University of Groningen

Executieve disfuncties bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Koerts, Janneke; Tucha, Lara; Tucha, Oliver

Published in:
Neuropraxis

DOI:
[10.1007/s12474-015-0096-x](https://doi.org/10.1007/s12474-015-0096-x)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Koerts, J., Tucha, L., & Tucha, O. (2015). Executieve disfuncties bij patiënten met de ziekte van Parkinson: Een aantal nieuwe perspectieven. *Neuropraxis*, 19(5), 115-120. <https://doi.org/10.1007/s12474-015-0096-x>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Executieve disfuncties bij patiënten met de ziekte van Parkinson: een aantal nieuwe perspectieven

Janneke Koerts · Lara Tucha · Oliver Tucha

Samenvatting

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door beperkingen in het executief functioneren. Het executief functioneren speelt een belangrijke rol bij de regulatie van cognitie, emotie en gedrag, en hoewel al veel bekend is over de executieve disfuncties van patiënten met de ziekte van Parkinson, is verdere exploratie noodzakelijk. Het huidige artikel beschrijft drie studies die zich richten op: (1) wat wordt gemeten met *Verbale Fluency Tests* (VFT's) bij patiënten met de ziekte van Parkinson, (2) het meten van het executief functioneren in het dagelijks leven van Parkinson-patiënten en (3) in hoeverre Parkinson-patiënten zich bewust zijn van en inzicht hebben in hun executieve disfuncties.

Trefwoorden ziekte van Parkinson · executief functioneren · neuropsychologische diagnostiek · ziekteprogressie

Inleiding

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door een dopaminerg disfunctioneren van de circuits tussen de cortex frontalis en het striatum. De klinische diagnose wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van minstens twee van vier motorische symptomen, te weten: een rusttremor, bradykinesie, rigiditeit en houdingsinstabiliteit. Hoewel de ziekte van Parkinson vaak wordt omschreven als een bewegingsstoornis, is het in de laatste twintig tot dertig jaar steeds duidelijker

geworden dat de ziekte van Parkinson wellicht beter omschreven kan worden als een neuropsychiatrische aandoening. De belangrijkste redenen hiervoor zijn dat de ziekte van Parkinson wordt gekenmerkt door verschillende niet-motorische symptomen en dat patiënten met de ziekte van Parkinson aangeven dat de niet-motorische symptomen hen meer belemmeren in het dagelijks functioneren en een sterker negatief effect hebben op hun kwaliteit van leven dan de motorische symptomen [1–4]. Zo wordt bij ongeveer 40 % van de patiënten op een bepaald moment tijdens de ziekte een depressie vastgesteld [5]. Ook kan een depressie voorafgaan aan het ontstaan van de motorische symptomen [6]. Daarnaast komen visuele hallucinaties [7], angststoornissen [8], vermoeidheid [9] en apathie [10] regelmatig voor. Ook hebben veel patiënten cognitieve beperkingen [11–13]. Hoewel beperkingen kunnen voorkomen

J. Koerts (✉) · L. Tucha · O. Tucha
Afdeling Klinische en Ontwikkelingsneuropsychologie,
Rijksuniversiteit Groningen,
Groningen, Nederland
e-mail: janneke.koerts@rug.nl

