



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Van dissonantie naar symfonie: therapeutische innovaties bij de ziekte van Parkinson

Contarino, M.F.

Citation

Contarino, M. F. (2026). *Van dissonantie naar symfonie: therapeutische innovaties bij de ziekte van Parkinson*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4301829>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4301829>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof. dr. Maria Fiorella Contarino

**Van dissonantie naar symfonie:
Therapeutische innovaties bij de ziekte
van Parkinson**



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Van dissonantie naar symfonie:
Therapeutische innovaties bij de ziekte van Parkinson

Oratie uitgesproken door

Prof. Dr. Maria Fiorella Contarino

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar
neurologie

aan de Universiteit Leiden

op maandag 20 April 2026



Universiteit
Leiden

Mevrouw de rector magnificus, geachte leden van de raden van bestuur van het HagaZiekenhuis en het LUMC, leden van het curatorium, His excellence the Ambassador of Italy in the Netherlands, beste collega's, familie en vrienden, zeer gewaardeerde toehoorders

Inleiding

Bij het betreden van deze historische kamer klonk een antiek orgel, dat meteen een plechtige sfeer oproep. Muziek is overal in ons dagelijks leven en bepaalt vaak ongemerkt de toon. Soms neemt ze indrukwekkende vormen aan, zoals in een theater bij een concert of opera.

Terwijl we van een voorstelling genieten, staan we er echter niet bij stil hoeveel factoren er nodig zijn om perfecte harmonie te creëren: een goede muziekcompositie, een orkest, bestaande uit verschillende elementen, de beste instrumenten, de dirigent.

Op dezelfde manier staan we er in het dagelijks leven niet bij stil dat een goed functionerend lichaam een ware symfonie is die ons in staat stelt soepel te bewegen en onafhankelijk te zijn.

Voor mensen met de ziekte van Parkinson is dissonantie een concrete ervaring: een hand die trilt, een stap die niet volgt, een lichaam dat zwijgt waar het wil spreken.

Daar, tussen dissonantie en symfonie, ligt een wereld die we elke dag proberen te begrijpen, tussen wat de hersenen niet meer automatisch doen en wat wij, met kennis en zorg, proberen weer mogelijk te maken.

Vandaag gaat mijn verhaal over innovaties die proberen die harmonie terug te brengen: innovaties die symptomen beter onder controle brengen, innovaties die therapie 'slimmer' maken via biomarkers, adaptieve stimulatie en kunstmatige intelligentie, en innovaties die hopelijk op termijn misschien de ziekte zelf kunnen beïnvloeden.

Een paar dagen geleden, op 11 april, was het Wereld Parkinson Dag en de maand april is *Parkinson Awareness Month*, gewijd aan het vergroten van het bewustwording voor deze snelgroeiende neurologische aandoening. Het is een eer om deze rede juist in April te mogen houden en zo mijn bijdrage te leveren aan deze belangrijke missie.

Sommige data blijven voor altijd in je geheugen gegrift. Voor mij is 14 februari 1999 er zo één. Op die datum woonde ik mijn eerste DBS-operatie bij een patiënt die ik zelf had begeleid. Die ervaring heeft mijn blik op Parkinson en op therapeutische innovatie blijvend gevormd. Ik was toen nog vijfde-jaar co-assistent op de afdeling neurologie. Ik ben dankbaar dat mijn mentoren in Rome me destijds de kans gaven om me direct te specialiseren in DBS en zulke verantwoordelijkheden op me te nemen.

De heer op de wachtlijst was in de veertig. Bij hem was de ziekte begonnen op 27-jarige leeftijd en hij leed er ten tijde van de operatie al 16 jaar aan. Het is misschien niet algemeen bekend dat, hoewel de ziekte van Parkinson gemiddeld rond de leeftijd van 65 jaar begint, er veel patiënten zijn bij wie de ziekte al op jonge leeftijd kan beginnen.

De ziekte van Parkinson: een netwerk dat uit balans raakt

De ziekte van Parkinson wordt gekenmerkt door degeneratie van de substantia nigra, een kern diep in de hersenen die deel uitmaakt van de basale ganglia. Deze neuronale degeneratie leidt tot een dopaminetekort met als pathologisch kenmerk onder andere Lewy-bodies en alfa-synucleïne-pathologie. U kunt de basale ganglia zien als een treinnetwerk: wanneer één "station" niet meer goed functioneert, ontstaat er disfunctie op netwerk-niveau. Bij Parkinson vertaalt die netwerkverstoring zich in motorische beperkingen.

In de zogenaamde "off"-periode, heeft een persoon met Parkinson last van beven. Maar hoewel tremor veel aandacht trekt en bijdraagt aan stigma, is het niet bij iedereen aanwezig en vaak niet het meest invaliderende symptoom. Hij/zij is

ook traag en heeft moeite met repetitieve handbewegingen (bradykinesie), stijfheid, verminderde gezichtsuitdrukking en spraakstoornissen, wat zeer belastend kan zijn voor sociale interacties.[1]

Maar de ziekte van Parkinson is méér dan motoriek: er is een breed spectrum aan niet-motorische symptomen zoals cognitieve-, stemmings-, slaap- en autonome stoornissen, een gastro-intestinale klachten zoals constipatie[2].

