

VU Research Portal

Verstilde beweging in beroering; perspectieven voor de ziekte van Parkinson

Wolters, E.Ch.

2001

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Wolters, E. C. (2001). *Verstilde beweging in beroering; perspectieven voor de ziekte van Parkinson*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Dr. E.Ch. Wolters

Verstilde beweging in beroering: perspectieven voor de ziekte van Parkinson

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar neurologische bewegingsstoornissen aan de faculteit der geneeskunde van de Vrije Universiteit op 6 augustus 2001.

Mijnheer de Rector, geachte toehoorders,

We leven in een tijd die door snelheid en efficiëntie wordt beheerst. Alles moet sneller en beter, kan sneller en beter en gaat sneller en beter. Niet alleen in de sport worden voortdurend nieuwe records bereikt, ook in het alledaagse leven is de laatste jaren het tempo van leven door communicatieve ontwikkelingen, betere transportfaciliteiten en snellere omgangsvormen, fors in omvang toegenomen. Met alle gevolgen van dien: stress, r.s.i., arbeidsongeschiktheid, burn-out, drugsgebruik en psychische stoornissen. Meer en meer komen we dan ook tot de overtuiging dat onze kwaliteit van leven door deze versnelling eerder in omvang afneemt dan toeneemt. We raken er van doordrongen dat de zucht naar behoeftebevrediging zich veel sneller ontwikkeld heeft dan de behoefte zelf. Daarom worden steeds vaker vertragingen ingebouwd. Maximumsnelheden worden gehanteerd om de files te beteugelen en er komen stoplichten en verkeersdrempels in plaats van extra rijstroken. In het sociaal-maatschappelijke verkeer ontwikkelden zich onthaastings periodes en bezinningsweekeinden op de hei. De versnelling wordt er bewust uitgehaald. De efficiëntie van de rust wordt weer ontdekt. Vertraging is niet alleen functioneel, het geeft ons ook oog voor andere aspecten zoals een betere beeldbewustwording. Wat is voetbal tegenwoordig zonder vertragingen, slowmotion waarin de subtiliteit van een pass, doelpunt of tackle eerst duidelijk naar voren komt. We worden gedwongen details te zien die ons anders ontgaan zouden zijn. Vertraging opent de weg naar geheel nieuwe perspectieven.

Waarom sta ik hier zo lang bij stil. Een van de belangrijkste en zeker een van de meest kenmerkende verschijnselen van de ziekte van Parkinson is de bradykinesie: de vertraagde, verstilde beweging. Hier is de vertraging niet functioneel en niet een vrijwillig of opzettelijk gemanipuleerde snelheid, maar onvrijwillig opgelegd. Hoewel in de volksmond de ziekte van Parkinson nog steeds gekend wordt als de in 1814 voor het eerst in de medische journaals vastgelegde 'paralysis agitans' (trillende verlamming), is het juist die verlamrende vertraging die de patienten zo teistert. Vooral in deze tijd waarin alles zo snel moet gaan, lijkt er nauwelijks een grotere handicap mogelijk. Vooral omdat van de omgeving geduld wordt geëist, en dat is iets wat we niet meer op kunnen brengen, tenzij we er vrijwillig en bewust de tijd voor nemen en er voor gaan zitten. Graag grijp ik dit moment dan ook aan om iets dieper op deze ziekte in te gaan, een ziekte die de laatste tijd meer en meer aandacht krijgt omdat er voortdurend op de televisie en in de kranten gesuggereerd wordt dat er op afzienbare termijn interventies ontwikkeld en beschikbaar zijn of zullen komen waardoor deze ziekte uitgebannen zou kunnen worden.

De ziekte van Parkinson

Het probleem van de ziekte van Parkinson is dat de afstemming in tijd en volgorde van de verschillende fragmenten waarin een beweging uiteenvalt niet meer vloeiend verloopt. Hieronder hebben vooral de spontane bewegingen, bewegingen die we automatisch verrichten, zonder hierbij na te hoeven denken, te lijden. Patiënten klagen over traagheid (bradykinesie), bewegingsarmoede (hypokinesie), problemen met het opstarten en veranderen van bewegingen (hesitatie), stijfheid (rigiditeit) en onhandigheid naast een geestelijke en lichamelijke moeheid. Daarnaast klaagt zo'n 60% over trillingen in de ledematen (tremor), vooral in rust. Door de traagheid en bewegingsarmoede blijft de lichaamstaal achter en verdwijnt de psychomotoriek. Er ontwikkelt zich een maskerachtig gelaat: hierdoor niet langer meer de spiegel van de gemoedstoestand. Patiënten lijken zich ongeïnteresseerd te onttrekken aan het sociale leven, terwijl zich achter dit masker toch een normaal gevoelsleven afspeelt. Treden de

motorische verschijnselen in eerste instantie over één lichaamshelft op, na verloop van tijd manifesteren zij zich ook over de andere zijde. Ze nemen in de loop van de tijd in omvang toe en er ontwikkelt zich op den duur een toenemende instabiliteit met valneiging, waardoor de actieradius beperkt wordt. Zo worden de patiënten langzaamaan meer en meer afhankelijk van hun omgeving.

De hierboven geschetste symptomen worden veroorzaakt door een abnormale degeneratie van dopamine producerende cellen in de hersenstam, waardoor er een tekort aan dopamine ontstaat, een neurotransmitter die vooral het extrapyramidale circuit in de hersenen aanstuurt. Dit extrapyramidale circuit is verantwoordelijk voor het tot stand komen van ons gedrag: niet alleen het puur motorische gedrag, ook het meer complexe, cognitieve, gedrag en het sociale (emotionele en motivationele) gedrag. Genoemd circuit bestaat uit zenuwcellen die de hersenschors (de cortex) met de basale ganglia verbinden en vandaaruit via de thalamus (het relaisstation in de hersenen) weer informatie naar de cortex terugvervoeren. Dopamine moduleert de activiteit binnen dit circuit, zowel op corticaal niveau als op het niveau van de basale ganglia, na door de uitlopers van de dopamine producerende cellen ter plaatse afgeleverd te zijn. In de cortex is het dopamine nodig voor een optimale inbreng van alle zintuiglijke prikkels binnen het extrapyramidale circuit en speelt dus een rol in het tot stand komen van het reactieve gedrag. In de basale ganglia reguleert het met name het spontane gedrag; een tekort aan dopamine veroorzaakt hier een ontremming van de output-neuronen waardoor een inadequate feedback naar de cortex ontstaat, op een gegeven moment uitmondend in gedragsstoornissen.