in alle cognitieve domeinen wordt vaak verondersteld dat het executief functioneren het domein is dat bij patiënten met de ziekte van Parkinson het vaakst is aangedaan. Het executief functioneren is een paraplu-begrip voor meerdere cognitieve processen van een hogere orde, zoals inhibitie, planning, monitoring, cognitieve flexibiliteit en het werkgeheugen, die noodzakelijk zijn voor het reguleren van cognitie, emotie en gedrag [14]. Muslimovic et al. [15] tonen aan dat 63 % van de nieuw-gediagnosticeerde patiënten met de ziekte van Parkinson cognitieve beperkingen laten zien op minstens één neuropsychologische test en dat het geheugen en de executieve functies de cognitieve domeinen zijn die het vaakst zijn aangedaan. Hoewel er geen twijfel over bestaat dat de ziekte van Parkinson wordt gekenmerkt door beperkingen in de executieve functies, is verdere exploratie van deze beperkingen noodzakelijk. Hiervoor zijn verschillende redenen aan te voeren. Allereerst meten de tests die worden gebruikt om de executieve functies in kaart te brengen vaak meer dan alleen de executieve functies, denk hierbij aan *Verbale Fluency Tests* (VFT's). De vraag is dan ook wát VFT's precies meten bij de ziekte van Parkinson en of deze tests hetzelfde meten in de verschillende stadia van de ziekte. Ten tweede is het erg lastig om het executief functioneren in het dagelijks leven te meten; de ecologische validiteit van veel neuropsychologische tests is namelijk niet optimaal. Zijn er mogelijk tests beschikbaar die beter in staat zijn om te bepalen of patiënten met de ziekte van Parkinson beperkingen hebben in het executief functioneren in het dagelijks leven? Ten slotte leeft de vraag in hoeverre Parkinson-patiënten zich bewust zijn van en inzicht hebben in hun executieve disfuncties. Kennis over het inzicht van patiënten in hun eigen functioneren is van groot belang, aangezien een goed inzicht in het eigen functioneren bijdraagt aan de bereidheid om behandeling te zoeken en na te leven [16, 17]. In het huidige artikel worden drie artikelen beschreven die ingaan op de hier beschreven vragen.

Wat wordt gemeten met VFT's bij patiënten met de ziekte van Parkinson?

VFT's worden vaak gebruikt om het executief functioneren in kaart te brengen [14]. Deze tests blijken erg gevoelig te zijn bij de ziekte van Parkinson, aangezien veel patiënten al in de vroege stadia van de ziekte een beperking laten zien op VFT's en een verminderde prestatie op deze tests een voorspeller is van het ontwikkelen van Parkinson-dementie [18]. Afname van een VFT kost

weinig tijd en is eenvoudig [14]. VFT's vereisen de productie van verschillende woorden die behoren tot een bepaalde categorie, die binnen een bepaalde tijd moeten worden opgenoemd. Categorieën die doorgaans worden gebruikt, zijn vaak semantisch van aard (bijvoorbeeld de categorie 'Dieren') of fonetisch (bijvoorbeeld de categorie 'Woorden die beginnen met de letter D'). Als tijdslimiet wordt veelal één of twee minuten toegepast. Aangenomen wordt dat VFT's een efficiënte organisatie van het terughalen van woorden uit het geheugen vereisen. Daarnaast moet worden bijgehouden welke antwoorden al zijn gegeven (kortetermijngeheugen). Ook vragen VFT's om de initiatie van gedrag, inhibitie van foute antwoorden en de flexibiliteit om over te stappen naar goede antwoorden. Verschillende cognitieve functies, zoals het geheugen, de executieve functies en de psychomotorische snelheid (in verband met de tijdslimiet) zijn dus van invloed op de prestatie op VFT's. Echter, aangezien de prestaties op VFT's vooral worden beoordeeld op basis van het totaal aantal correct genoemde woorden, is het niet duidelijk welke cognitieve functies of beperkingen door deze score worden gereflecteerd. Hier komt bij dat de ziekte van Parkinson een progressieve neurodegeneratieve aandoening is. De vraag is daarom of met VFT's tijdens verschillende stadia van de ziekte hetzelfde wordt gemeten.