Traditionele behandeling: effectief, maar met een prijs

Traditioneel gezien vormt levodopa sinds de jaren zestig de basis van de behandeling van de ziekte van Parkinson.

U herinnert zich wellicht de verbijsterende effecten van het eerste gebruik van levodopa in de film “Awakenings” uit 1990, gebaseerd op een roman van Oliver Sacks. Helaas, zoals ook in die film te zien is, ontwikkelt de overgrote meerderheid van de patiënten bijwerkingen van deze behandeling, zoals motorische fluctuaties met een afwisseling van on- en off-momenten; maar ook dyskinesie, oftewel onwillekeurige, dansende bewegingen. Op de lange termijn kunnen ook psychiatrische, autonome en slaapgerelateerde bijwerkingen optreden.

Andere medicatie, zoals dopamine-agonisten, enzymremmers of anticholinergica, kan ondersteunend zijn, maar ook daarbij zien we bijwerkingen, vooral op langere termijn. De patiënt kan zo tussen twee vuren komen te zitten: symptomen enerzijds en bijwerkingen anderzijds.

Innovaties in symptoomcontrole: DBS

Een alternatief voor orale medicatie zijn de geavanceerde behandelingen, waaronder continue medicatietoediening van levodopa of dopaminoagonist, rechtstreeks in de dunne darm via een slangetje, of subcutaan. Een andere strategie is functionele neurochirurgie en in het bijzonder diepe hersenstimulatie (DBS).

Bij DBS implanteren we een neurostimulator in de hersenen, vergelijkbaar met een pacemaker, of beter gezegd een metronoom om bij onze metafoor te blijven. Twee elektroden worden aan beide zijden van de hersenen geplaatst en leveren

elektrische stimulatie om ontregelde circuits te moduleren. Het meest gebruikte doelwit is de nucleus subthalamicus, onderdeel van de basale ganglia.

In 1999 stond DBS nog in de kinderschoenen: het eerste artikel over DBS van de subthalamische kern van de groep uit Grenoble was in 1995 gepubliceerd [4] en dit was zo ongeveer het enige resultaat op PubMed dat ik kon vinden toen ik informatie zocht.

Het Gemelli-ziekenhuis van de Università Cattolica del Sacro Cuore in Rome was ook een van de eerste centra ter wereld die DBS uitvoerde, met de eerste patiënt die in 1996 werd geïmplant, nu precies 30 jaar geleden. DBS liet binnen enkele seconden de motorische symptomen aanzienlijk minder worden en trillingen verdwijnen. Probeer u voor te stellen wat dit verschil betekent voor de levenskwaliteit van iemand met de ziekte van Parkinson. En gelukkig kunnen deze effecten langdurig aanhouden. Nu, 27 jaar later, zijn er meer dan 20.000 publicaties over dit onderwerp verschenen; en na het zien van meer dan duizend van deze operaties, moet ik toegeven dat ik nog steeds hetzelfde gevoel van ontzag en dankbaarheid heb voor de impact die we op iemands leven kunnen maken. Iemand die weer aan het werk kan, die weer voor de kleinkinderen kan zorgen of gewoon weer van het leven kan genieten met zijn of haar partner en familie.

Daarom heb ik, toen ik in 2006 naar Nederland verhuisde, ernaar gestreefd om de patiëntenzorg, het onderzoek en het onderwijs op dit gebied verder te integreren, eerst in het toen Amsterdam Medisch Centrum (AMC) onder leiding van Hans Speelman, de neurologische grondlegger van DBS in Nederland, en nu in het Haga Ziekenhuis en het Leids Universitair Medisch Centrum, die samen vormen een van de zeven DBS-centra in Nederland, waar inmiddels meer dan 650 patiënten zijn geopereerd.

Mijn vriend en collega Marwan Hariz wees me op een deel van de geschiedenis van medische stimulatie. Het *Leyden Jar*, werd in 1745 uitgevonden door Pieter van Musschenbroek uit

Leiden.[3] Het was 's werelds eerste apparaat dat een hoogspanningslading kon opslaan. Interessant genoeg rond dezelfde tijd beschreef Luigi Galvani met zijn kikkerexperimenten het 'galvanisme'. In beide gevallen werd elektriciteit gebruikt met als doel de mobiliteit van een patiënt te herstellen, maar helaas was het enige resultaat een pijnlijke spiercontractie. Als in Nederland wonende Italiaan voel ik me vereerd dat we deze vroege experimenten vandaag in hun meest geavanceerde vorm kunnen voortzetten met DBS.

DBS is een bewezen effectieve behandeling voor de ziekte van Parkinson. [4] Gemiddeld zien we een verbetering van 40-70% van de motorische symptomen zonder medicatie; waardoor de benodigde hoeveelheid medicatie kan vaak met ongeveer 50% omlaag en onwillekeurige bewegingen of dyskinesieën nemen gemiddeld eveneens af, met een duidelijke winst in kwaliteit van leven [5]

Innovaties in DBS hardware: nieuwe ontwerpen en nieuwe materialen

Toch is deze complexe en levensveranderende behandeling niet perfect. Niet elke patiënt komt ervoor in aanmerking, omdat het verwachte voordeel niet voor iedereen hetzelfde is, en er zijn chirurgische risico's. Zelfs bij geschikte kandidaten is de verbetering nooit 100% en sommige patiënten blijven motorische fluctuaties ervaren. In andere gevallen beperkt het ontstaan van bijwerkingen de stimulatie-intensiteit, doordat aangrenzende structuren worden beïnvloed. En helaas verbetert DBS in de meeste gevallen de levodopa-resistente en niet-motorische symptomen niet, terwijl juist die bepalend kunnen zijn voor kwaliteit van leven.