Over het algemeen blijft de degeneratie van de dopamine producerende cellen in de hersenstam beperkt tot de substantia nigra, projecterend naar de basale ganglia. Hierdoor wordt aanvankelijk het spontane motorische gedrag en later ook het spontane meer cognitieve en sociale gedrag belemmerd waarbij dan initiatiefverlies en apathie optreedt. Patiënten kunnen in principe alles doen, maar zullen het niet meer spontaan uit

zichzelf doen. Dit verlies van spontane bewegingen kan dan nog grotendeels gecompenseerd worden door het nog intacte reactief gedrag (gevolg gevend aan stimuli uit de omgeving). Desgevraagd bewegen zij armen en benen vrijwel ongestoord. Patiënten zullen daarom beter functioneren wanneer hen prikkels vanuit de omgeving zoals een walkman met geluidprikkels, of strepen op de vloer als visuele stimuli, worden aangeboden. Afhankelijk van de uitgebreidheid van het dopaminerge verval in de hersenstam - meestal bij zo'n 20% van de patiënten - kan ook het reactieve gedrag verstoord raken, namelijk wanneer de dopaminerge cellen die naar de cortex projecteren, naast de substantia nigra in het ventrale tegmentum gelegen, eveneens in dit proces betrokken raken. Deze patiënten zullen naast de nu meer op de voorgrond tredende, immers niet meer reactief te compenseren, motorische gedragsstoornissen ook last kunnen krijgen van een psychomotore retardatie met executieve functiestoornissen en reactieve depressiviteit.

Alsof dit perspectief nog niet somber genoeg is treedt, bij de ene patiënt meer dan bij de andere, ook een degeneratie van andere neurotransmitter-systemen in de hersenen op: het (nor)adrenerge, het serotinerge en het cholinerge systeem. Hierdoor kunnen zich functiestoornissen van het vegetatieve zenuwstelsel ontwikkelen zoals orthostatistische duizeligheid, zweetaanvallen, mictie- en potentiëstoornissen en obstipatie, als ook slaapstoornissen, stemmings-stoornissen en cognitieve functiestoornissen. Gevoegd bij het feit dat tijdens normale veroudering ook al een afname van de activiteit van deze transmitters optreedt, kan cumulatie van een en ander, vooral bij de patiënten met een combinatie van spontane en reactieve gedragsstoornissen, op den duur leiden tot dementie en tot psychische gedragsstoornissen. Laatstgenoemde stoornissen, zoals wanen en hallucinaties, zullen ontstaan wanneer de perceptie van zintuiglijke stimuli niet meer in een juiste verhouding staat tot de oorspronkelijke zintuiglijke prikkel.

Het complex van de hier genoemde ziekteverschijnselen staat bekend als parkinsonisme. Soms is dit een gevolg van een bekende oorzaak: een

genetische afwijking, trauma, infectie, intoxicatie of van een functiestoornis anderszins van het dopaminerge systeem of de basale ganglia. Zo treden deze symptomen bijvoorbeeld op als consequentie van het toedienen van antipsychotica, waarbij door een antagonistisch effect van deze geneesmiddelen op de postsynaptische dopamine receptoren, deze geen interactie meer met dopamine kunnen aangaan. Meestal is er echter sprake van een idiopathisch (onbegrepen) parkinsonisme. Hieraan kan een ziekte van Parkinson ten grondslag liggen (hetgeen in zo'n 75% het geval is), maar ook een multipole systeem atrofie (MSA), progressieve nucleaire verlamming (PSP), corticobasale degeneratie, frontotemporale dementie met parkinsonisme of andere ziekte. Ook de vaker dan gedacht voorkomende dementie met Lewy lichaampjes (DLL) gaat gepaard met parkinsonistische verschijnselen. Aangezien deze andere ziektebeelden doorgaans niet zo goed reageren op compensatie van het dopamine tekort (omdat hier veelal ook de expressie van de dopamine receptoren verminderd is waardoor interactie met dopamine verhinderd wordt), en aangezien zij zich doorgaans ook anders ontwikkelen, lijkt het zinnig in de dagelijkse praktijk parkinsonisme verder te differentiëren. Ik beperk mij nu tot parkinsonisme veroorzaakt door de idiopathische ziekte van Parkinson.

De diagnostiek van de ziekte van Parkinson

diagnostiek

Tot voor kort was men bij het stellen van de diagnose van de ziekte van Parkinson aangewezen op het typische klachtenpatroon en de typische bevindingen bij onderzoek, waarbij dan vooral een positieve response op geneesmiddelen die het dopamine tekort in de hersenen aanvullen, meer zekerheid gaf. Echte zekerheid werd eigenlijk pas verkregen bij patholoog-anatomisch onderzoek na overlijden, waar dan een forse degeneratie van de dopamine producerende zenuwcellen in de hersenstam gevonden wordt met de kenmerkende lichaampjes van Lewy als gecondenseerde, ter plaatse neergeslagen, stijf van de α -synucleïne staande, afvalproducten. Dat ook die zekerheid een schijnzekerheid is, wil ik hier

niet verder toelichten.

Uitgebreid biochemisch onderzoek in de lichaamsvloeistoffen van patiënten lijdende aan de ziekte van Parkinson, met name in bloed en liquor cerebrospinalis, heeft, hoe ingenieus ook, ons niet veel verder gebracht. Recentelijk promoveerde bij ons collega Michael Kuiper op zijn gecompileerde werk dat hij, in nauwe samenwerking met het klinisch chemisch laboratorium, in deze verricht heeft. Hij moest hier uit concluderen dat, alhoewel meerdere onderzoeken verschillen lieten zien tussen de waarden bij controles en Parkinson patiënten, geen van deze bepalingen als een biologische marker voor deze ziekte was te gebruiken (1).