Om deze vraag te beantwoorden, werden 88 Parkinson-patiënten geïncludeerd, die vervolgens werden verdeeld over twee groepen: patiënten in een mild stadium van de ziekte ($n=60$) en patiënten in een matig-ernstig stadium van de ziekte ($n=25$; van drie Parkinson-patiënten was het stadium van de ziekte onbekend). Patiënten in de late stadia van de ziekte werden geëxcludeerd, omdat zij motorisch te sterk waren aangedaan om deel te nemen aan het onderzoek of omdat zij vanwege Parkinson-dementie de testinstructies mogelijk niet goed begrepen. Naast patiënten werden ook 65 gezonde ouderen geïncludeerd, die werden gematcht met de patiëntengroep voor de variabelen leeftijd, geslacht en opleiding. Alle deelnemers werden onderzocht met semantische VFT's (categorieën 'Dieren' en 'Beroepen') en fonetische VFT's (categorieën 'Letter D', 'Letter A' en 'Letter T') en met tests voor het geheugen, de executieve functies en de psychomotorische snelheid [19].

De resultaten lieten zien dat patiënten met de ziekte van Parkinson minder woorden produceerden tijdens VFT's dan gezonde ouderen en dat patiënten in een matig stadium van de ziekte weer minder woorden opnoemden dan patiënten in een mild stadium van de ziekte. Ook werd gevonden dat VFT's in verschillende stadia van de ziekte verschillende cognitieve functies meten.

De prestaties op zowel semantische als fonetische VFT's van Parkinson-patiënten in de milde stadia van de ziekte werden voorspeld door een verminderde psychomotorische snelheid (gemeten met de *Trail Making Test (TMT) part A*). Deze bevinding sluit goed aan bij wat bekend is over VFT's. Unsworth et al. lieten namelijk zien dat psychomotorische snelheid cruciaal is voor een goede prestatie op VFT's [20]. Binnen de groep Parkinson-patiënten in een matig-ernstig stadium van de ziekte werd echter gevonden dat de prestatie op VFT's niet alleen werd voorspeld door een verminderde psychomotorische snelheid, maar ook door een verminderde cognitieve flexibiliteit (*Trail Making Test part B*). Een eerder uitgevoerde longitudinale studie toonde aan dat Parkinson-patiënten gedurende een periode van drie jaar de sterkste achteruitgang lieten zien op dezelfde cognitieve flexibiliteits- en psychomotorische snelheidstest als die werd gebruikt in de huidige studie (*Trail Making Test part B*; [21]). Het zou dus kunnen dat tijdens de progressie van de ziekte beperkingen in de cognitieve flexibiliteit meer op de voorgrond komen te staan, die dan vervolgens een steeds grotere invloed krijgen op de prestaties op VFT's.

Verschillende cognitieve functies liggen dus ten grondslag aan de prestaties op VFT's van Parkinson-patiënten in verschillende stadia van de ziekte. Een verminderde prestatie op VFT's representeert dus niet zonder meer een beperking in de executieve functies. In plaats daarvan moeten de prestaties van Parkinson-patiënten op VFT's worden geïnterpreteerd in de context van de ernst van hun ziekte en beperkingen in andere cognitieve domeinen [19].

Executief functioneren in het dagelijks leven

Het executief functioneren in het dagelijks leven is lastig te meten met standaardtests voor executieve functies. Zo werd bijvoorbeeld geobserveerd dat patiënten met laesies in de cortex frontalis significante beperkingen hebben in het executief functioneren in het dagelijks leven, terwijl zij een intacte prestatie laten zien op standaardtests voor executieve functies [22, 23]. Deze verminderde ecologische validiteit wordt allereerst veroorzaakt doordat de beschikbare tests vaak erg gestructureerd zijn, aangezien deze tests duidelijke regels hebben, doelen stellen en aangeven wanneer patiënten moet starten en stoppen. Situaties in het dagelijks leven die een beroep doen op de executieve functies zijn echter gewoonlijk ongestructureerd, hebben niet altijd een duidelijk doel, oplossing, begin en einde. Ook zijn er vaak verschillende oplossingen voor een bepaald probleem, terwijl er bij gestandaardiseerde tests vaak

maar één of twee goede oplossingen zijn. Daarnaast zijn executieve functietests vaak gericht op het meten van een enkel aspect van het executief functioneren, zoals inhibitie of cognitieve flexibiliteit. Het dagelijks leven vraagt echter om een doelgerichte 'samenwerking' tussen de verschillende aspecten van het executief functioneren, waarbij factoren als mentale inspanning, psychomotorische snelheid en het geheugen een significante invloed kunnen hebben op de prestaties.