Daarbij is DBS technisch en organisatorisch complex: het vraagt geavanceerde materialen en hooggekwalificeerde teams. En zelfs wanneer de operatie perfect is uitgevoerd, blijft er een grote uitdaging: het programmeren. Moderne systemen hebben meerdere contactpunten en instelbare parameters (intensiteit, pulsbreedte, frequentie, polariteit), wat resulteert in

veelvrijwel onbeperkte instelmogelijkheden. Het instellen gebeurt in de praktijk nog vaak via trial-and-error, met herhaalde ziekenhuisbezoeken. Dit is belastend voor patiënten en kost tijd en middelen.

Steering

Om de therapeutische breedte te vergroten – dat wil zeggen het verschil tussen de stimulatie-intensiteit die een gunstig effect heeft en de intensiteit die bijwerkingen veroorzaakt – hebben wij en anderen, bijgedragen aan nieuwe elektrode-ontwerpen die stroom *directioneel* kunnen richten.[6] Door de stimulatie preciezer te sturen, nemen de bijwerkingen af en verbetert de effectiviteit van DBS. Inmiddels zijn er commerciële systemen beschikbaar die dit principe toepassen, met aantoonbare klinische voordelen in de dagelijkse praktijk. Aan de andere kant de nieuwe ontwerpen van elektroden bieden nog veel meer mogelijkheden, waardoor het bijna onmogelijk is om ze allemaal te testen op traditionele wijze.

Nieuwe materialen: Grafeen

Maar om echt nieuwe producten te ontwikkelen, kunnen we waarschijnlijk niet blijven vertrouwen op exact dezelfde materialen als vandaag.

De natuurkunde biedt uitkomst. In 2010 ontvingen Geim en Novoselov de Nobelprijs voor de ontdekking van grafeen: het eerste 2D-materiaal, één atoom dik, met unieke mechanische en elektrische eigenschappen, welk ook als supergeleider dient, dat wil zeggen een materiaal zonder elektrische weerstand. [7] Juist die karakteristieken maken het interessant om DBS-technologie verder te verbeteren.

We hebben onlangs een Europese subsidie ontvangen om dit te onderzoeken, samen met Europese partners: universiteiten, startups en nanotechnologiebedrijven. In dit veld komt een neuroloog alleen niet ver; echte innovatie ontstaat in het samenspel met technologische bondgenoten. Hierbij streven we ernaar een nieuwe generatie hersenimplantaten te ontwikkelen

en grondig te testen. Deze apparaten combineren ultradunne, zeer dicht opeengepakte micro-elektroden van grafeen met een kleine, flexibele elektronische eenheid die in de schedel kan worden geplaatst. Het implantaat zal dus sterk geminiaturiseerd zijn, wat betekent dat het veel kleiner en minder ingrijpend zal zijn dan bestaande technologieën. Tegelijk biedt het een zeer hoge ruimtelijke resolutie, waardoor hersenactiviteit in veel meer detail kan worden gemeten en beïnvloed. Naast het implantaat zullen we een minimaal invasieve, robotondersteunde implantatieprocedure ontwerpen die zeer nauwkeurig werkt.

Samen kunnen deze innovaties de deur openen naar effectievere behandelingen voor neurologische aandoeningen, betere hersen-computerinterfaces en een dieper inzicht in hoe de hersenen functioneren, met voortdurende aandacht voor veiligheid en comfort van de patiënt.

6 **Innovaties in software: physiomarkers and Adaptive/closed-loop DBS**

Maar niet alleen de hardware moet worden vernieuwd, ook de software vraagt om innovatie. Een beperking van de huidige stimulatie is dat deze continu wordt gegeven met constante parameters, terwijl Parkinsonsymptomen juist fluctueren: door on-off periodes, van dag tot dag, maar ook door stress, vermoeidheid of dagelijkse activiteiten. Bovendien is elke patiënt anders en reageert anders op therapie.

De nieuwste generatie neurostimulatoren kunnen niet alleen stimuleren, maar ook neuronale signalen meten die diep in de hersenen worden gegenereerd. Deze signalen worden lokale veldpotentialen (LFP) genoemd. Chronische LFP-registraties van elektroden in de nucleus subthalamicus, kunnen dienen als objectieve fysiologische markers (physiomarkers) die via bèta-oscillaties correleren met de ernst van parkinsonverschijnselen zoals rigiditeit en bradykinesie. Een mogelijke innovatie in de kliniek zou zijn om deze bèta-oscillatiedynamiek te gebruiken voor het selecteren van de optimale stimulatiecontacten, waardoor de stimulatieprogrammering efficiënter wordt. Ons

team is begonnen met onderzoek om alle mogelijkheden te verkennen, zodat deze technologie in de dagelijkse praktijk kan worden toegepast. [8-10]