Sedert de laatste jaren is echter met behulp van radioliganden, toegepast met PET- en SPECT-technieken, groeiend inzicht verkregen in de dopamine stofwisseling alsook in de integriteit van het pre- en postsynaptische dopaminerge systeem in de hersenen. In nauwe samenwerking met collega Jan Booij vonden wij, en dan denk ik voornamelijk ook aan de collega's Jeroen Vermeulen, Gerrit Tissingh en Ania Winogrodzka, dat de degeneratie van het dopaminerge systeem niet alleen met PET onderzoek maar ook middels SPECT onderzoek betrouwbaar vast te leggen is. Eerst in de MPTP-gelaedeerde Rhesus apen (*Macaca mulatta*) (2), later in patiënten met de ziekte van Parkinson, maakten wij hierbij gebruik van het radioligand β -CIT, een cocaine analogon dat zich specifiek hecht aan de presynaptische transporter-eiwitten van dopamine (3,4). Doordat het, bij Parkinson patiënten in het prille begin van de ziekte aangetoonde, verlies van de [^{123}I]CIT bindingscapaciteit bij het SPECT onderzoek aanzienlijk groter bleek te zijn dan dat van [^{18}F]dopa bij PET onderzoek (5), leek dit onderzoek bij uitstek geschikt om een, eventueel aan de eerste ziekteverschijnselen voorafgaand, preklinisch dopaminerg verval (zoals reeds aannemelijk gemaakt met PET onderzoek) aan te tonen. Dit bleek inderdaad mogelijk (6). Doordat wij met β -CIT ook de progressie van de ziekte van Parkinson in het eerste stadium van de ziekte in kaart konden brengen als een

jaarlijks verlies van 7-9% van de specifieke bindingscapaciteit (7) (normaal gesproken is er een verlies van ongeveer 10% per 10 jaar), waren we bovendien in staat de duur van het preklinische proces te berekenen op ongeveer 4-6 jaar, een periode overeenkomend met de bij eerder postmortaal onderzoek berekende periode. Uitgaande van deze gegevens konden wij, aannemend dat er sprake is van een lineair beloop, daarnaast een schatting maken van het aantal patiënten, nodig om in een dubbelblind onderzoek een eventueel protectief effect aan te tonen, gebruik makend van deze modaliteit. Om een effect van 50% neuroprotectie (dus een afname van 50% van het voor deze ziekte normale progressieve verlies aan bindingscapaciteit) over 2 jaar aan te tonen zouden 78 deelnemers in iedere arm de studie moeten voltooien (7).

vroegdiagnostiek

Inmiddels hebben wij, en ik wil hierbij uitdrukkelijk de naam van collega Henk Berendse noemen, uitvoerig onderzoek gedaan naar preklinische (premotorische) diagnostiek van de ziekte van Parkinson. Dit leek mogelijk nadat, dankzij ook het werk van collega Tissingh, duidelijk geworden was dat Parkinson patiënten al in het eerste stadium van de ziekte reukstoornissen bleken te hebben (8), en dankzij ook Diederick Stoffers, dat er daarnaast eveneens sprake was reeds vroeg in de ziekte optredende subtiele cognitieve functiestoornissen in de zin van een neiging tot persevereren (9). Financieel daartoe in staat gesteld door ZorgOnderzoek Nederland, onderzochten wij de reukfuncties bij gezonde eerstegraads familieleden van Parkinson patiënten, die nu eenmaal een wat grotere kans dan normaal hebben om deze ziekte te krijgen. Vervolgens verrichtten wij bij de 10% beste en de 10% slechtste ruikers een β -CIT SPECT scan (10). Wij bleken hierbij in staat voor het eerst aan te tonen dat het mogelijk is personen in de presymptomatische fase van de sporadische ziekte van Parkinson op te sporen. De resultaten zullen deze maand gepubliceerd worden in de Annals of Neurology (11). Dit onderzoek zal echter verder uitgebouwd moeten worden voordat het als basis gebruikt zal kunnen worden voor de opzet van een

proefbevolkingsonderzoek. Het eminente belang van dergelijk onderzoek zal duidelijk worden wanneer ik kom te spreken over de behandeling van de ziekte van Parkinson. Waar deze behandeling thans nog symptomatisch is, zal in de komende tijd namelijk mogelijk ook een meer protectieve/preventieve strategie ter beschikking komen. Het laat zich raden dat een dergelijke behandeling zo snel mogelijk, bij voorkeur vóór het optreden van de eerste parkinsonistische verschijnselen opgestart zal moeten worden.

De symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson

de behandeling van de patient met de ziekte van parkinson

Ons gedrag is de enige manier waarop we een interactie met de buitenwereld kunnen aangaan. Om te kunnen overleven moeten we ons dan ook adequaat gedragen. Bij gedragsstoornissen hangt het van de tolerantie van de omgeving af of men zich staande kan houden; de overlevingskansen in een omgeving waar uitsluitend sprake is van een puur reflexmatig gedrag zijn nihil. Een dier met de ziekte van Parkinson zou in het wild niet kunnen overleven. Afhankelijk van de graad van sociale ontwikkeling gedooft de humane samenleving zieken en ziekten. Continue educatie en voorlichting is in dit opzicht echter geboden. Dit lijkt met name belangrijk omdat de kwaliteit van leven van de Parkinson patiënt niet zozeer bepaald lijkt door de motorische en niet-motorische gedragsstoornissen zelf, maar vooral door de subjectieve beleving ervan, de lijdenslast. De kwaliteit van leven wordt dus niet in de eerste plaats bepaald door de objectiveerbare beperkingen en de beïnvloeding van deze beperkingen door de medicatie, maar veeleer door de mate van acceptatie en het omgaan met de handicap en het hiermee samenhangende verlies van de sociale en maatschappelijke rol met eventuele depressiviteit. Het besef dat een behandelend arts met begrip voor deze zaken zeker zo veel bijdraagt aan een betere kwaliteit van leven door het aanbieden van een adequate copingstrategie dan door het voorschrijven van dopaminomimetische geneesmiddelen, is van wezenlijk belang. Kennis en inzicht in het ziektebeeld met anticiperend besef van

alle ziektegebonden en medicatiegebonden complicaties is hierbij essentieel. Niet alleen de behandelend arts, ook zorginstellingen dienen hiertoe bijgeschoold te worden. Parkinson nurses, zoals gelukkig inmiddels ook hier aanwezig, en ook de Parkinson Patiënten Vereniging spelen hierin een belangrijke rol. Begrip, steun en adequate hulp bij zich voordoende problemen zoals het verlies van de rol als ouder, echtgenoot en kostwinner alsook het verlies van zelfwaardering en zelfrespect vraagt meer dan het voorschrijven van een recept. Het vraagt tijd, tijd om een en ander te exploreren, de gedrags-stoornissen en daarmee samenhangende problemen uit te leggen naar de directe omgeving van betrokkene en oplossingen te implementeren.