In verband met de bovenstaande moeilijkheden werd de zogenaamde *Cognitive Effort Test (CET)* ontwikkeld [24]. In tegenstelling tot standaardtests voor executieve functies richt de CET zich niet alleen op wat patiënten doen en hoe zij taken uitvoeren, maar ook op of patiënten bepaald gedrag zelf initiëren. De CET is een visueel-motorische test die bestaat uit drie taken (een computertaak, een telefoonboektaak en een motorische schroeftaak). De test werd gevalideerd binnen een groep schizofreniepatiënten en is relatief ongestructureerd, aangezien er geen specifieke regels worden gegeven over hoe de test moet worden uitgevoerd. De test voorziet patiënten van de mogelijkheid om meerdere taken tegelijkertijd uit te voeren, maar biedt ook de mogelijkheid om de taken sequentieel te voltooien. Daarnaast worden de onderzochte patiënten niet voorbereid op (onverwachte) problemen die zich tijdens het uitvoeren van de test voordoen. Wat uitkomstmaten betreft, beoordeelt de CET of patiënten gedrag initiëren ('Initiatiefname'), hoe zij van plan zijn om de drie verschillende taken uit te voeren ('Planning') en in hoeverre zij de taken sequentieel dan wel parallel uitvoeren ('Multitasking').

De CET werd afgenomen bij 36 niet-dementerende Parkinson-patiënten en 34 gezonde ouderen, gematcht voor leeftijd, geslacht en opleiding. Daarnaast werden alle deelnemers onderzocht met standaardtests voor het geheugen, de executieve functies en de psychomotorische snelheid [25]. Uit het onderzoek kwam naar voren dat patiënten met de ziekte van Parkinson significant lagere scores behaalden op 'Planning' en 'Multitasking' dan gezonde ouderen, terwijl beide groepen een vergelijkbare prestatie lieten zien op 'Initiatiefname'. Dit betekent dat Parkinson-patiënten een meer sequentiële dan parallelle taakuitvoering planden en vertoonden dan gezonde ouderen. Daarnaast kwam naar voren dat de meer sequentiële planning en taakuitvoering van Parkinson-patiënten was geassocieerd met een verminderde psychomotorische snelheid. Doordat een verminderde psychomotorische snelheid een van de belangrijkste kenmerken is van de ziekte van Parkinson, is de meer sequentiële taakplanning en -uitvoering mogelijk een

verstandige manier om te compenseren voor psychomotorische traagheid. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met een eerder uitgevoerde studie die gebruikmaakte van een gecomputeriseerde kooktaak [26]. Deze onderzoekers lieten zien dat Parkinson-patiënten en gezonde ouderen verschillende strategieën hadden om de taak uit te voeren. Terwijl gezonde ouderen twee taken tegelijkertijd uitvoerden, verbeterden Parkinson-patiënten hun prestatie door zich te richten op één taak en door minder tijd te besteden aan de tweede taak. In overeenstemming met deze compensatiehypothese is de bevinding dat de prestatie op de CET verschilde tussen patiënten in verschillende stadia van de ziekte. Patiënten in de milde stadia van de ziekte ($n=12$) planden namelijk om hetzelfde aantal taken tegelijkertijd uit te voeren als gezonde ouderen, terwijl patiënten in een matig-ernstig stadium van de ziekte ($n=24$) planden om minder taken tegelijk uit te voeren in vergelijking met patiënten in een mild stadium van de ziekte. Wat de uiteindelijke uitvoer van de taken betreft, werden geen verschillen gevonden tussen patiënten in de verschillende stadia van de ziekte. De resultaten van dit onderzoek suggereren dus dat patiënten met de ziekte van Parkinson rekening houden met hun beperkingen wanneer zij de uitvoer van taken plannen. Deze compensatie lijkt vooral aanwezig bij patiënten in een wat verder gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson [25]. Echter, als patiënten met de ziekte van Parkinson compenseren voor hun beperkingen, wordt wel verwacht dat zij ook inzicht hebben in hun eigen functioneren.

