalans; fysiek zelfstandig	Geringe tot matige bilaterale motorische symptomen; geringe lichaamsinstabiliteit/onbalans; fysiek zelfstandig
4	Ernstige functiebeperkingen; zelfstandig lopen en staan lukt nog	Ernstige functiebeperkingen; zelfstandig lopen en staan lukt nog
5	Zorgafhankelijk; aan bed of rolstoel gebonden als geen hulp wordt geboden	Zorgafhankelijk; aan bed of rolstoel gebonden als geen hulp wordt geboden

Tabel 3. Oorspronkelijke en gemodificeerde Hoehn en Yahr-schaal (Hoehn en Yahr, 1967; Goetz et al, 2004).

spellende factoren aan het begin van het onderzoek bleken hogere leeftijd, mannelijk geslacht, cognitieve beperkingen, ernstigere lichaamsinstabiliteit/onbalans, ernstigere loopproblemen en psychotische symptomen (De Lau et al, 2014).

Slotbeschouwing in relatie tot het orofaciale systeem

Motorische symptomen van de ziekte van Parkinson kunnen ook optreden in het orofaciale systeem. In het voorgaande zijn al genoemd dysfagie, dysartrie, kauwstoornissen, kwijlen en maskergelaat, maar ook het temporomandibulaire gewricht kan beperkingen ondervinden. Beperkingen van het temporomandibulaire gewricht kunnen zich uiten als orofaciale dyskinesie, oromandibulaire dystonie en de al genoemde kauwstoornissen (Lobbezoo en Naeije, 2007).

Verder kunnen functiebeperkingen van de armen, de handen en de vingers de dagelijkse mondverzorging bemmeren of beperken (Vanbellingen et al, 2011). Dit kan verregaande gevolgen hebben voor de mondgezondheid. Bovendien zijn mensen met de ziekte van Parkinson door allerlei omstandigheden die samenhangen met de ziekte wellicht eerder geneigd een periodiek mondonderzoek of een behandeling bij een tandarts of een mondhygiënist uit te stellen of te vermijden. Redenen genoeg voor mondzorgverleners om patiënten met de ziekte van Parkinson niet uit het oog te verliezen, maar juist extra aandacht te geven.

Literatuur

- * Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011; 77: 288-294.
- * Allam ME, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord* 2004; 19: 614-621.
- * Ba F, Martin WRW. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 87-94.
- * Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multi-

center assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-1649.

- * Berendse HW. Behandeling van niet-motorische stoornissen bij de ziekte van Parkinson. In: Nederlandse Vereniging voor Neurologie, syllabus Biemond cursus bewegingsstoornissen, 2015.
- * Bloem BR, Laar T van, Keus SHJ, et al. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010.
- * Bonifati V. Genetics of Parkinson's disease - state of the art, 2013. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20 (Suppl. 1): S23-S28.
- * Braak H, Del Tredici K, Rüb U, Vos RAI de, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- * Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL Jr, Mandel JS. Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: e0151841.
- * Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-245.
- * Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 (Suppl. 1): S221-S238.
- * Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19: 1020-1028.
- * Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23: 2129-2170.
- * Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 141-164.
- * Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 (Suppl. 1): S210-S212.
- * Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
- * International Parkinson and Movement Disorder Society. MDS-UPDRS Dutch official translation. Milwaukee: MDS, 2017.

- * Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386: 896-912.
- * Lang Y, Gong D, Fan Y. Calcium channel blocker use and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 559-566.
- * Lau LML de, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525-535.
- * Lau LML de, Verbaan D, Marinus J, Hilten JJ van. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 613-616.
- * Lobbezoo F, Naeije M. Dental implications of some common movement disorders: A concise review. *Arch Oral Biol* 2007; 39: 395-398.
- * Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1615-1622.
- * Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Dis* 2010; 7: 300-318.
- * Martinez-Martin P, Skorvanek M, Rojo-Abuin JM, et al. Validation study of the Hoehn and Yahr Scale included in the MDS-UPDRS. *Mov Disord* 2018; 33: 651-652.
- * Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, et al. Mortality in Parkinson's disease: A 38-year follow-up study. *Mov Disord* 2015; 30: 266-269.
- * Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591-1601.
- * Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasan S. Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 549-562.
- * Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev* 2014; 14: 19-30.
- * Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1049-1055.
- * Schrag A, Scott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5: 355-363.
- * Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013; 28: 14-23.
- * Spatola M, Wider C. Genetics of Parkinson's disease: the yield. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20 (Suppl. 1): S35-S38.
- * Vanbellingen T, Kersten B, Bellion M, et al. Impaired finger dexterity in Parkinson's disease is associated with praxis function. *Brain Cogn* 2011; 77: 48-52.
- * Wilson GR, Sim JCH, McLean C, et al. Mutations in RAB39B cause x-linked intellectual disability and early-onset Parkinson disease with α -synuclein pathology. *Am J Hum Genet* 2014; 95: 729-735.
- * Wolters EC, Baumann C. Parkinson disease and other movement disorders. Motor behavioural disorders and behavioural motor disorders. Amsterdam: VU University Press, 2014.
- * Xia R, Mao Z-H. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2012; 28: 39-48.

Summary

Parkinson's disease: pathogenesis, aetiology, symptoms, diagnostics, and its course

Parkinson's disease is a slowly progressive neurodegenerative disorder characterised by motor symptoms, which are accompanied or often even preceded by non-motor symptoms. Pathologically, the disease is characterised by neural degeneration in specific brain regions, including the dopaminergic neurons of the pars compacta of the substantia nigra. At the molecular level, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, altered protein handling, and reactive microgliosis contribute to the neural degeneration. Advanced age is a significant risk factor. Men are more often affected by the disease than women. Environmental, life-style and genetic factors are potential aetiological factors. The disease is primarily diagnosed on the basis of clinical features. In clinically uncertain cases, magnetic resonance imaging and dopamine transporter single-photon emission computer tomography can provide additional information. Patients usually die due to comorbidity. Parkinson's disease has also several negative influences on the orofacial system.

Bron

C. de Baat^{1,2,3}, M.A.E. van Stiphout¹, F. Lobbezoo^{1,4}, K.D. van Dijk⁵, H.W. Berendse⁵

Uit ¹de Stichting Mondzorg en Parkinson in Oegstgeest, ²Fresh Unieke Mondzorg in Woerden, ³de vakgroep Orale Functieer van het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen, ⁴de afdeling Orale Kinesiologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) en uit ⁵de afdeling Neurologie van het VU medisch centrum in Amsterdam

Datum van acceptatie: 26 juli 2018

Adres: em. prof. dr. C. de Baat, Oudelandseweg 78, 2981 BV Ridderkerk
debaat_cees@hotmail.com

Dankwoord

De auteurs bedanken mevrouw dr. W.D.J. van de Berg, neurowetenschaper aan het VUmc voor het beschikbaar stellen van afbeelding 1.