Op instigatie van de Parkinson Patiënten Vereniging en de stichting TULP, een initiatief uitgaande van Parkinson patiënten en hun directe omgeving, zijn wij momenteel bezig de voorwaarden te definiëren voor een optimaler, meer dan alleen farmacotherapeutische begeleiding en behandeling van de Parkinson patiënt. Onze onderzoeker Hans Bosboom werkt hieraan, in nauwe samenwerking met de afdeling revalidatiegeneeskunde en medische psychologie alsmede met de revalidatie instituten het Roessingh te Enschede en Groot Klimmendaal te Arnhem. Naar ik hoop leidt deze multidisciplinaire benadering tot een beter inzicht in de behoeften van genoemde patiënten en in de manier waarop dit inzicht dan geïmplementeerd kan worden.

Farmacologische suppletie en substitutie van het tekort aan dopamine

Levodopa

Denkend aan een behandeling van de ziekte van Parkinson, een ziekte veroorzaakt door een tekort aan dopamine in de hersenen, lijkt het voor de hand te liggen de dopamine deficiëntie in het centrale zenuwstelsel op te heffen, net zoals bijvoorbeeld ook het tekort aan insuline bij suikerziekte behandeld wordt door het aanvullen van dit tekort. Sinds het begin van de jaren zestig is dit mogelijk, met name door de inspanningen van o.a.

Carlsson, die hier onlangs de Nobelprijs voor mocht ontvangen. Levodopa, oraal toegediend, wordt enzymatisch gedecarboxyleerd tot dopamine en is dan in staat een interactie aan te gaan met de dopamine receptoren. Om dit proces alleen in het centrale zenuwstelsel plaats te laten vinden, werd al snel een uitsluitend perifeer werkzame decarboxylatie-remmer toegevoegd om te voorkomen dat levodopa al in het bloed tot dopamine wordt omgezet. Dopamine kan als zodanig namelijk niet door de bloed-hersenbarrière heen en zal dus nooit de hersenen, waar het nu net nodig is, bereiken. Bovendien kan dopamine ook buiten de hersenen een interactie aangaan met elders in het lichaam aanwezige dopamine receptoren waardoor tal van ongewenste effecten worden bereikt zoals vooral misselijkheid en duizeligheid. Naast het gevaar om al in het bloed gedecarboxyleerd te worden loopt het levodopa ook kans door enzymsystemen zoals catechol-O-methyl-transferase (COMT) voortijdig afgebroken te worden. Om hieraan tegemoet te komen werden de afgelopen jaren farmaca ontwikkeld die hiertegen bescherming boden: de COMT-remmers. Door toevoeging van decarboxylatie-remmers en COMT-remmers zal het meeste levodopa ongehinderd de bloed-hersenbarrière kunnen passeren om dan in de hersenen vervolgens omgebouwd te worden tot dopamine. Tenslotte werden nog farmaca gesynthetiseerd die in staat bleken de enzymatische afbraak van het dopamine in de hersenen te voorkomen: remmers van het mono-amino-oxidase (MAO) zoals selegiline. MAO-remmers, in staat ook de afbraak van het nog door de patiënt zelf geproduceerde dopamine in de hersenen te remmen en zo het vigerende dopaminetekort te compenseren, kunnen in het beginstadium van de ziekte ook zonder levodopa toegediend worden.

Helaas bleek al snel dat het oraal toegediend levodopa niet het wondermiddel was waarop men gehoopt had. De werkingsduur bleek na verloop van maanden tot jaren geleidelijk aan af te nemen, waardoor het effect van de levodopa steeds sneller verbleekt: een farmacokinetisch verschijnsel bekend als 'wearing-off'. Dit verschijnsel wordt veroorzaakt door het progressieve verlies van dopaminerge zenuwcellen bij deze ziekte, waardoor de totale opslag-capaciteit van het dopamine, namelijk in

de vesicles van deze cellen, in de hersenen steeds geringer wordt. Waar aanvankelijk nog lang nadat het levodopa uit het bloed was verdwenen voldoende tot dopamine gedecarboxyleerd levodopa in de hersenen vastgehouden kon worden, begint de cerebrale dopamine spiegel door het progressieve verlies van deze opslagcapaciteit meer en meer in de pas te lopen met de bloedspiegel van het levodopa. Dit verschijnsel treedt dus steeds voorspelbaar op, gekoppeld aan de tijden van inname van het levodopa, immers gecorreleerd aan de beschikbare hoeveelheid dopamine in de hersenen. Men kan dit corrigeren door levodopa korter achtereen aan te bieden of slow-release levodopa preparaten aan te bieden (12). Daarnaast ontwikkelden zich, vooral bij jongere patienten al heel snel, bijwerkingen in de zin van overbeweeglijkheid, het gevolg van 'overgevoeligheid' voor dopamine, zich manifesterend als krampen of een bewegingsonrust met soms grove doelloze bewegingen, bekend als chorea: de motorische response-fluctuaties. Deze treden vooral op wanneer het aanbod van levodopa vanuit het bloed, en dus de hoeveelheid dopamine in de hersenen, op zijn hoogtepunt is of snel fluctueert. Zij lijken veroorzaakt door farmacodynamische factoren, zoals de in de loop van tijd optredende veranderingen in de dopamine receptoren of achtergeschakelde systemen. Deze veranderingen van de dopamine receptor werden en worden nog steeds verondersteld als een gevolg van een pulserende interactie met levodopa, een fenomeen dat door een toenemend verminderende cerebrale opslagcapaciteit bij het voortschrijden van de ziekte versterkt wordt. Overigens lijkt een meer continue aanbieding van levodopa, middels de al genoemde slow-release preparaten, deze verschijnselen niet te voorkomen. Mogelijk staan zij dus in verband met de progressie van de ziekte. Tenslotte treden, door toenemende farmacokinetische veranderingen met doorlopend wisselende en dan onder het minimaal effectieve niveau duikende dopamine-spiegels, na verloop van tijd ook onvoorspelbare motorische response fluctuaties op, de zogenaamde 'on-off' fluctuaties. Deze fluctuaties waarbij patienten na een levodopa gift niet meer voorspelbaar zullen reageren en soms een tijdlang akinetisch als aan de grond vastgenageld kunnen zijn, zijn alleen te verhelpen door de hoeveelheid toegediende levodopa te verhogen. De

dosering zal dan zo hoog moeten worden dat de cerebrale dopaminespiegel altijd boven het minimaal vereiste niveau van effectiviteit blijft. Dit gaat helaas veelal gepaard met een toename van de inmiddels al aanwezige voorspelbare motorische response fluctuaties. Uiteindelijk kan hierbij een situatie ontstaan waarbij patiënten na een gift met levodopa ofwel akinetisch blijven, omdat de effectieve dopaminespiegel in de hersenen niet wordt bereikt, ofwel hyperkinetisch worden doordat weliswaar deze spiegel wordt bereikt doch postsynaptische veranderingen verschijnselen van overgevoeligheid doen ontstaan.