Hebben patiënten met de ziekte van Parkinson inzicht in de eigen executieve disfuncties?

Binnen de neuro(psycho)logische praktijk is het van groot belang te weten in hoeverre patiënten verslag kunnen doen van de beperkingen die zij ervaren. Met betrekking tot de ziekte van Parkinson zijn er echter weinig studies uitgevoerd naar de klachten die patiënten zelf hebben ten aanzien van hun cognitieve beperkingen. Daar komt bij dat de weinige studies die wel zijn uitgevoerd methodologische beperkingen hebben (bijvoorbeeld gebruik van instrumenten waarvan de criteriumvaliditeit onvoldoende was), en inconsistente resultaten rapporteren [27–29]. Klachten over het cognitief functioneren kunnen een negatieve invloed hebben op de hoeveelheid stress die mantelzorgers ervaren en bijdragen aan de bereidheid om behandeling te zoeken en na te leven [16, 17]. Daarom is het van belang een beter

inzicht te krijgen in de klachten van Parkinson-patiënten over hun cognitieve beperkingen en specifiek over hun executieve disfuncties.

34 niet-dementerende Parkinson-patiënten participeerden in deze studie [30]. Daarnaast werden 25 gezonde ouderen geïncludeerd (gematcht voor leeftijd, geslacht en opleiding). Aan alle deelnemers en aan hun partners werd gevraagd om de *Dysexecutive Questionnaire* (DEX) in te vullen. De DEX heeft een goede criteriumvaliditeit en bestaat uit twintig vragen die zich richten op het executief functioneren in het dagelijks leven, die op een vijfpuntschaal beantwoord moeten worden. Daarnaast werden alle deelnemers onderzocht met standaardtests voor executieve functies.

Patiënten met de ziekte van Parkinson rapporteerden significant meer problemen met het executief functioneren in het dagelijks leven dan gezonde ouderen. Daarnaast rapporteerden patiënten evenveel problemen als hun partners. Dit laatste suggereert dat patiënten met de ziekte van Parkinson een goed inzicht hebben in hun eigen functioneren. De problemen die door de patiënten werden gerapporteerd, kwamen echter niet overeen met wat werd gemeten met standaardtests voor executieve functies. Hoewel patiënten een verminderde prestatie lieten zien op een aantal van deze tests, correleerden deze verminderde prestaties namelijk niet met klachten over het executief functioneren in het dagelijks leven die werden gerapporteerd door de Parkinson-patiënten zelf. Dit kan worden verklaard door het gebrek aan ecologische validiteit van veel standaard neuropsychologische tests, maar daarnaast kan op basis van deze resultaten ook worden geconcludeerd dat het binnen de neuropsychologische diagnostiek bij patiënten met de ziekte van Parkinson van belang is om zowel de neuropsychologische testprestaties als de subjectieve klachten van patiënten te beoordelen. Standaard neuropsychologische tests richten zich namelijk vaak op de beste prestatie van een patiënt, terwijl vragenlijsten die worden gebruikt om het functioneren in het dagelijks leven te beoordelen zich richten op het normale, dagelijkse niveau van functioneren.