Maar een nog spannendere toepassing is het gebruik van de signalen die thuis tijdens het dagelijks leven worden geregistreerd om de intensiteit van de stimulatie automatisch aan te passen: de zogenaamde adaptieve of *closed-loop* stimulatie. Iets meer dan een jaar geleden kwam de mogelijkheid om chronisch te moduleren op basis van *real time* LFP's, met name bèta-oscillaties, op de markt. [11] Potentiële voordelen voor patiënten zijn onder andere optimale symptoomcontrole op elk moment van de dag, minder bijwerkingen in vergelijking met conventionele continue stimulatie en uiteindelijk een meer gepersonaliseerde behandeling. Als vroege gebruiker, is ons team begonnen met het verkennen van de mogelijkheden van deze nieuwe vorm van stimulatie. Mét enthousiasme, maar ook met realisme: er zijn inderdaad nog veel aspecten die verder onderzocht moeten worden.

Denk bijvoorbeeld aan: welke patiënten hebben het meeste baat en op welke moment, welke signalen zijn het meest geschikt, en hoe stabiel en betrouwbaar ze zijn over tijd.

In samenwerking met Amsterdam UMC en Maastricht UMC gaan we deze en andere vragen beantwoorden via verschillende projecten om optimaal gebruik te maken van dit nieuwe instrument. Daarbij zullen we verschillende soorten informatie integreren (waaronder digitale dagboeken, draagbare sensoren en klinische beoordelingen).

We zijn pas net begonnen met deze nieuwe techniek, maar we kijken nu al uit naar de volgende innovatieve update. Een van de tekortkomingen, is dat de huidige systemen alleen gebaseerd zijn op één frequentie, die vooral correleert met rigiditeit en bradykinesie. Daarom verkennen we nu andere signalen, die tot voor kort mindere aandacht hebben gekregen, zoals de gammafrequenties. Onze eerste analyses suggereren dat gamma correleert juist aan de 'goede' momenten en dus de informatie van de bètasignalen kan aanvullen. Om deze nieuwe

fysiologische marker te onderzoeken, werken we ook samen met het lab van Eric Lowet aan het ErasmusMC, gespecialiseerd in neurofysiologische signaalanalyse in diermodellen.

En toch geldt: Parkinson is meer dan dat. Om echt een *game-changer* te zijn, moeten nieuwe stimulatiemethoden ook niet-dopaminerge symptomen (zoals bevroering of evenwichtsproblemen) en zelfs de niet-motorische symptomen kunnen beïnvloeden, waarvoor tot nu toe geen eenduidige fysiologische marker bestaat.

Naar mijn inzicht, ligt de toekomst van adaptieve stimulatie in *multi-feature* benaderingen die meerdere LFP-kenmerken integreren mogelijk aangevuld met signalen uit de cortex maar ook data van bijvoorbeeld wearables, richting algoritme-gestuurde programmeerkaders. Zulke innovaties in fysiologische markers zullen nieuwe algoritmen en nauwkeurigere signaalregistratie en -verwerking vereisen, die op hun beurt vertrouwen op betere hardware en materialen.

Zoals we de afgelopen jaren hebben ervaren, in de klinische praktijk verschijnen steeds complexere behandelingen, die een toenemende technologische kennis vereisen die soms de expertise van een klinisch neuroloog te boven gaat. Nieuwe technieken worden vaak gepresenteerd als tijdsbesparende oplossingen. Dat maakt ze bijzonder aantrekkelijk voor het management van moderne ziekenhuizen, waar de druk op het zorgsysteem groot is en snelle oplossingen verleidelijk kunnen lijken. Echter tot nu toe heeft elke nieuwe techniek op het gebied van DBS vaak geleid tot een grotere investering in tijd en complexiteit. Tegelijkertijd blijft het onze verantwoordelijkheid om de kwaliteit van zorg expliciet te waarborgen en niet uit het oog te verliezen. De uitdagingen die deze nieuwe technologieën met zich meebrengen, kunnen alleen worden opgelost met behulp van nog geavanceerdere technologieën.

Zoals Blake Ross, mede-bedenker van Mozilla Firefox, zei: *“De volgende grote doorbraak in technologie is diegene die de vorige grote doorbraak bruikbaar maakt.”*

Deze grote doorbraak zal mogelijk berusten op *artificial intelligence* of kunstmatige intelligentie.

Artificial intelligence (AI)

We leven in het tijdperk van kunstmatige intelligentie. Kunstmatige intelligentie wordt al ingezet in klinische studies om de enorme hoeveelheid data die via klinische opnames wordt verkregen, te verwerken. Ik verwacht dat automatische algoritmes binnen korte tijd de signaalruisonderdrukking en automatische contactselectie zullen overnemen en in de nabije toekomst mogelijk gebruikt zullen worden om voor-spellingsmodellen te bouwen voor motorische fluctuaties en de daaropvolgende aanpassing van stimulatieparameters op basis van meerdere inputs. AI-algoritmes zullen op de lange termijn onmisbaar zijn voor het optimaliseren van diepe hersenstimulatie. Kunstmatige intelligentie is echter niet “de makkelijke weg”, maar een krachtig hulpmiddel dat alleen nuttig is in de handen van experts, zelfs en risicovol kan zijn bij onjuist gebruik. Hoewel AI steeds meer nodig is om data te optimaliseren en te beheren, blijft het klinische oordeel nodig om de genuanceerde complexiteit van de ziekte van Parkinson en diepe hersenstimulatie (DBS) te doorgronden.