Dopamine agonisten

Sinds de jaren tachtig staan de dopamine agonisten ter beschikking. Dit zijn farmaca die in staat zijn rechtstreeks een interactie met de dopamine receptoren aan te gaan. Dit doen ze echter niet alleen met de receptoren in de hersenen maar ook met die elders in het lichaam. Hierdoor geven deze stoffen bij aanvang van de behandeling vaak een aantal ongewenste effecten, zoals misselijkheid en duizeligheid (iets wat met levodopa in combinatie met een decarboxylatie-remmer dus niet het geval is), effecten te verminderen met het geven van een perifere dopamine receptor antagonist (domperidon). Doorgaans verdwijnen deze effecten door gewenning na enige weken spontaan.

Na bromocriptine kwam pergolide, later ook lisuride, cabergoline, pramipexol en ropinirol ter beschikking. Deze verschillende agonisten onderscheiden zich slechts marginaal in affiniteit voor de, inmiddels vastgestelde, verschillende dopamine receptoren. Ook de klinische effectiviteit ervan is ongeveer hetzelfde, en min of meer vergelijkbaar met die van levodopa, waarbij het mogelijk is de-novo patiënten zelfs enkele jaren adequaat met monotherapie te behandelen (13). Wel kunnen de agonisten iets verschillen in bijwerkingen. Vooral de ergot-alkaloïden lijken wat meer vasculair-gerelateerde bijwerkingen te hebben, terwijl de niet-ergot-alkaloïden vaker geassocieerd lijken met excessive day-time sleeping (14). Behalve deze complicaties kunnen dopamine agonisten, overigens net zoals levodopa, soms een psychose induceren met wanen

en hallucinaties, vooral in die patiënten die bij veroudering meer en meer de grip op het daagse leven verliezen (15). Het merkwaardige is dat deze medicijnen geen motorische response fluctuaties lijken te veroorzaken, mits aan patiënten in monotherapie toegediend, die nimmer blootgesteld zijn geweest aan levodopa (16) Zelfs een eenmalige toediening van levodopa veroorzaakt kennelijk een verandering van het postsynaptische systeem ('priming') waardoor zich overbeweeglijkheid kan ontwikkelen. Overigens, in vroegtijdige combinatie met levodopa wordt het optreden van deze levodopa-geïnduceerde complicatie wel vertraagd.

Aangezien het optreden van deze reeds eerder besproken motorische respons fluctuaties mogelijk toegeschreven zou kunnen worden aan de voortgang van de ziekte, werd verondersteld dat dopamine agonisten daarom mogelijk een vertragend effect op de ziekte zouden kunnen hebben, vergeleken met levodopa. Derhalve werd in een prospectieve studie, financieel ondersteund vanuit NWO, onderzocht of dit mogelijk beschermende effect objectief vastgelegd zou kunnen worden door niet eerder met dopaminomimetica behandelde, zogenaamde de-novo, patiënten gedurende langere tijd dubbelblind met levodopa danwel een dopamine agonist in monotherapie te behandelen onder het periodiek vervaardigen van een b-CIT SPECT scan. Hierbij bleek inderdaad sprake te zijn van enig verschil, waarbij de in de tijd toenemende vermindering van de opgenomen radio-activiteit, te duiden als een toename van het verlies van integriteit van het presynaptische dopaminerge systeem, uitgesprokener was bij de levodopa dan bij de dopamine agonist-behandelde patiënten. Het verschil was helaas niet significant, maar er was een duidelijke trend (17), overeenkomend met bevindingen van een gelijktijdig uitgevoerd fluorodopa-PET gecontroleerd onderzoek in Londen.

Neurochirurgische compensatie van het dopaminetekort

Deep brain stimulation

Naast een farmacologische compensatie van het verlies aan dopamine kan dit tekort ook gecompenseerd worden door andere therapeutische

strategieën. Zo kan men de door dit tekort optredende fysiologische veranderingen van activiteit binnen het extrapiramidale systeem door chirurgische technieken min of meer normaliseren. Dit gebeurt thans door het pallidum of de nucleus subthalamicus, beide door genoemd tekort hyperactief geworden celcomplexen binnen dit systeem, te laederen, bijvoorbeeld middels als 'deep brain stimulation' bekend staande ingrepen. Met name de laatste procedure, de hoog frequente stimulatie van de nucleus subthalamicus, lijkt hierbij bijzonder bevredigend. Door deze stimulatie wordt de spontane activiteit van de overactieve neuronen dramatisch gereduceerd. Door deze ingreep kan de farmacologische dopaminomimetische behandeling fors in omvang teruggebracht en in sommige gevallen zelfs tot nul gereduceerd worden. Ook de door levodopa veroorzaakte dyskinesieën verdwijnen doorgaans na deze ingreep, die meer en meer toegepast wordt. Het is de vraag of door deze ingreep het ziekteproces ook verandert. Denkbaar is dat door de activiteitsvermindering in de nucleus subthalamicus niet alleen de activiteit binnen het extrapiramidale systeem genormaliseerd wordt doch ook dat hierdoor tevens de excitatoire glutamaterge aansturing van de substantia nigra vanuit de nucleus subthalamicus weer normale waarden aan gaat nemen. Hiermee zou dan een eind aan de mogelijk hiermee samenhangende excitatoire toxiciteit en hierdoor optredende progressie van de ziekte kunnen komen. Dierexperimenteel onderzoek ondersteunt deze veronderstelling. Een en ander is, in samenwerking met Alim Benamid, een van de grondleggers van deze opwindende nieuwe behandeling, onderwerp van studie. Denkbaar is dat hierdoor het moment van deze ingreep eerder in de ziekte zal moeten vallen en niet, zoals nu, eerst nadat complicaties van de farmacotherapie de kwaliteit van leven reeds langdurig ondermijnd heeft.