De overeenstemming tussen Parkinson-patiënten en hun partners bleek echter niet aanwezig te zijn in alle stadia van de ziekte. Hoewel patiënten met een milde vorm van de ziekte ($n=25$) evenveel klachten rapporteerden als hun partners, rapporteerden Parkinson-patiënten in een matig-ernstig stadium van de ziekte ($n=18$) meer problemen met het executief functioneren in het dagelijks leven dan hun partners. Het is niet waarschijnlijk dat patiënten in een matig-ernstig stadium van de ziekte hun beperkingen overschatten en dus een verminderd inzicht hebben in hun eigen functioneren. Onder-

zoek bij patiënten met neurodegeneratieve aandoeningen anders dan de ziekte van Parkinson laat namelijk zien dat patiënten die een beperkt inzicht hebben in hun eigen functioneren onverschillig zijn ten opzichte van de consequenties van hun aandoening en daardoor hun beperkingen onderschatten [31]. Een meer waarschijnlijke verklaring voor deze bevinding is dat de partners van patiënten de beperkingen in het executief functioneren in het dagelijks leven onderschatten. Patiënten met een matig-ernstige vorm van de ziekte van Parkinson leven namelijk al vaak enige jaren met de ziekte en partners zijn zich na verloop van tijd mogelijk niet meer volledig bewust van de beperkingen die de patiënt dagelijks ervaart.

Kortom, niet-dementerende Parkinson-patiënten zijn zich bewust van en hebben inzicht in hun problemen met het executief functioneren in het dagelijks leven en rapporteren aanzienlijk meer problemen dan gezonde ouderen. De problemen die Parkinson-patiënten rapporteren, komen echter niet overeen met hun prestaties op neuropsychologische tests. Binnen de neuropsychologische diagnostiek is daarom zowel een objectieve benadering (met behulp van standaardtests) als een subjectieve benadering van belang om een goed beeld te krijgen van de beste prestaties van de patiënt en de problemen die de patiënt in het dagelijks leven ervaart [30].

Conclusie

De drie studies die in dit artikel worden beschreven, geven een gedetailleerder inzicht in de executieve disfuncties van patiënten met de ziekte van Parkinson. Allereerst komt naar voren dat de prestaties van Parkinson-patiënten op VFT's (en mogelijk ook op andere neuropsychologische tests) moeten worden geïnterpreteerd binnen de context van de ernst van de ziekte en de beperkingen in cognitieve functies anders dan het executief functioneren. Daarnaast laten deze studies zien dat niet-dementerende Parkinson-patiënten zich bewust zijn van hun executieve disfuncties en (deels) kunnen compenseren voor hun beperkingen. Deze laatste bevindingen bieden een goed startpunt voor het aanbieden van cognitieve revalidatie aan patiënten met de ziekte van Parkinson. Hoewel recent onderzoek aantoont dat deze behandelingen haalbaar en effectief zijn bij patiënten met de ziekte van Parkinson [32, 33] wordt cognitieve revalidatie helaas niet standaard aangeboden aan Parkinson-patiënten. Hier zou verandering in moeten komen. Patiënten met de ziekte van Parkinson leven immers vaak vele jaren met hun ziekte en het aanleren van compensatietechnieken in de beginfase van de ziekte kan dan ook van belang zijn om de kwaliteit van leven in de milde, maar ook in het matig-ernstige stadium te verbeteren.

Literatuur

1. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248(1-2):151-7.
2. Klepac N, Trkulja V, Relja M, Babic T. Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. *Eur J Neurol.* 2008;15(2):128-33.
3. Klepac N, Hajnsek S, Trkulja V. Impact of pre-morbid depression on health-related quality of life in non-demented Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(1):21-7.
4. Zis P, Rizos A, Martinez-Martin P, Pal S, Silverdale M, Sharma JC, et al. Non-motor symptoms profile and burden in drug naive versus long-term Parkinson's disease patients. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(3):541-7.
5. Starkstein SE, Brockman S, Hayhow BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(6):468-72.
6. Leentjens AF, Akker M Van den, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord.* 2003;18(0885-3185; 4):414-8.
7. Koerts J, Borg MA, Meppelink AM, Leenders KL, Beilen M van, Laar T van. Attentional and perceptual impairments in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(4):270-4.
8. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord.* 2011;26(3):484-92.
9. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord.* 2007;22(0885-3185; 3):297-308.
10. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destee A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(0885-3185; 6):778-84.
11. Koerts J, Leenders KL, Brouwer WH. Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: controlled and automatic behavior. *Cortex.* 2009;45(0010-9452; 8):922-9.