De rol van de neuroloog blijft altijd essentieel om rekening te houden met de voorkeuren van de patiënt en individuele factoren die de kwaliteit van leven bepalen; een machine zou prioriteit kunnen geven aan een ‘perfecte’ motorische score, terwijl een neuroloog de keuze van een patiënt om bijvoorbeeld ‘langzamer met de vingers te tikken maar beter te kunnen spreken’ zou kunnen bespreken om zijn of haar zelfstandigheid te behouden. En we zullen alle ethische en juridische verantwoordelijkheden moeten afwegen die verbonden zijn aan het delegeren van taken aan AI. We betreden inderdaad een tijdperk van samenwerking, waarin algoritmes het zware werk van patroonherkenning en datasynthese overnemen, waardoor de arts zich kan concentreren op wat er echt toe doet. Neurologie is evenzeer een kunst als een wetenschap: het vereist een genuanceerde interpretatie van de geleefde ervaring

van een patiënt, empathie om een levensveranderende diagnose te stellen en klinische intuïtie om de 'grijze gebieden' van het menselijk brein te ontrafelen die met eenvoudige codes niet te verklaren zijn.

Innovaties door middel van potentiële ziektebeïnvloedende interventies: de rol van microbiota

Parkinson is als een natuurramp die zich nu voltrekt. Met de huidige behandelingen, waaronder geavanceerde therapieën, proberen we op de noodsituatie te reageren en de situatie zoveel mogelijk te normaliseren. Deze behandelingen zijn namelijk alleen symptomatisch. Idealiter zouden we de ramp voorkomen. Dat is momenteel nog niet mogelijk: er zijn geen goedgekeurde preventiestrategieën of ziektemodificerende behandelingen.

Onderzoek op dit gebied groeit, van genetica tot stamceltherapieën toe, maar helaas zijn veel benaderingen tot nu toe niet succesvol gebleken. Zelfs bij aanwezigheid van genetische varianten vertaalt dit zich niet altijd in ziekte. Waarom ontwikkelt de één Parkinson wel en de ander niet? Waarom verschillen beginleeftijd, ernst en respons op medicatie?

De puzzel van de pathofysiologie van de ziekte van Parkinson is nog lang niet opgelost, maar het lijkt duidelijk dat er niet slechts één factor is, maar een multifactoriële oorsprong. Een van deze factoren zou het darmmicrobiota kunnen zijn.

Wat is de microbiota? Een menselijk lichaam bevat zo'n 35 biljoen menselijke cellen en wel 39 biljoen bacteriën, dus de bacteriën zijn eigenlijk in de meerderheid. Zoals iemand in het vakgebied ooit zei: *"Elke keer dat we naar het toilet gaan, worden we een beetje meer mens."*

De darmmicrobiota produceert vitamines, korteketen vetzuren (SCFA's), enzymen en zelfs neurotransmitters, waaronder dopamine, acetylcholine en serotonine.

Gastro-intestinale symptomen komen voor bij tot wel 80% van de patiënten met de ziekte van Parkinson en kunnen het begin van motorische symptomen decennia voorafgaan.[2, 12] Daarnaast wordt Lewy-bodies en α -synucleïne-pathologie

gevonden in darmstructuren. [13, 14] Ontstekingsgerelateerde oxidatieve stress in de darm kan de verkeerde vouwing en aggregatie van α -synucleïne veroorzaken.[15, 16] Dit past bij het concept van "gut-brain axis", de bidirectionele communicatie tussen de darm en het centrale zenuwstelsel.

De darmmicrobiota van Parkinsonpatiënten verschilt significant van die van controles, met relatieve overvloed aan pro-inflammatoire en een tekort aan anti-inflammatoire bacteriële soorten, met minder producenten van korteketenvezuren.[17] Ook is beschreven dat bacteriële enzymen het L-dopa-metabolisme kunnen beïnvloeden, wat theoretisch relevant is voor het respons op levodopa en de ernst van de bijwerkingen.[18, 19]

Fecal Microbiota transplantation (FMT)

Het Propark project, geïnitieerd door prof. Van Hilten en prof. van der Berg, is een grootschalig cohortonderzoek dat een unieke kans biedt om de rol van verschillende factoren bij het bepalen van ziektekenmerken te onderzoeken. Binnen dit project zal ik, in samenwerking met de afdeling microbiologie van het LUMC, leiding geven aan het microbioomonderzoek. Het doel is om correlaties te vinden tussen de samenstelling van de darmmicrobiota en verschillende symptomen, ziekteprogressie en respons op medicatie.