Implantatie van foetale dopamine-producerende cellen

In de jaren tachtig werd de (neurologische) wereld verrast door de eerste transplantatie van dopamine producerende cellen in de hersenen van een Parkinson patiënt. Sedertdien is deze procedure bij zo'n driehonderd

patiënten toegepast, eerst met bijniermergcellen, vanaf 1987 met foetale dopaminerge cellen. Aanvankelijk leken de resultaten verbluffend: ik herinner me nog levendig video-opnamen van behandelde patiënten uit Mexico waarbij Lourdes in het niet viel. Na verloop van tijd werd men echter sceptischer. Alhoewel met behulp van fluorodopa-PET scans een duidelijke toename van dopaminerge activiteit na een dergelijke ingreep kon worden aangetoond, en alhoewel patholoog-anatomisch onderzoek overleving en uitgroeï van het geïmplanteerde weefsel met synaptische contacten liet zien, bleek de klinische effectiviteit niet altijd erg uitgesproken en nam die in sommige gevallen na verloop van tijd ook weer in omvang af. Ondanks veel werk, met name van Olle Lindvall, is nog steeds niet duidelijk hoeveel weefsel nu eigenlijk getransplanteerd moet worden en waar dat dan het beste geïmplanteerd zou kunnen worden. Om aan vooral de klinische onzekerheid een eind te maken werd een dubbelblinde studie in Denver (Curt Freed) en New York (Stanley Fahn) opgestart. Aanvankelijk ontvingen hierbij twintig patiënten stereotactisch, beiderzijds op twee plaatsen in het putamen, dopaminerg weefsel van steeds vier foetussen (zeven tot acht weken na conceptie) terwijl twintig anderen een placebo-procedure ondergingen waarbij de hersenvliezen niet werden doorboord. Na het doorlopen van de dubbelblinde fase (van één jaar) werden nog eens veertien van de aanvankelijk placebo-behandelde participanten geïmplanteerd. De in Maart j.l. in The New England Journal of Medicine gepubliceerde resultaten zijn helaas desastreus. Er bleek na één jaar geen enkel klinisch verschil tussen de behandelde en onbehandelde groep. De individuele resultaten bekijkend bleken de jongere patiënten toch significant minder rigide en bradykinetisch, doch geen enkele patiënt ouder dan zestig jaar leek ook maar enigszins verbeterd door de ingreep. Helaas ontwikkelden zich in vijf van de jongere patiënten, die aanvankelijk duidelijk profijt leken te hebben, na verloop van tijd ernstige dyskinesieën, wijzend op een niet te beheersen excessieve dopamine productie. Hiermee lijkt voorlopig een eind gekomen aan deze ingrepen. Bush heeft zelfs het Department of Health and Human Services gevraagd zich opnieuw uit te spreken over de destijds door Clinton gegeven toestemming om research met foetaal

weefsel te financieren. Met zoveel woorden deelde hij mee dat "taxpayer funds should not underwrite research that involves the destruction of live human embryos".

Humane embryonale stamceltransplantatie

Stamcellen zijn ongedifferentieerde cellen die zich in de eerste embryonale fase kunnen specialiseren tot in principe alle lichaamscellen (de pluripotente progenitorcellen), later vanaf de foetale fase, tot enkele lichaamscellen (de multipotente stamcellen). De pluripotente cellen kunnen, indien tijdig verwijderd uit het embryo, in een specifiek medium gekweekt worden. Zij delen zich dan niet alleen doch specialiseren zich ook: er ontstaat een zogenaamd teratoom waaruit embryonale stamcellijnen zoals neuronale stamcellijnen zijn te isoleren. Uit deze neuronale stamcellijnen zouden zich diverse soorten zenuwcellen kunnen ontwikkelen, ook dopamine producerende zenuwcellen. De eerste humane embryonale stamcellen werden in 1998 verkregen en inmiddels kunnen neuronale cellen geïsoleerd worden. Multipotente stamcellen, na de embryonale stadium aanwezig en dan van belang voor de plasticiteit van de diverse weefsels, zijn ondermeer aanwezig in huid, beenmerg, bloed en hersenen. Zij zijn echter uiterst zeldzaam en moeilijk te isoleren. Beenmerg-stamcellen worden al meerdere jaren toegepast bij de behandeling van sommige bloedziekten. Inmiddels lijken in dierexperimenteel onderzoek neuronale stamcellen uit te kunnen groeien tot meerdere typen zenuwcellen.

De ziekte van Parkinson is een abiotrofe ziekte, dat wil zeggen het is een ziekte veroorzaakt door een degeneratie van vooral één type cel, de dopamine producerende cel, en dat is nu net het ideale toepassingsgebied van genoemde stamcellen. De vraag rijst natuurlijk of deze cellen zich na implantatie niet blijven vermenigvuldigen, waardoor zich complicaties zouden kunnen ontwikkelen zoals de zonet genoemde hyperkinesieën veroorzaakt door een onbeheersbare productie van dopamine bij de implantatie van foetaal weefsel. Het antwoord hierop lijkt ontkennend te moeten zijn. Inmiddels is het met genetische technieken niet alleen

mogelijk stamcellen te immortaliseren, maar ook om de celdeling temperatuursafhankelijk te maken, zodat ze zich bijvoorbeeld bij een temperatuur van 37°C niet meer kunnen delen. Daarnaast is het ook mogelijk deze cellen gevoelig te maken voor specifieke antibiotica, zodat bij een te hoge dopamine productie het aantal cellen gereduceerd kan worden. Of deze hoogstandjes, ontwikkeld door CellFactors in Engeland, inderdaad ook werken, zal nog moeten blijken. De ontwikkelingen zijn wel fascinerend. Er is echter nog een lange weg te gaan voor een verantwoord onderzoek met stamcellen bij patiënten met de ziekte van Parkinson opgestart kan worden. Toch lijkt deze techniek meer kans van slagen te hebben dan de hiervoor besproken transplantatie van foetaal weefsel. Op de eerste plaats kleven er minder ethische problemen aan: moet er thans materiaal van meerdere foetussen worden gebruikt voor één transplantatie, bij deze techniek kan in principe één (onsterfelijk gemaakte) cellijn gebruikt worden voor meerdere implantaties. Daarnaast kan het te implanteren materiaal veel beter gezuiverd en gestandaardiseerd worden dan het foetale weefsel.