12. Muslimovic D, Schmand B, Speelman JD, Haan RJ de. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13(6):920–32.
13. Koerts J, Tucha O. Cognitief functioneren bij patiënten met de ziekte van Parkinson. *Tijdschrift voor Neuropsychologie.* 2014;9:89–93.
14. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests. 3rd edn. New York: Oxford university press; 2006.
15. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65(15):632–8; 1239–45.
16. Rymer S, Salloway S, Norton L, Malloy P, Correia S, Monast D. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(4):248–53.
17. Seltzer B, Vasterling JJ, Yoder JA, Thompson KA. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: relation to caregiver burden. *Gerontologist.* 1997;37(1):20–4.
18. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009;132(Pt 11):2958–69.
19. Koerts J, Meijer HA, Colman KS, Tucha L, Lange KW, Tucha O. What is measured with verbal fluency tests in Parkinson's disease patients at different stages of the disease? *J Neural Transm.* 2013;120(3):403–11.
20. Unsworth N, Spillers GJ, Brewer GA. Variation in verbal fluency: a latent variable analysis of clustering, switching, and overall performance. *Q J Exp Psychol (Hove).* 2011;64(3):447–66.
21. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Haan RJ De, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(3):426–37.
22. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology.* 1985;35(12):1731–41.
23. Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain.* 1991;114(0006–8950; Pt 2):727–41.
24. Beilen M van, Zomeren EH van, Bosch RJ van den, Withaar FK, Bouma A. Measuring the executive functions in schizophrenia: the voluntary allocation of effort. *J Psychiatr Res.* 2005;39(0022–3956; 6):585–93.
25. Koerts J, Beilen M van, Tucha O, Leenders KL, Brouwer WH. Executive functioning in daily life in Parkinson's disease: initiative, planning and multi-task performance. *PLoS One.* 2011;6(12):e29254.
26. Bialystok E, Craik FI, Stefurak T. Planning and task management in Parkinson's disease: differential emphasis in dual-task performance. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14(14):69–76; 2:257–65.
27. Alcalay RN, Mejia-Santana H, Tang MX, Rakitin B, Rosado L, Ross B, et al. Self-report of cognitive impairment and mini-mental state examination performance in PRKN, LRRK2, and GBA carriers with early onset Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;24:1–5.
28. Marino SE, Meador KJ, Loring DW, Okun MS, Fernandez HH, Fessler AJ, et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav.* 2009;14(3):459–64.
29. Dujardin K, Duhamel A, Delliaux M, Thomas-Anterion C, Destee A, Defebvre L. Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. *J Neurol.* 2010;257(1):79–84.
30. Koerts J, Beilen M van, Leenders KL, Brouwer WH, Tucha L, Tucha O. Complaints about impairments in executive functions in Parkinson's disease: the association with neuropsychological assessment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(2):194–7.
31. Williamson C, Alcantar O, Rothlind J, Cahn-Weiner D, Miller BL, Rosen HJ. Standardised measurement of self-awareness deficits in FTD and AD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(2):140–5.
32. Vlagsma TT, Koerts J, Fasotti L, Tucha O, Laar T van, Dijkstra H, et al. Parkinson's patients' executive profile and goals they set for improvement: why is cognitive rehabilitation not common practice? *Neuropsychol Rehabil.* 2015;19:1–20.
33. Vlagsma TT, Spikman JM. Review: Neuropsychologische behandelingen voor patiënten met de ziekte van Parkinson. *Tijdschr voor Neuropsychol.* 2014;9:128–43.