Het volgende aantrekkelijke stap is de darmmicrobiota zelf te beïnvloeden. Minder bacteriële pro-inflammatoire factoren zouden kunnen leiden tot minder darmontsteking en dus mogelijk minder α -synucleïne-aggregatie, met een hypothetisch effect op de ernst en progressie van de symptomen. Als interventies vroeg genoeg plaatsvinden, bv bij presymptomatische patiënten, zouden ze het begin van de ziekte zelfs kunnen voorkomen. Daarnaast zou beïnvloeding van bacteriële routes rond L-dopa-metabolisme mogelijk het klinisch effect van medicatie kunnen verbeteren.

Fecetransplantatie is een innovatieve behandeling waarbij de microbiota van gezonde donoren wordt getransplanteerd bij patiënten.[20, 21] Studies op Parkinson diermodellen hebben

aangetoond dat deze interventie de ernst van de pathologische afwijkingen en van de motorische en gastro-intestinale symptomen kan verminderen.[22, 23]

Bij patiënten is dit nog steeds een experimentele aanpak die momenteel wordt onderzocht. De tot nu toe gepubliceerde studies, inclusief onze bijdrage, laten vooral de veiligheid en haalbaarheid van deze methode zien. Het meest consistent gerapporteerde voordeel was de verbetering van de gastro-intestinale functies. [24-28]. Helaas waren de motorische en niet-motorische uitkomsten heterogeen, en vaak op het rand van de minimaal klinisch relevante verschil. Deze resultaten klinken misschien teleurstellend, maar het is belangrijk op te merken dat de gebruikte methoden enorm varieerden tussen de studies: de snelgroeiende kennis op dit gebied wijst al op mogelijke verbeterpunten waaronder donorselectie, bereidingswijze en toedieningswijze van het materiaal, en voorbehandeling. We zullen deze inzichten gebruiken om in samenwerking met Belgische collega's een grote gerandomiseerde gecontroleerde studie op te zetten.

In deze vroege fase moeten we waken voor het blind volgen van de hype: het risico is dat we patiënten valse hoop geven en hen richting invasieve behandelingen sturen die mogelijk ineffectief of zelfs schadelijk zijn. Aan de andere kant, is onze verantwoordelijkheid als klinici en onderzoekers om hypothesen rigoureuus te blijven testen, transparant te zijn over onzekerheden en kritisch blijven op voorlopige resultaten.

De drie pijlers van de leerstoel: Zorg, onderzoek en onderwijs

Ik ben ervan overtuigd dat deze leerstoel een unieke kans biedt om zorg, onderzoek en onderwijs op hoog niveau te verbinden. De focus ligt op het verbeteren van persoonsgerichte zorg voor mensen met de ziekte van Parkinson door middel van therapeutische innovaties die de kwaliteit van leven verhogen. Hoogwaardige, actuele zorg vraagt om continue innovatie, een multidisciplinaire aanpak en nauwe samenwerking binnen regionale en (inter)nationale netwerken. Kwaliteit voor patiënten en zorgpartners staat hierbij centraal, onder andere door actieve samenwerking met patiëntenverenigingen.

Onderzoek vormt de motor voor innovatie. Nieuwe technologieën bieden kansen voor betere patiëntselectie, monitoring en nazorg, en helpen onvervulde zorgbehoeften te identificeren. Daarnaast verkennen we nieuwe en experimentele behandelingen die potentieel baanbrekend kunnen zijn. Nationale en internationale samenwerkingen versterken de kennisuitwisseling en versnellen de wetenschappelijke vooruitgang.

Onderwijs is bedoeld om onafhankelijke onderzoekers op te leiden met een blijvende toewijding en enthousiasme voor de wetenschap, en jonge collega's met nieuwsgierigheid en enthousiasme voor het vak, met oog voor innovatieve behandelingen en technologieën. Ons centrum streeft ook er naar zich verder te ontwikkelen als een internationaal opleidingscentrum en onze kennis en ervaring te delen met collega's over de hele wereld.

Door zorg, onderzoek en onderwijs te integreren, kunnen nieuwe inzichten sneller worden vertaald naar de praktijk: we zorgen voor de patiënten van vandaag, door middel van onderzoek ontwikkelen behandelingen voor morgen en dragen onze kennis wereldwijd over om de volgende generaties klinici en onderzoekers te inspireren.

Dankwoord

Graag wil ik nu het bestuur van het HagaZiekenhuis en het bestuur van de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Leiden bedanken voor de kans die ze me hebben gegeven om deze functie te bekleden, en Bart Hellebrekers, decaan van het HagaZiekenhuis die zo hard heeft gewerkt om dit mogelijk te maken en ook lid van het curatorium is. De andere leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel: Jan Verschuren, Rodi Zutt en Wilco Peul, die ook een van mijn toegewezen 'sparringpartners' samen met Marieke Adriaanse is: hartelijk dank voor jullie inzet om mij te ondersteunen in dit professionele traject.

Het bestuur van de Stichting van Alkemade-Keuls wil ik bedanken voor hun financiële ondersteuning aan de leerstoel.

Maar voor een goede symfonie kunt u niet alleen spelen: u heeft een orkest nodig waarin elk element cruciaal is, en vooral een harmonieuze samenwerking. Op dezelfde manier vraagt optimale Parkinsonzorg om een multidisciplinair aanpak waarin ieder zijn eigen expertise inbrengt. Ik heb het geluk dagelijks te mogen werken in een uitstekend orkest van fantastische collega's op twee locaties in Den Haag en Leiden.