De preventieve behandeling van de ziekte van Parkinson

We dienen ons te realiseren dat bovengenoemde therapeutische strategieën uitsluitend symptomatisch en niet curerend zijn. Het uiteindelijke doel, genezing van de ziekte, lijkt vooralsnog niet mogelijk. Ook al zijn we in staat de ziekte al aan te tonen in een stadium waarin er nog geen duidelijk waarneembare ziekte-verschijnselen bestaan, het feit dat we deze (middels nucleair geneeskundig onderzoek) aan kunnen tonen betekent automatisch dat de integriteit van het presynaptische dopaminerge systeem inmiddels al fors is aangetast. Afgestorven dopamine producerende zenuwcellen kunnen niet vervangen worden door het lichaam: neuronen zijn niet in staat zich te vermenigvuldigen. Damage is dus done op het moment van de diagnose. Bovendien, voor een eventuele curatieve behandeling is een bekende etiologie (oorzaak) van de ziekte een *conditio sine qua non*, en helaas is het voorlopig nog niet zover. Nog steeds spreken we van een idiopathische (onbegrepen) ziekte

van Parkinson. Wel is er laatste jaren meer en meer inzicht verkregen in de pathogenese van het ziekteproces. Deze inzichten geven de mogelijkheid in dit proces te interveniëren, te meer omdat we inmiddels weten dat het ziekteproces de eerste duidelijke ziekteverschijnselen vijf tot tien jaren voorafgaat. Een en ander biedt dus uitzicht op protectie, zo u wilt preventie, vooral wanneer de vroegdiagnostiek verder aangescherpt zou kunnen worden.

Nadat aanvankelijk verondersteld werd dat de ziekte van Parkinson een zuiver degeneratief abiotroof ziektebeeld was, ging men na het begin van de vorige eeuw, toen veel patiënten na de Spaanse griep (encefalitis lethargica) parkinsonistische verschijnselen bleken te vertonen, uit van een virale genese. Vooral na de MPTP affaire in de Verenigde Staten won vervolgens een eventuele toxische genese aan populariteit. Zoals de zaken er nu voorstaan lijkt de ziekte van Parkinson een multifactoriële ziekte, deels genetisch, deels door het environment bepaald. Hierbij zou een specifiek in de substantia nigra gelocaliseerde deficiëntie van gereduceerd glutathion ter plaatse het optreden van zogenaamde vrije radicalen in de hand werken. Gereduceerd glutathion is een belangrijk enzym, nodig om waterstofperoxide (een tussenproduct bij het winnen van energie uit voedsel) af te breken. Bij een tekort van dit enzym kunnen, afhankelijk van de omvang van de deficiëntie en natuurlijk ook het aanbod van het substraat, genoemde vrije radicalen ontstaan. Deze worden verantwoordelijk geacht voor een deficiëntie van het complex I van de mitochondriale ademhalingsketen (leidend tot cellulaire energietekorten) en voor oxidatie van de vette membranen van de dopamine producerende cellen (waardoor deze verzepen), beiden een degeneratie van betrokken cellen uitlokkend.

Omdat bij de afbraak van dopamine juist in dat gebied ook waterstofperoxide vrijkomt wordt gedacht dat dopamine synthese- of afbraakremmende behandelingen zoals MAO-remmers en dopamine agonisten (die via een interactie met de presynaptisch gelocaliseerde dopamine autoreceptoren de endogene dopamine productie stil leggen)

een beschermend effect sorteren. Met de regelmaat van de klok worden farmaca ontwikkeld met een potentieel anti-oxidatief en dus de progressie van de ziekte vertragend effect. Het wondermiddel TCH, onlangs voorgesteld als een panacee voor de ziekten van Parkinson, Alzheimer en de Amyotrofische Lateraal sclerose wordt evenals vergelijkbare middelen zoals Rasagiline, op dit moment in de praktijk getoetst. Beide middelen zijn familie van de MAO-remmer selegiline, zoals gezegd een afbraakremmer van dopamine, waarvan het protectieve effect tot op heden ondanks een grootschalig Amerikaans onderzoek nog niet bewezen kon worden. Afgezien van de al eerder vermelde 'trends' bij de behandeling met dopamine agonisten is tot op heden eigenlijk nog nooit een objectief beschermend of vertragend effect van deze interventies aangetoond. De eveneens op deze uitgangspunten stoelende mogelijkheid dat 'deep brain stimulation' middels hoogfrequente subthalamische stimulatie een eind maakt aan de toxische glutamaterge excitatie met progressief versterf van de substantia nigra, wordt eveneens onderzocht.

Er zijn ook andere strategieën denkbaar om een door een tekort aan glutathion geïnduceerde oxidatieve stress, want daar hebben we het dan over, te voorkomen. Zo onderzoekt collega Drukarch thans samen met Van Muiswinkel op onze farmacologische afdeling of het tekort aan dit enzym ondervangen zou kunnen worden door stimulatie van de beschermende zogenaamde tweede fase biotransformatie-enzymen (18,19). De eerste resultaten van dit onderzoek lijken hoopvol en het is dan ook onze hoop dat dit originele onderzoek binnen niet al te lange tijd vertaald kan worden naar de kliniek. Het is echter niet eenvoudig om een protectief, beschermend effect aan te tonen. Zoals reeds vermeld, uit eigen onderzoek weten we dat er vele patiënten langdurig dubbelblind behandeld moet worden om middels longitudinaal SPECT of PET onderzoek een dergelijk effect te kunnen objectiveren (7).

Perspectieven voor de ziekte van Parkinson

Dames en heren, uit mijn voorgaande betoog zal het duidelijk geworden zijn dat er zich fascinerende ontwikkelingen voordoen, maar dat de

uiteindelijke vertaling van deze ontwikkelingen in een werkelijk preventieve behandeling voor de ziekte van Parkinson nog tijd, veel tijd, gaat nemen. U moet zich daarnaast realiseren dat tegenslagen en teleurstellingen, zoals die met de foetale transplantatie, een niet weg te denken onderdeel is van de nog af te leggen weg. Als we door deze teleurstellingen het hoofd in de schoot zouden leggen, zouden we op dit moment niet zo'n hoog ontwikkeld therapeutisch arsenaal tot onze beschikking hebben. Wel lijkt het zinnig ons beter te wapenen tegen de door de pers maar al te gretig opgeklopte verwachtingen.

Kortelings werd een nieuw diermodel van de ziekte van Parkinson beschreven: het rotenon-model in de rat. Rotenon is een in pesticiden frequent aangetroffen stof die, in lage dosering intraveneus toegediend, een selectieve destructie van de dopamine producerende cellen in de substantia nigra opwekt. Dit gebeurt door een hierbij optredende remming van het complex I van de mitochondriale ademhalingsketen. Naast de progressieve degeneratie van het nigrostriatale systeem met de daaraan gekoppelde voor de ziekte van Parkinson specifieke neurochemische en motorische afwijkingen, ontstaan hierbij tevens Lewy lichaampjes-achtige condensaties van α -synucleïne. Deze unieke combinatie van neuropathologische afwijkingen die in geen enkel ander diermodel voor deze ziekte aangetroffen werd, maakt het rotenon-model van grote waarde voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën voor de ziekte van Parkinson. Het is de bedoeling dat dit model op korte termijn op de VU opgestart en vooral verder geëvalueerd zal worden om daarna geïmplementeerd te worden in het lopende onderzoek. Het kan dan zijn waarde bewijzen bij het onderzoek naar de beschermende werking van de tweede fase biotransformatie enzymen, een eerste stap op de gewenste weg naar de Parkinson patiënt.

Omdat geneesmiddelen die de progressie van de ziekte tegengaan zo vroeg mogelijk, met name al in de presymptomatische fase van de ziekte, gegeven moet worden zal de vroegdiagnostiek verder aangescherpt moeten worden. Hierbij valt enerzijds te denken aan een verdere

definiëring van de mensen die de ziekte zouden kunnen krijgen en anderzijds aan het verder verfijnen van diagnostische criteria zoals de reeds besproken subtiele stoornissen van reuk en cognitie, en apparatuur zoals SPECT en PET. Naar alle waarschijnlijkheid zullen vooral susceptibiliteitsgenen in het spel zijn bij de sporadisch voorkomende ziekte van Parkinson. Een eventueel bevolkingsonderzoek zou dus beperkt kunnen worden tot een genetisch te onderscheiden deel van de bevolking. Hierdoor zou diagnostisch onderzoek niet alleen eerder kunnen plaats vinden, maar ook met hogere opbrengst gepaard kunnen gaan (en dus goedkoper zijn).

De realiteit gebiedt hierbij opnieuw nadrukkelijk te vermelden dat vertaling van eventuele bevindingen doorgaans meer tijd neemt dan men zou wensen. De eerstkomende jaren dient dan ook niet gerekend te worden op turbulente ontwikkelingen in de actuele behandeling van deze ziekte. Ik hoop deze wel nog in mijn komende ambtsperiode mee te mogen maken. In de tussentijd moeten wij ons in afwachting op deze ontwikkelingen in de dagelijkse patiëntenzorg nadrukkelijk toeleggen op optimaler multidisciplinaire behandelingsvormen teneinde de kwaliteit van leven voor de huidige patiënten te doen toenemen.

Literatuur

1. Kuiper MA. Neurochemical markers in Parkinson's disease and related disorders. Thesis VU-MC, Amsterdam 2001.
2. Wolters ECh, Vermeulen RJ, Goosen C, Stoof JC. The unilateral MPTP lesioned monkey as an animal model for Parkinson's disease. *Methods Neurosci* 1991;7:153-168.
3. Vermeulen RJ. The functional role of dopamine D-1 receptors. Thesis VU-MC, Amsterdam 1994.

4. Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AGM, Wolters ECh, Royen van E. [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labeling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:133-140.

5. Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AGM, Royen van EA, Stoof JC, Wolters ECh. [123I]FP-CIT SPECT in healthy controls and early stage, drug-naive Parkinsons disease: an excellent discrimination, but lack of correlation with disease severity. *J Nucl Med* 1998;38:1143-1148.

6. Tissingh G, Bergmans P, Booij J, Winogrodzka A, Royen E van, Stoof JC, Wolters ECh. Drug-naive patients with Parkinson's disease in Hoehn & Yahr stage I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [123I]-betaCIT SPECT. *J Neurol*, 1998;245;14-20.

7. Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, Royen van EA, Stoof JC, Wolters ECh. [123I] β -CIT SPECT is a useful method to monitor dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2001;in press.

8. Tissingh G, Berendse H, Bergmans P,

Drukarch B, Stoof JC, Wolters ECh. Loss of olfactory discrimination in de-novo Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2001; in press.

9. Stoffers DJ, Berendse HW, Deijen JB, Wolters ECh. Perseveration is an early sign of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; in press.

10. Wolters ECh, Francot C, Bergmans P, et al. Preclinical (premotor) diagnosis in Parkinson's disease. *J. Neurol* 2000;247(S2):103-109.

11. Berendse HW, Booij J, Francot Ch, Bergmans PML, Hijman R, Stoof JC, Wolters ECh. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001; in press.

12. Wolters ECh, Horstink MWIM, Roos RAC, Jansen ENH and the Dutch Sinemet CR study group. Superior clinical efficacy of Sinemet CR 50/200 versus Sinemet 25/100 in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993;60:648-652.

13. Wolters ECh, Tissingh G, Bergmans PLM, Kuiper MA. Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45(S3):28-34.

14. Wolters ECh. Dopamine agonisten bij de ziekte van Parkinson. Modern Medecine 1999:928-934.

15. Wolters ECh, Berendse HW. Management of psychosis in Parkinson's disease. Current opinion Neurology 2001; in press.

16. Wolters ECh, Winogrodzka A, Booij J, Berendse HW. Pergolide monotherapy does not induce dyskinesia in de-novo, not levodopa-primed Parkinson's disease patients. In preparation.

17. Winogrodzka A, Booij J, Wolters ECh. Progression of Parkinson's disease during long-time pergolide versus levodopa monotherapy in de-novo patients. In preparation

18. Stoof JC, Winogrodzka A, van Muiswinkel FL, Wolters ECh, Voorn P, Groenewegen HJ, Booij J, Drukarch B. Leads for the development of neuroprotective treatment in Parkinson's disease and brain imaging methods for estimating treatment efficacy. Eur J Pharmacol 1999;375:75-86.

19. Drukarch B, van Muiswinkel FL. Drug treatment of Parkinson's disease: Time for phase II. Biochem Pharmacol 1999;59:1023-1031.