Aan al mijn huidige en voormalige collega's en mentors gaat mijn oprechte dank uit.

Te beginnen met mijn mentoren in Italië en vervolgens Hans Speelman en Marina De Koning-Tijssen die mij de kans gaven om op het gebied van bewegingsstoornissen en DBS te blijven werken nadat ik naar Nederland was verhuisd, en van wie ik zo veel heb kunnen leren. Mijn dank gaat ook naar mijn voormalige collega's in het nu Amsterdam UMC, locatie AMC: Rick Schuurman, Pepijn van den Munckhof, Fleur van Rootselaar, Hans Koelman en Rob de Bie.

Ik wil hier ook in het bijzonder Arne Mosch en Carel Hoffmann bedanken, de oprichters en, samen met Wim Lelieveld, het oorspronkelijk kernteam van het Haga/LUMC DBS-centrum: ze hebben het voor mij mogelijk gemaakt om een heel bijzondere positie in het HagaZiekenhuis te krijgen en hebben met kennis en kunde maar ook met humor en vriendschap ons werk leuker gemaakt. Bob van Hilten die mij in het LUMC de ruimte gaf om mijn academische carrière verder te ontwikkelen en met zijn proverbiale enthousiasme en bevologenheid altijd een inspiratie is.

Het DBS-dreamteam, dat te veel leden telt om ze allemaal te noemen: onder anderen neurochirurgen Niels Van der Gaag en Thomas van Essen, parkinsonverpleegkundigen Claudia en Michelle, physician assistants Saskia, Nick en Valerie, psycholoog Roy Kuiper, psychiaters Dirk van der Zwart en Esther Lauwen, de fysiotherapeuten, het OK- en radiologiepersoneel; en aan het LUMC kant Dagmar Hepp, en de verpleegkundigen Gerty en Marianne.

Alle secretaresse van het HagaZiekenhuis - in het bijzonder onze DBS-planner Marcella Rog - en van het LUMC, in het bijzonder Carola van Maris.

Alle collega's van de neurologie afdeling van het HagaZiekenhuis en LUMC: neem het me niet kwalijk als ik hier niet alle namen kan noemen.

Natuurlijk in het bijzonder wil ik Rodi Zutt bedanken, naaste collega en sparring partner in de bewegingsstoornissen, goede vriendin en ceremoniemeester van deze oratie: jouw opmerkelijke leiderschaps- en organisatorische vaardigheden zijn voor mij onmisbaar.

Dank aan alle collega's van de afdeling Microbiologie van het LUMC, vooral Joffrey van Prehn, Liz Terveer en Ed Kuijper die de drijvende kracht van het microbiomonderzoek vormen.

Mijn huidige en voormalige studenten, AIOS en promovendi, Victor, Karuna, Vlada, Marjolein, Eline, Max en Doesjka die met hun enthousiasme en talent mij elke dag stimuleren om beter te worden.

Ik wil ook alle patiënten bedanken die de symptomen van een ernstige neurologische aandoening dragen en mij dagelijks inspireren om mijn praktijk en onderzoek voortdurend te verbeteren; alle vrijwilligers die moedig en belangeloos deelnemen aan klinische studies; en allen die zich inzetten voor patiëntenverenigingen en fondsenwerving ten behoeve van onderzoek.

Tot slot wil ik mijn familie bedanken die vanuit Italië is gekomen om hier aanwezig te zijn: helaas kunnen zij deze Nederlandse woorden niet verstaan, maar ik zal hen later mijn uitgebreidere dank betuigen.

En *last but not least* wil ik mijn echtgenote Vincenzo bedanken. Jij hebt mij naar dit land getrokken, dat ik nu mijn thuis noem, en daarmee nieuwe leven- en carrièreperspectieven

voor mij geopend. Je geduld en begrip voor mijn vele werkgerelateerde afwezigheden betekenen meer voor mij dan ik kan uitdrukken. Zonder jou was dit alles simpelweg niet mogelijk geweest.

Afsluiting

Dames en heren, er bestaat niet één ziekte van Parkinson, maar meerdere vormen van de ziekte van Parkinson. De toekomst van zorg ligt daarom in gepersonaliseerde en geïntegreerde zorg met behandelplannen die aansluiten bij de individuele patiënt en het verloop van de ziekte. Tussen dissonantie en symfonie ligt een missie: waarin zowel grote interventies als kleine zorgacties een diepgaand effect kunnen hebben; en waarin innovatie geen doel is, maar een middel om mensen met Parkinson hun ritme terug te geven door beweging, autonomie en kwaliteit van leven te herstellen.

Diepe hersenstimulatie en de inspanning om toekomstige innovatieve behandelingen te ontwikkelen, laten zien dat er zelfs voor een complexe en kwetsbare ziekte ruimte is voor zorg, herstel, en bovenal hoop.

Ik ben ervan overtuigd dat het onze taak als artsen en wetenschappers is om die ruimte zorgvuldig te blijven vergroten.

Ik heb gezegd.

Referentielijst

1. Donaldson, I. and C.D. Marsden, *Marsden's Book of Movement Disorders*. 2012: OUP Oxford.
2. Postuma, R.B., et al., *Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. **27**(5): p. 617-26.
3. Bertholon, P., *De l'électricité du corps humain dans l'état de santé et de maladie ; ouvrage dans lequel on traite de l'électricité de l'atmosphère, de son influence & de ses effets sur l'économie animale*. 1780 P.-F. Didot (Paris)
4. Deuschl, G., et al., *European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies*. *Mov Disord*, 2022. **37**(7): p. 1360-1374.
5. Deuschl, G., et al., *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. *N. Engl. J. Med*, 2006. **355**(9): p. 896-908.
6. Contarino, M.F., et al., *Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation*. *Neurology*, 2014. **83**(13): p. 1163-9.
7. Novoselov, K.S., et al., *Electric field effect in atomically thin carbon films*. *Science*, 2004. **306**(5696): p. 666-9.
8. Thenaisie, Y., et al., *Towards adaptive deep brain stimulation: clinical and technical notes on a novel commercial device for chronic brain sensing*. *medRxiv*, 2021: p. 2021.03.10.21251638.
9. Muller, M., et al., *Online prediction of optimal deep brain stimulation contacts from local field potentials in Parkinson's disease*. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025. **11**(1): p. 234.
10. Muller, M., et al., *From subthalamic local field potentials to the selection of chronic deep brain stimulation contacts in Parkinson's disease - A systematic review*. *Brain Stimul*, 2025. **18**(5): p. 1499-1510.
11. Bronte-Stewart, H.M., et al., *Long-Term Personalized Adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Nonrandomized Clinical Trial*. *JAMA Neurol*, 2025. **82**(11): p. 1171-1180.
12. Poewe, W., *Non-motor symptoms in Parkinson's disease*. *Eur J Neurol*, 2008. **15** **Suppl 1**: p. 14-20.
13. Braak, H., et al., *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003. **110**(5): p. 517-36.
14. Stokholm, M.G., et al., *Pathological alpha-synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients*. *Ann Neurol*, 2016. **79**(6): p. 940-9.
15. Shults, C.W., *Lewy bodies*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(6): p. 1661-8.
16. Forsyth, C.B., et al., *Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease*. *PLoS One*, 2011. **6**(12): p. e28032.
17. Romano, S., et al., *Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation*. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021. **7**(1): p. 27.
18. van Kessel, S.P., et al., *Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease*. *Nat Commun*, 2019. **10**(1): p. 310.
19. Maini Rekdal, V., et al., *Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism*. *Science*, 2019. **364**(6445).
20. Seekatz, A.M., et al., *Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation*. *MBio*, 2014. **5**(3): p. e00893-14.
21. van Nood, E., et al., *Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(5): p. 407-15.
22. Sun, M.F., et al., *Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-alpha signaling pathway*. *Brain Behav Immun*, 2018. **70**: p. 48-60.
23. Sampson, T.R., et al., *Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease*. *Cell*, 2016. **167**(6): p. 1469-1480.e12.
24. Wang, J., et al., *Colonoscopic fecal microbiota transplantation for Mild-to-Moderate Parkinson's Disease: A randomized controlled trial*. *Brain Behav Immun*, 2025. **130**: p. 106086.
25. Segal, A., et al., *Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease - A case series*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021. **207**: p. 106791.
26. Huang, H., et al., *Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(26): p. e16163.
27. Bruggeman, A., et al., *Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in patients with mild to moderate Parkinson's disease (GUT-PARFECT): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial*. *EClinicalMedicine*, 2024. **71**: p. 102563.
28. DuPont, H.L., et al., *Fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease-A randomized repeat-dose, placebo-controlled clinical pilot study*. *Front Neurol*, 2023. **14**: p. 1104759.

PROF. DR. MARIA FIORELLA CONTARINO



She is Professor of Neurology by special appointment at the Leiden University Medical Centre (LUMC) since September 2025, with focus on therapeutic innovations for Parkinson's disease. She also works as Clinical Neurologist at the Haga Teaching Hospital in The Hague, The Netherlands, where she coordinates the Deep Brain Stimulation (DBS) team and the research activities of the department of Neurology.

She graduated cum laude from Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy in 2000 and obtained her specialization in Neurology cum Laude from the same University in 2025.

In 2013 she obtained her PhD at the University of Amsterdam, with a thesis entitled: "Deep Brain Stimulation for movement disorders: toward an improvement of surgical treatment".

Her research focuses on improving the personalized treatment of patients with neurological movement disorders, in particular advancing the field of DBS. She pursues the development of cutting-edge technologies such as novel DBS leads design and

materials, biomarkers for prediction of treatment outcomes, and neurophysiological hallmarks to monitor and guide treatment effects such as recordings of local field potentials.

She authored more than 100 publications in the field of DBS for movement disorders and serves in the Editorial board of journals in this field.

Since 2019 she is Honorary member of the Romanian Parkinson and Movement Disorders Society for outstanding contribution to the teaching and research in the Parkinson's disease and other movement disorders field and is Member of the PhD Teaching Board of the PhD program 'Neuroscience' at the University of Milano Bicocca, Milan, Italy.

She is currently Secretary of the International Parkinson and Movement Disorders Society – European Session and Past Chair of the Neurosurgery Study Interest Group (SIG) of the International Parkinson and Movement Disorder Society



Universiteit
Leiden